

DICEMBRE 2021
PERIODICO TRIMESTRALE



INNOVAZIONE e-SALUTE

NUMERO
4

ANNO
2

PREZZO
10,00



ALZHEIMER:

la scommessa della ricerca
e dell'innovazione terapeutica e di cura

Connected Care e presa in carico
Indagine sullo stato della Telemedicina nel Sud Italia

ATCGTAGCCGIBLIALORALDLDU : m : : :
TCGTAGCCTGATCCGTAGTATTGTAGCCCTGA
CTGCTGACGCCGTAGTCTACGTGCTGACCC
CCCATCGCCTGA**ALESSANDRA**CCATCGCCT
GTCTAGCTAGATCGTTACGATCGTAGTCTAC
GTGCTTAGGACGGTAGTCTACGGCTTACGAC
ATCGTAGCCGTGACCGTACCGTAGTCTAC
GTGACCGTACCCCATCGCCTATTGAC

La sequenza di lettere ACGT – Adenosina, Citosina, Guanina, Timina – descrive la struttura primaria del DNA, su cui si concentra la ricerca biomolecolare.

Le persone sono nel nostro codice genetico.

Sclerosi Multipla, Atrofia Muscolare Spinale, Alzheimer, Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, Artrite Reumatoide, Psoriasi. Ci sono malattie croniche invalidanti molto impegnative da affrontare per i pazienti e le loro famiglie. Ma ci sono anche nuove frontiere nella ricerca: la terapia genica, i farmaci biosimilari. A queste si dedica Biogen, per dare risposte innovative e sostenibili e cambiare davvero la vita delle persone.

Fondata nel 1978, Biogen è da oltre 40 anni pioniera nell'ambito delle biotecnologie applicate alle neuroscienze

WWW.BIOGENITALIA.IT

Caring Deeply. Working Fearlessly. Changing Lives.™



Indice

INNOVAZIONE e-SALUTE

Rivista di Innovazione per l'Italia,
Fucina di idee e progetti per il futuro

ISSN 2724-3354

Anno 2
Numero 4
Dicembre 2021
Periodico trimestrale

Collaborazioni editoriali e scientifiche

AiSdeT (Associazione Italiana di Sanità Digitale e
Telemedicina)

Editore

Composervice Italia s.r.l.
Via Ciullo d'Alcamo 15/17 - 90143 Palermo

Direttore Responsabile

Giuseppe Pecoraro

Direttore editoriale

Massimo Caruso

Crediti fotografici

iStock Photo

Hanno collaborato a questo numero

Elio Borroni
Stefano F. Cappa
Chiara Cupidi
Luigi Grimaldi
Milena Lo Giudice
Giancarlo Logroscino
Marcello Moccia
Mauro Moruzzi
Lorenzo Orlando
Demetria Romeo
Sandro Sorbi
Patrizia Spadin

Servizi editoriali

Edizioni Kalós
Via Ciullo d'Alcamo 15/17 - 90143 Palermo
www.edizionikalos.com

Registrazione

Autorizzazione 7/2020
Registro stampa presso Tribunale di Palermo
del 14/07/2020

Abbonamenti e informazioni pubblicitarie

info@edizionikalos.com

Costo unitario formato cartaceo 10,00 euro
Costo unitario formato digitale 7,50 euro

Per ricevere la rivista in formato cartaceo o digitale
scrivere a:
relazioni.pubbliche@edizionikalos.com

Questo numero è stato stampato
nel mese di Dicembre 2021

EDITORIALE

Quali saranno le sfide principali da affrontare e vincere
nell'immediato futuro da un rinnovato Sistema Sanitario Nazionale **4**

Epidemiologia delle demenze e della malattia di Alzheimer:
nuovi studi di comunità con strumenti della medicina di precisione
in un mondo globale di veloci cambiamenti **8**

Le basi patologiche della malattia di Alzheimer **20**

Perché una diagnosi precoce della malattia di Alzheimer? **26**

Alzheimer. Il cambio di paradigma:
nuove sfide e priorità dei sistemi sanitari **30**

Diritti e prospettive del paziente con Alzheimer **34**

Appropriatezza come garanzia di risparmio
e corretta gestione della spesa **38**

Evoluzione tecnologica
delle Unità Farmaci Antitumorali (UFA) in Italia **42**

Le nuove connotazioni del Pediatra di famiglia **48**

INTERVISTA A MANUELA APPENDINO

Cogliere la spinta propulsiva del PNRR per la ricerca e le procedure
di acquisto dell'innovazione del SSN **54**

AiSDeT. Progetto di fattibilità di una piattaforma di Telemedicina
per la continuità assistenziale del paziente affetto da HIV
in prospettiva ecosistemica **58**

Fascicolo sanitario elettronico, architettura di informazioni
per la sanità dell'era post-COVID19 **60**

Indagine sullo stato della Telemedicina nel Sud Italia **68**





EDITORIALE

Quali saranno le sfide principali da affrontare e vincere nell'immediato futuro da un rinnovato Sistema Sanitario Nazionale

*Intervista a Elio Borgonovi,
Presidente onorario CERGAS Bocconi*



Quali, le sfide principali del SSN?

Se guardiamo al Sistema Salute nel nostro Paese, il PNRR deve affrontare tre grandi sfide principali, che insistono su tre linee: una prima linea, più generale, riguarda la digitalizzazione del sistema, principalmente in termini di connessione e capacità di comunicazione e collaborazione; la seconda guarda specificatamente allo sviluppo dell'assistenza territoriale; la terza riguarda gli investimenti in tecnologie e soluzioni tecnologiche, in particolare nell'ottica di una adozione e diffusione dei servizi di Telesalute sul territorio. In particolare, il tema della Telesalute aiuta a porre l'attenzione sulla pluralità dei soggetti coinvolti nei vari processi e servizi. Non solo pazienti, dunque, ma anche una molteplicità di figure specialistiche attive sul territorio e nelle strutture, impegnate in prima linea nel rapporto con i pazienti e nell'erogazione delle cure: infermieri, specialisti, medici, operatori di RSA, psicologi, esperti di riabilitazione, personale per l'assistenza domiciliare nelle cronicità ma anche manager di unità organizzative complesse, centrali o periferiche, direttori generali e tanti altri. Questa molteplicità ci aiuta a cogliere l'importanza di affrontare una ulteriore, importantissima sfida, a volte non sufficientemente valorizzata: quella della formazione.

Formazione e valorizzazione di nuove figure professionali necessarie per sostenere il nostro SSN?

Appunto, proprio la formazione appare cruciale ai fini di un profondo rinnovamento del SSN che dovrà mutare le forme organizzative in funzione dei nuovi bisogni di una comunità sempre più anziana, delle mutate domande di servizi per la continuità assistenziale, della rinnovata relazione "ospedale - territorio" e, infine, delle nuove

forme di coinvolgimento dei medici di medicina generale.

Un rinnovamento quindi delle politiche sanitarie.....

Un'ulteriore sfida riguarda, certamente, la necessità di accogliere le indicazioni che arrivano dall'OMS sulla necessità di prepararci ad affrontare nuove pandemie. Non parliamo solo di pandemie legate ai virus: a queste, comunque gravissime, vanno aggiunte le pandemie già in atto legate a fattori quali la resistenza agli antibiotici o ai farmaci antimicrobici, che oggi provocano centinaia di migliaia di morti l'anno, ed è diretta conseguenza di politiche sanitarie e ambientali sbagliate o poco attente; una ulteriore pandemia, anch'essa già in corso e che deve essere subito affrontata, è quella legata alle sofferenze e ai disagi di natura psicologica che interessano una parte sempre crescente della popolazione a livello mondiale, legata non solo a difficoltà personali, economiche e sociali ma anche, non secondariamente, alle tante storture della società attuale. Qualsiasi piano di riorganizzazione del sistema salute deve partire da queste chiare consapevolezza sulla società del futuro ma anche, in realtà, del presente.

Appare necessario superare, secondo lei, il paradigma dell'ospedalizzazione?

È importante assumere un impegno comune per superare alcuni limiti del PNRR, che sembra guardare ancora con eccessiva timidezza alla centralità, nell'immediato futuro, dell'assistenza domiciliare, andando oltre il concetto di ospedalizzazione. Il PNRR prevede che vada in assistenza domiciliare il 10% dei pazienti over 65: la vera sfida da vincere sarà riuscire a mettere a sistema il grande patrimonio di innovazioni sviluppate in questi anni che rendono oramai possibile portare le conoscenze, le diagnosi, le terapie e il monitoraggio a casa del paziente e andare ben oltre queste percentuali.





Epidemiologia delle demenze e della malattia di Alzheimer: nuovi studi di comunità con strumenti della medicina di precisione in un mondo globale di veloci cambiamenti

Giancarlo Logroscino MD, PHD^{1,2}

¹Center for neurodegenerative diseases and the Aging Brain Department of Clinical Research in Neurology of the University of Bari at "Pia Fondazione Card G. Panico "Hospital Tricase (Le).

²Department of Basic Medicine Neuroscience and Sense Organs University Aldo Moro Bari. Italy.

Introduzione

I dati epidemiologici relativi ai casi di demenza e demenza di Alzheimer, registrano due tendenze in apparente e opposta direzione: l'enorme aumento dei casi (aumento della prevalenza) ed una contemporanea diminuzione del rischio, misurato dall'incidenza di malattia (diminuzione della incidenza). È chiaramente strategico, pertanto, per ogni sistema sanitario, confrontarsi con le previsioni di crescita del numero di casi per affrontare tutte le sfide determinate dall'assistenza diretta e indiretta sia sanitaria sia sociale dei pazienti con demenza. Le persone affette da demenza (malattia di Alzheimer o altre demenze) costituiscono un carico imponente sia assistenziale che economico per il sistema sanitario in quanto ricorrono spesso a ricoveri prolungati, visite di emergenza al pronto soccorso, assistenza sanitaria a domicilio¹. D'altro canto la dimostrazione di cambi dell'incidenza potrebbe essere una forte indicazione della possibilità di prevenire le demenze attraverso opportuni interventi, probabilmente coordinando il sistema sanitario con il sistema del welfare. In questa *review* sulla epidemiologia delle demenze e dell'Alzheimer in particolare, saranno, quindi, tre i temi principali affrontati:

1. Cambi della prevalenza e dell'incidenza delle demenze;
2. La demenza è una patologia prevenibile;
3. Strategie ed efficacia di interventi multidominio per prevenire le demenze.

L'epidemiologia studia le condizioni che determinano la distribuzione degli stati di salute e malattia nelle diverse popolazioni con particolare attenzione alle diversità geografiche e temporali. Capire le cause attraverso ipotesi sulle diversità delle distribuzioni apre la strada a

possibili interventi per migliorare lo stato di salute cognitivo e comportamentale (*brain health*) nonché generale (*general health*)². Questo è l'approccio che sarà utilizzato in questa *review* sulla epidemiologia delle demenze.

Burden dei casi

Le proiezioni del *burden* dei casi di demenza nella popolazione mondiale indicano una crescita imponente. Secondo le stime del *Global Burden of Disease (GBD)*³ dai circa sessanta milioni stimati nel 2019 nel mondo si dovrebbe salire a più di 150 milioni nel 2050. Vi sarà un aumento massivo del numero assoluto dei casi (170%) e dei tassi di prevalenza (120%).

Le cause principali dell'enorme aumento dei casi sono attribuibili a due principali fattori demografici: aumento della crescita della popolazione e invecchiamento della popolazione in relazione all'aumento

dell'aspettativa di vita. Piccoli incrementi della prevalenza possono essere anche legati all'aumento della durata di malattia per le persone con demenza per miglioramento del management clinico ma questo elemento pesa probabilmente relativamente poco nel determinare i numeri assoluti. Il GBD, con l'obiettivo di svelare componenti e cause sociali delle malattie studia gli indici di sviluppo economico delle singole nazioni. Questo è di particolare rilevanza nello studio delle demenze e il GBD utilizza l'indice socio-demografico (SDI) che è una misura complessiva dello sviluppo economico-sociale sintetizzante l'indice di reddito pro capite, il livello di istruzione e il tasso di fertilità totale in un paese. La più alta crescita dei casi di demenza sta avvenendo e avverrà nei paesi con basso SDI (oltre il 330%) rispetto ai paesi con alto SDI (140%). Le aree nel mondo più interessate, nel prossimo futuro, da tale crescita saranno: Africa

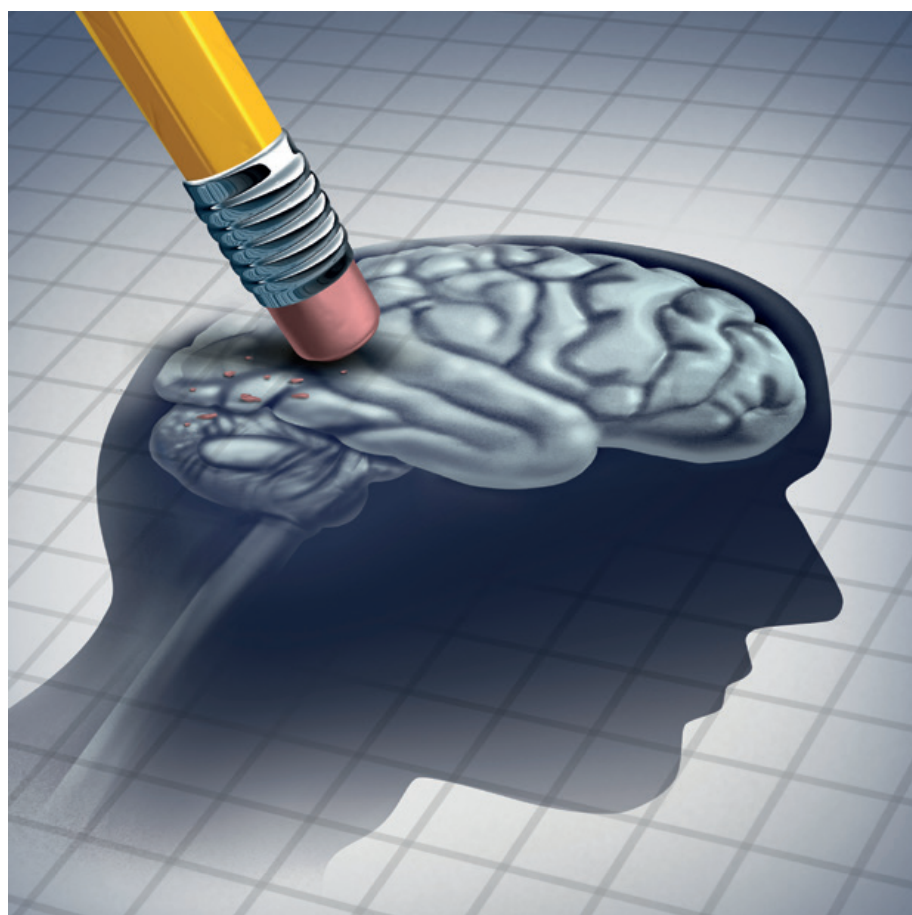
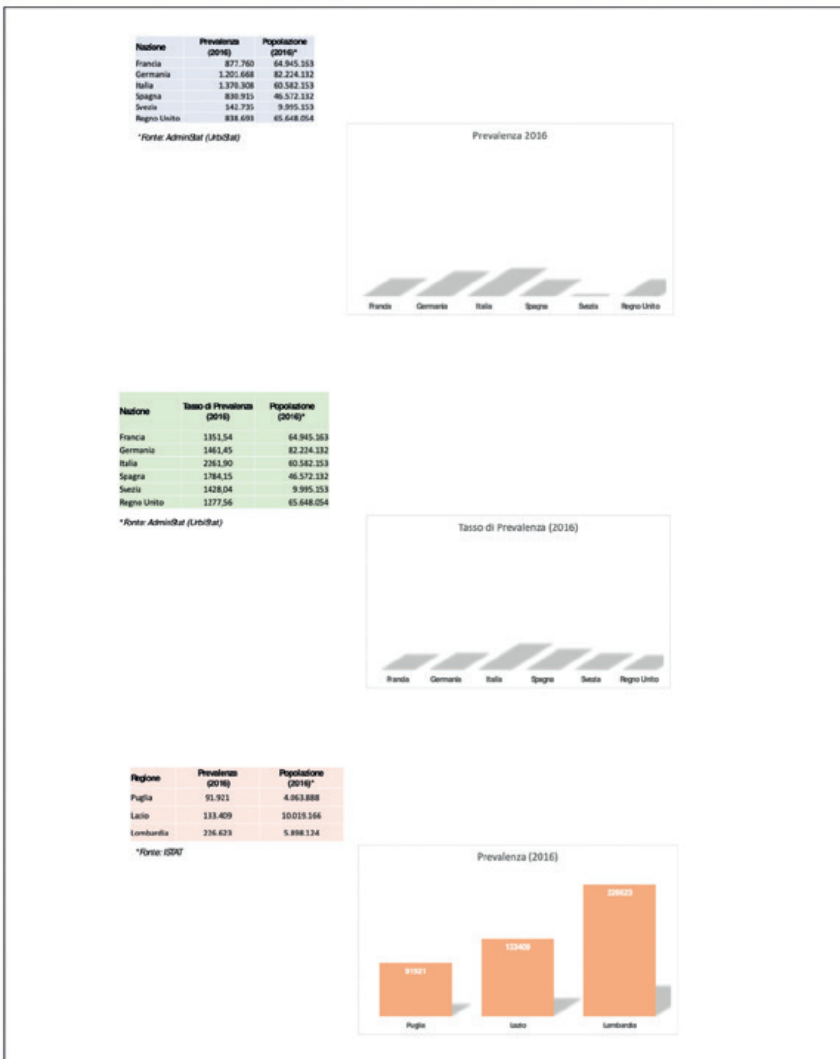


Figura 1: Dati di prevalenza della demenza in alcuni paesi europei e in 3 regioni italiane relativi alla popolazione generale del 2016³



³Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 2019;18:88-106.

del Nord, Medio Oriente, e Africa Sub-Sahariana Orientale (oltre il 350%).

La crescita della popolazione e dell'aspettativa di vita guida la maggior parte degli aumenti della prevalenza della demenza nell'Africa sub-sahariana, viceversa contribuisce in misura molto minore alla crescita nell'Asia orientale e nell'Europa occidentale.

Le stime del GBD in Europa portano a un *burden* di oltre un milione di casi sia in Germania che in Italia³, che sono tra le nazioni europee con grandi popolazioni generali, insieme a Francia e UK (Figura 1).

Se si calcolano in maniera comunque grossolana i tassi ottenuti nella popolazione generale (senza stratificare per sesso ed età) per l'Italia si ottiene un tasso di prevalenza di oltre duemila casi ogni 100.000 abitanti. Questo tasso applicato a tre regioni in Italia dà comunque un carico di casi imponente per ogni sistema regionale. L'uso di dati non stratificati è comunque limitante data l'estrema eterogeneità delle stime della prevalenza per età e per sesso ma anche per localizzazione geografica e probabilmente per collocazione temporale degli studi. Questo è ampiamente

dimostrato dal confronto dei vari studi in Europa sulla prevalenza delle demenze. Qui si hanno tassi che vanno da circa 1 / 100 nella classe di età 65-70 a circa 70 /100 nella classe di età sopra i 90 anni. La classe di età oltre i 90 anni mostra la più alta variabilità che si mantiene alta anche nella classe di età tra gli 85 e i 90 anni. Tenendo conto che queste sono le classi di età a maggiore espansione demografica, nuovi studi epidemiologici sono necessari in Europa per avere stime aggiornate e precise (Figura 2)⁴⁻¹⁹.

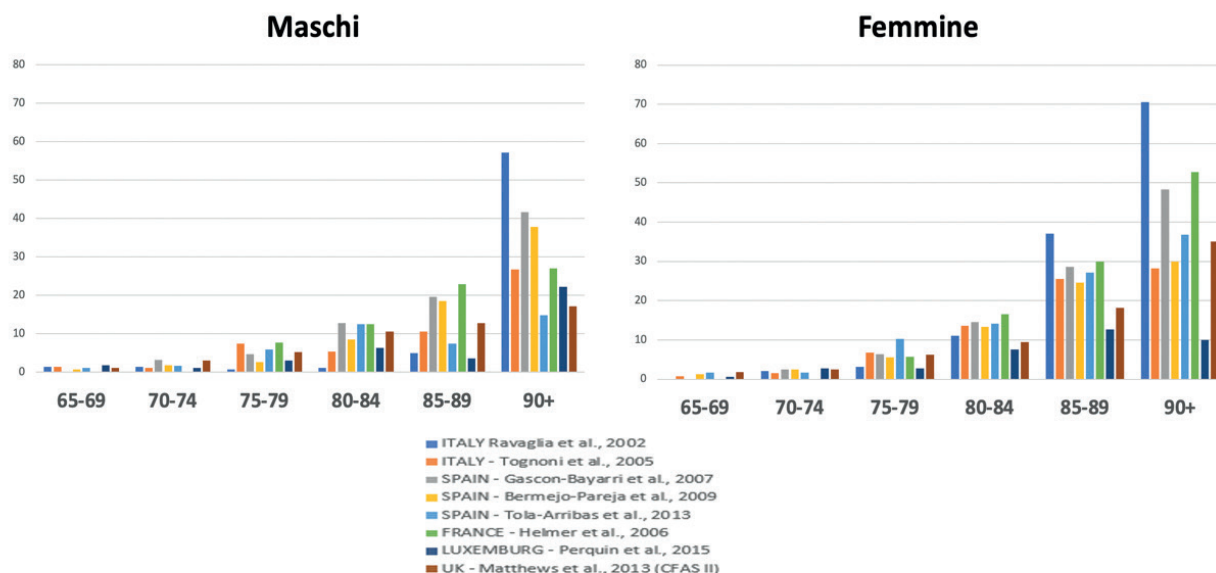
Declino dell'incidenza di demenza

Negli ultimi anni vi sono stati diversi studi in Europa e Nord America che descrivono un decremento dei tassi di incidenza delle demenze. Questo dato è molto importante in quanto la stima dell'incidenza è la misura del rischio di malattia e quindi una discesa dei tassi potrebbe dipendere da una diminuzione dei fattori di rischio o da un aumento dei fattori di protezione.

Due studi cross-sezionali successivi condotti in Svezia nel periodo 1987-1989 e nel 2001-2004²⁰, hanno analizzato i certificati di morte con la diagnosi di demenza su persone di età pari o superiore a 75 anni nel centro di Stoccolma: il primo nel sobborgo Kungsholmen (Kungsholmen Project (KP) in 1.700 soggetti, e il secondo nello stesso sobborgo nell'ambito di uno studio nazionale svedese sull'invecchiamento in 1.575 soggetti. In entrambi le *survey* sono stati utilizzati i criteri di diagnosi di demenza del DSM-III-R^{21,22}.

La prevalenza della demenza standardizzata per età e sesso risultava simile nelle due *survey*: tra il 17 e il 18%. Essendo diminuite la mortalità

Figura 2: Prevalenza della demenza tra la popolazione europea di età pari o superiore a 65 anni, per sesso ed età.



generale e quella specifica per demenza, l'incidenza della demenza potrebbe essere diminuita, in un periodo di circa 15 anni, esaminato nella stessa popolazione di un sobborgo di Stoccolma.

Nel Cognitive Function and Ageing Study (CFAS) I and II, sono stati condotti in UK in 2 periodi successivi CFAS I, 1989-1994, (9602 avvicinati, 80% di risposta al survey, con 7635 persone intervistate di età pari o superiore a 65 anni) e CFAS II, 2008-2011 (intervistati 7796 individui da 14 242 avvicinati, risposta al survey del 56%). Nelle due successive survey sono stati misurati tassi di prevalenza di demenza standardizzati dell'8,3% in CFAS I e di 6,5% in CFAS II, circa venti anni dopo, con una diminuzione significativa della probabilità di diagnosi di demenza con *odds ratio* per CFAS II vs CFAS I (0,7, 95% CI 0,6-0,9, $p=0,003$)⁸. La diagnosi in questo studio è stata posta utilizzando su un

algoritmo denominato AGE-CAT basato su informazioni raccolte dall'intervistatore direttamente dal paziente e dall'*informant/care-giver* con risultati diagnostici analoghi a quelli ottenuti con DSM-III-R.²²

Nello studio Olandese relativo alla città di Rotterdam²³ condotto nel sobborgo di Ommoord, negli abitanti con 55 anni e più, la diagnosi di demenza era posta secondo criteri del DSM-III-R, da un'equipe formata da neurologo, neuropsicologo, e medico di ricerca. Nella coorte del 1990, in quasi ventiseimila anni-persona di follow-up, sono stati contati 286 incidenti di demenza incidente, mentre nella coorte del 2000 sono stati contati solo 49 casi incidenti di demenza in circa ottomilacinquecento anni-persona di follow-up. La incidenza complessiva di demenza è discesa da 6.56/1000 a 4.92/1000 con un trend non significativo nel 2000 rispetto a 10 anni prima. Nello stesso

periodo il tasso di mortalità è sceso da 22/1000 a 14/1000. Nello stesso studio i volumi dei cervelli della coorte successiva erano più larghi (da 78.2 a 80.7% del volume intracraniale) mentre le lesioni vascolari sottocorticali (leucoaraiosi) risultavano meno diffuse (da 0.83 a 0.68). Questi dati radiologici vanno in direzione analoga al calo delle incidenze di demenza clinica nelle stesse coorti.

Gli strumenti diagnostici sono stati, quindi, nei diversi studi di analisi dei trend temporali in Europa e US sulle demenze, abbastanza omogenei con l'uso sistematico del DSM-III-R²².

Negli US due studi principali analizzano il problema del cambio nelle incidenze negli ultimi due decenni.

Nell'U.S. Health and Retirement Study,²⁴ uno studio longitudinale su un campione rappresentativo della popolazione di adulti di età pari o superiore a 51 anni.



Sono state incluse due successive *survey* del 1993 (N 7.406) e del 2002 (N 7.104). Il declino cognitivo è stato determinato utilizzando una scala cognitiva a 35 punti. La mortalità è stata accertata con i dati HRS verificati dall'Indice Nazionale di mortalità. Nel 1993, il 12,2% degli adulti intervistati di età pari o superiore a 70 anni aveva un deterioramento cognitivo, rispetto all'8,7% nel 2002 (circa dieci anni dopo). Il disturbo cognitivo era associato a un più alto rischio di morte. L'istruzione in questo studio risultava protettiva contro l'*impairment* cognitivo.

I dati più interessanti, a mio giudizio, provengono dal *Framingham study*, uno studio longitudinale per le malattie cardio-vascolari iniziato nel 1948 nella città di Framingham, nel Massachusetts. La coorte iniziale, più volte integrata negli anni successivi, ha successivamente incorporato lo studio delle

demenze nel 1975²⁵, includendo circa 5000 residenti, con circa almeno 2000 soggetti, in età compresa tra i 60 e i 101 anni, contribuenti ai dati, in ogni periodo temporale esaminato. Nel *Framingham study* il rischio di demenza a 5 anni aggiustato per età e sesso era 3,6 per 100 persone durante il primo periodo (fine anni '70 e primi anni '80), 2,8 durante il secondo periodo (fine degli anni '80 e primi anni '90), 2,2 durante il terzo periodo (fine anni '90 e primi anni 2000), e 2,0 per 100 persone durante il quarto periodo (fine anni 2000 e primi anni 2010). Rispetto al primo periodo, l'incidenza è diminuita del 22%, 38% e 44% durante i successivi intervalli temporali esaminati. Complessivamente nello studio sono stati individuati 371 casi di demenza con ritardo della diagnosi dagli 80 anni nel primo periodo agli 85 anni nell'ultimo periodo.

Contemporaneamente nella stessa coorte il rischio di molti fattori vascolari è andato diminuendo: la pressione sistolica media da 137 a 131 MmHg, la pressione diastolica media da 76 a 72 mmHg, in parallelo all'uso degli anti-ipertensivi, fortemente incrementato dal 31% al 62%. Nello stesso periodo è significativamente diminuita la prevalenza di *stroke* (da 3.6 a 3.1) e la prevalenza di malattia cardiovascolare. In un trend favorevole analogo vi sono i cambiamenti dei livelli di colesterolo HDL medio (da 50 a 57) e la diminuzione della prevalenza del fumo (dal 20% al 6%). In direzione opposta e peggiorativa dello stato di salute, vi è l'aumento della prevalenza del diabete (dal 10% al 17%) e del BMI medio da 26 a 28. Interessante è che il miglioramento dei fattori di rischio vascolari è presente solo nei soggetti con almeno