



**Rivista medico-scientifica dell'Ordine dei Medici
Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Arezzo**

Ottobre 2023 numero 59



IL CESALPINO

- **Approfondimenti specialistici**
- **Medicina e salute pubblica**
- **Appropriatezza in medicina**
- **Nuovi approcci metodologici e sperimentazione animale**

Editoriale

- 2 ■ Lorenzo Droandi

Approfondimenti specialistici

- 3 ■ **Fattori di rischio metabolici associati a lesione della cuffia dei rotatori: prevalenza in una popolazione operata di protesi inversa di spalla.**
A. Picinotti, E. Giusti, B. Valli, C. Fabbri, D. Vanni
- 8 ■ **Il Medico di Medicina Generale di fronte all'approccio di Psicoterapia più adeguato da indicare al proprio paziente**
M. Neri

Medicina e salute pubblica

- 15 ■ **Antimicrobico-resistenza, un problema "globale" da affrontare anche e soprattutto a livello "locale".**
P. Lauriola

Prevenzione

- 20 ■ **La Prevenzione Primaria del Cancro**
R. Ridolfi, A. Di Ciaula
- 24 ■ **Oncologia ed emergenza ambientale: è tempo per una nuova sfida.**
G. Porcile
- 29 ■ **Effetti di metalli pesanti, contaminati da armi, sulla salute di neonati-2006-2019, Gaza, Palestina**
P. Manduca, N. Barquoni

Appropriatezza in medicina

- 35 ■ **L'evoluzione Green del progetto Choosing Wisely Italy**
S. Vernerò, C. Gianotti

Nuovi approcci metodologici e sperimentazione animale

- 40 ■ **Il modello animale alla luce delle nuove conoscenze: necessità di metodi scientifici human based**
G. Tamino
- 45 ■ **Nuovo approccio sperimentale per gli studi in vivo sugli effetti cancerogeni e di interferenza endocrina per agenti chimici e fisici diffusi nell'ambiente.**
F. Belpoggi
- 52 ■ **Nuovi Approcci Metodologici: verso una ricerca biomedica scientificamente valida ed eticamente sostenibile**
M. Cassotta
- 56 ■ **Digitalizzazione e biotecnologie innovative per le neuroscienze**
G. Errico
- 60 ■ **Metodi alternativi, loro accettazione e utilizzo: quali sfide rimangono da affrontare?**
F. Pistollato

Dalla letteratura alla medicina pratica

- 64 ■ **La natura su prescrizione nella pratica: modelli internazionali e loro tendenze**
P. F. Piras, S. Pinna, G. Barbiero

Libri dei medici

Tesi di neolaureati e neospecializzati

IL CESALPINO

Rivista medico-scientifica
dell'Ordine dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri
della Provincia di Arezzo

Ottobre 2023

anno 23 - numero 59

Editore: Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Presidente Ordine dei Medici Arezzo:

Lorenzo Droandi

Direttore responsabile: Roberto Romizi

Coordinatore Redazionale: Amedeo Bianchi

Comitato Redazionale:

Borghesi Simona, Grifagni Marcello, Linoli Giovanni, Magi Ezio, Nanni Sara, Nassi Rossella, Parca Gino, Pieri Piero, Rinnovati Andrea, Sereni Paolo.

Comitato Scientifico e Revisori

Ambiente e salute: Bianchi Fabrizio, Borghesi Simona, Di Ciaula Agostino, Gentilini Patrizia, Lauriola Paolo, Maurello Maria Teresa, Romagnoli Carlo, Sallese Domenico, Tamino Gianni.

Appropriatezza in medicina: Bonaldi Antonio, Donzelli Alberto, Murgia Vitalia, Parca Gino, Vernerò Sandra.

Altri lavori scientifici: Grifagni Marcello, Linoli Giovanni, Magi Ezio, Martini Marco, Nanni Sara, Nassi Rossella, Pieri Pieri, Andrea Rinnovati, Sasdelli Mauro, Sereni Paolo.

Segreteria redazionale e

progetto grafico

Simona Ghezzi

redazionecesalpino@gmail.com

c/o Ordine dei Medici Chirurghi e

degli Odontoiatri

Viale Giotto, 134 - 52100 Arezzo

tel. (+39) 0575 22724

fax (+39) 0575 300758

chirurgi@omceoar.it

odontoiatri@omceoar.it

www.omceoar.it

Aut. Trib. n°7 - 2001

del registro stampa n° 522/2001

La informiamo che secondo quanto disposto dall'art. 13, comma 1, della legge 675/96 sulla "Tutela dei dati personali", Lei ha diritto, in qualsiasi momento e del tutto gratuitamente, di consultare, far modificare o cancellare i Suoi dati o semplicemente opporsi al loro trattamento per l'invio della presente rivista.

Autonomia differenziata e decreti attuativi

LORENZO DROANDI

Presidente Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

A seguito della riforma del titolo V della Costituzione, del 2001, l'articolo 116 prevede, al terzo comma, che le regioni possono chiedere allo Stato competenza esclusiva su 23 materie di politiche pubbliche, ivi richiamate. In altri termini, lo Stato delega alle Regioni la autonoma organizzazione di taluni settori pubblici, nel nostro caso la tutela della salute. Il Disegno Di Legge 615 è stato presentato proprio con l'intento di dare attuazione al suddetto articolo della nostra Costituzione.

Prima di dire qualcosa su questo argomento, di grande attualità, è necessario rilevare che la regionalizzazione ha creato tanti Servizi Sanitari Regionali (SSR) quante sono le Regioni. Ebbene, personalmente ritengo che la tutela della salute dovrebbe essere di competenza dello Stato centrale, al fine di non creare situazioni di disuguaglianza.

Secondo le norme vigenti, il finanziamento dei Livelli Essenziali di Prestazioni (LEP), che devono essere garantiti su tutto il territorio nazionale, perché tutelano diritti civili e sociali dei nostri cittadini, dovrebbero essere stabiliti prima che le Regioni avanzino richieste di autonomia, al fine di conoscere di quante risorse potrà disporre ciascuna regione che farà tale richiesta. Tuttavia, le Regioni potranno fare richiesta prima che il Governo stabilisca l'entità dei LEP, cosa per la quale il DDL prevede un anno di tempo, e che il Presidente del Consiglio emani il necessario decreto.

Dunque, qualora i LEP non fossero stati definiti, non fosse stato disposto il relativo finanziamento ed il Presidente del Consiglio non avesse emesso il decreto, nelle more di tutto questo e, soprattutto, durante l'anno previsto dal DDL, il finanziamento dei LEP a favore delle Regioni avverrebbe sulla base della spesa storica della singola regione.

Appare del tutto evidente che, in questa evenienza, le regioni del nord, che hanno risorse maggiori ed una spesa storica più elevata rispetto alle regioni del meridione d'Italia, potrebbero ricevere finanziamenti più consistenti rispetto a quelle del sud. Non mi pare ci sia bisogno di sottolineare che ciò comporterebbe una ulteriore accentuazione delle disuguaglianze già presenti e note tra i due poli del nostro Paese, cosa della quale, francamente faremmo volentieri a meno.

Si stabiliranno i LEP e verrà emanato il DPCM (Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri). Per quanto riguarda i decreti attuativi stiamo ancora aspettando quelli relativi alla Legge 11 gennaio 2018 n. 3.

Buon lavoro a tutti.

Fattori di rischio metabolici associati a lesione della cuffia dei rotatori: prevalenza in una popolazione operata di protesi inversa di spalla.

Metabolic Risk factors associated to rotator cuff tear: prevalence in population reverse shoulder prosthesis operated.

Riassunto

La lesione della cuffia dei rotatori è la patologia della spalla più frequente. Dal punto di vista etiopatogenetico si distinguono cause estrinseche e cause intrinseche, tra queste sempre più frequenti sono in Letteratura le segnalazioni circa l'importanza delle alterazioni metaboliche. Abbiamo esaminato, retrospettivamente, la nostra casistica di 286 interventi di protesi inversa di spalla per rottura della cuffia dei rotatori ed abbiamo valutato l'importanza dei fattori dismetabolici, anche confrontando il gruppo a prevalente patogenesi estrinseca postraumatica, rispetto al gruppo a prevalente patogenesi intrinseca, degenerativa. Si conferma il ruolo che sovrappeso, dislipidemia, diabete, tabagismo, ipertensione e tireopatie in particolare, possono assumere nel determinismo della lesione della cuffia dei rotatori, si auspicano studi prospettici per ulteriore approfondimento.

Parole chiave: rottura cuffia dei rotatori, fattori di rischio metabolici, protesi inversa di spalla.

Abstract

Rotator cuff injury is the most common shoulder disease. From the pathogenetic point of view, extrinsic and intrinsic causes are distinguished, among these always more frequent reports are in the literature about the importance of metabolic risk factors. We have reviewed retrospectively our case series of 286 reverse shoulder prosthesis surgeries due to rupture of the rotator cuff and we evaluated the importance of metabolic factors also comparing the group with prevailing post-traumatic extrinsic pathogenesis to the group with prevalent intrinsic degenerative pathogenesis. It is confirmed the role that overweight - obesity, dyslipidemias, diabetes, smoking, in particular

hypertension and thyroid diseases, they can assume in the determinism of the rotator cuff lesion, prospective studies are hoped for further study.

Keywords: rotator cuff tear, metabolic risk factors, reverse shoulder prosthesis

■ Introduzione

La lesione della cuffia dei rotatori rappresenta il problema più frequente per quanto riguarda la patologia della spalla. La sua epidemiologia nella popolazione generale è incerta, anche in relazione alla metodologia adottata per la valutazione: studi ultrasonografici avrebbero evidenziato una prevalenza del 22% che incrementa con l'età^{1,2}.

Accanto alla predisposizione individuale ed agli aspetti genetici^{3,4} più fattori concorrono nella patogenesi di tali lesioni.

Classicamente sono stati distinti meccanismi intrinseci (tendinopatia legata all'età, alterazioni biochimiche, vascolari, tendinopatia calcifica) ed estrinseci (impingementsyndrome) o secondari (instabilità, disfunzione scapolo toracica, micro traumatismi ripetuti), tali fattori sono peraltro tra loro interdipendenti^{5,6}.

Tuttavia ormai da tempo sempre più frequenti in Letteratura sono le segnalazioni circa il significativo contributo che le alterazioni metaboliche possono assumere nel loro determinismo^{7,8}.

L'obesità⁹, il diabete¹⁰, l'ipertensione¹¹, la dislipidemia^{12,13,14}, il fumo di sigaretta¹⁵, le alterazioni della funzionalità tiroidea¹⁶ sembrano poter condizionare attraverso diversi e complessi meccanismi fisiopatologici ed endocrini non solo il microcircolo, ma anche lo stress ossidativo e i processi degenerativi e/o infiammatori, che coinvolgono il sistema muscolo tendineo della spalla^{9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16}.

ALBERTO PICINOTTI,
EGIDIO GIUSTI,
BENEDETTA VALLI,
CARLO FABBRICIANI,
DINO VANNI

Centro Chirurgico Toscano-Arezzo

Per corrispondenza:
d.vanni@cdcpggiodelsole.it

Sulla base di queste premesse ci è sembrato interessante verificare la presenza di tali fattori di rischio in una popolazione di pazienti operati di protesi inversa di spalla per la rottura della cuffia dei rotatori e pertanto con una malattia evoluta "end stage", mentre nella maggior parte dei lavori citati la malattia era valutata nella sua evoluzione con tecniche strumentali: ultrasonografia^{1,2,9,15} Risonanza Magnetica⁷ o mediante artroscopia^{8,16}.

■ Materiali e metodi

Sono stati esaminati n. 286 interventi di protesi inversa di spalla per rottura della cuffia dei rotatori eseguiti in un triennio presso il Centro Chirurgico Toscano.

La decisione circa l'approccio chirurgico era assunta dal chirurgo, in accordo con il Paziente, sulla base del quadro clinico e dei reperti strumentali "I pazienti da sottoporre a intervento chirurgico per la rottura della cuffia dei rotatori devono essere accuratamente selezionati in base alla storia clinica, la corrispondenza fra segni, sintomi e imaging, le esigenze, i bisogni, le aspettative, le preferenze del paziente adeguatamente informato e la verifica del sussistere di specifici criteri di esclusione²⁴."

Abbiamo quindi rilevato età, sesso, lateralità, e i fattori di rischio metabolici rappresentati da sovrappeso - obesità (BMI), dislipidemia, ipertensione, diabete, abitudine al fumo, distiroidismo.

Abbiamo quindi retrospettivamente distinto nella casistica, sulla base dei dati anamnestici, i casi in cui appare essere prevalente la patogenesi degenerativa, collegata cioè a "fattori intrinseci", da quelli in cui era possibile riscontrare una storia di trauma almeno come evento scatenante, "fattori estrinseci"⁸, ricordando, peraltro, come la multifattorialità rappresenti un elemento caratterizzante questa patologia.

■ Risultati

Nella nostra casistica di 286 interventi di protesi inversa di spalla per rottura della cuffia dei rotatori (Tab. 1, Tab. 2), si osserva una prevalenza del sesso femminile (n.184, 64,55%) rispetto al maschile (n. 102, 35,66%), mentre l'età media al momento dell'intervento (72,3 anni nelle donne e 72,5 anni negli uomini) non presenta una differenza statisticamente significativa.

Per quanto attiene la lateralità, sia negli uomini che nelle donne, sembra essere interessato prevalentemente il lato dx a conferma dell'importanza del lato dominante, tale interessamento risulta essere più marcato nel sesso femminile.

Abbiamo quindi ricercato i fattori di rischio metabolici: la maggior parte dei pazienti operati, sia nel sesso maschile che femminile presenta un BMI > 25, quindi si colloca nell'area del sovrappeso, se non della obesità grave. I pazienti con BMI > 25 sono infatti il 67%, solo il 33% presenta un peso < 25 di BMI con 2 casi di sottopeso tra le donne.

Per quanto riguarda il diabete osserviamo una preva-

lenza di circa il 15%, viene riscontrato soprattutto diabete tipo 2 (12,24%) sia negli uomini che nelle donne. La presenza di ipertensione caratterizza oltre il 60% dei casi, soprattutto di sesso femminile.

Anche il riscontro di dislipidemia si presenta relativamente elevato superando il 40% dei casi

Il fumo di sigaretta, pregresso e/o attivo, nella nostra casistica risulta essere prevalente nel sesso maschile (58,82%) rispetto al femminile (23,37%).

Per quanto attiene la coesistenza di patologie tiroidee abbiamo riscontrato una prevalenza di oltre il 15%, generalmente si tratta di ipotiroidismo nel sesso femminile.

Abbiamo quindi suddiviso la casistica, sulla base di specifici criteri anamnestici, tra coloro in cui appariva ipotizzabile una patogenesi degenerativa e coloro che nella storia clinica presentavano un evento traumatico come possibile elemento per lo meno scatenante.

Nella nostra casistica i casi in cui è riscontrabile un pregresso evento traumatico rappresentano una minoranza (18,34%), mentre sono prevalenti i casi in cui è presumibile un concorso di fattori condizionanti un processo degenerativo (81,66%). Una anamnesi di trauma si osserva con maggiore frequenza nel sesso maschile (21,81%) rispetto al femminile (16,42%).

Abbiamo confrontato il gruppo a prevalente patogenesi degenerativa con il gruppo a prevalente patogenesi post traumatica per quanto riguarda la presenza dei fattori di rischio metabolici (Tab 3): nel gruppo a prevalente patogenesi degenerativa si sottolinea il riscontro, statisticamente significativo mediante test del chi-quadro), di ipertensione e tireopatie o comunque per la presenza di almeno uno dei fattori di rischio metabolici.

■ Discussione

La rottura della cuffia dei rotatori è conseguenza di più fattori che concorrono al suo determinismo e contribuiscono con modalità diverse. Si distinguono abitualmente cause estrinseche in cui risulta essere significativo un evento traumatico e cause intrinseche in cui la rottura è conseguenza di un cronico processo degenerativo indotto da fattori meccanici e metabolici.

Sayampanathan e Coll. pubblicano nel 2017¹⁸ una Sistemica Review sui fattori di rischio per la rottura della cuffia dei rotatori e sottolineano in particolare l'importanza della "mano dominante" e dell'età: i tendini dell'anziano sarebbero più esposti al danno microvascolare, a microfratture, calcificazioni, proliferazione fibrovascolare, mentre la "mano dominante" sottoporrebbe la cuffia dei rotatori ad un più elevato stress che favorirebbe fenomeni di apoptosi²⁵.

Si sottolinea anche l'importanza della predisposizione genetica alla lesione dei rotatori a ad altre tendinopatie: Magra e Coll., in una Review del 2008 discutono il ruolo del gene COL5A1 che codifica la produzione di componenti il collagene tipo V e le cui mutazioni si associano alla Sindrome di Ehlers-Danlos, e della Tenascina C, costituente la matrice extracellulare e fondamentale per

Patogenesi Prevalente	Numero Assoluto	Ipertensione		Tireopatia			Diabete			Dislipidemia		Fumo di sigaretta		BMI	
		no	si	no	iper	ipo	no	Tipo 2	Tipo 1	no	si	no	Si	Normopeso	Sovrappeso
Donne	184	71	113	148	4	32	161	20	3	109	75	141	43	64	120
Degenerativo	154	55	99	120	4	30	133	19	2	89	65	118	38	52	102
Trauma	30	16	14	28	0	2	28	1	1	20	10	23	5	12	18
Uomini	102	35	67	92	0	10	83	15	4	60	42	42	60	29	73
Degenerativo	81	24	57	72	0	9	65	12	4	47	34	34	49	24	57
Trauma	21	11	10	20	0	1	18	3		13	8	8	11	5	16
Totale	286	106	180	240	4	42	244	35	7	169	117	183	103	93	193

Tabella 1. riassuntiva dei fattori di rischio riscontrabili nei casi a prevalente etiopatogenesi degenerativa o postraumatica. Distinzione per sesso. Numero assoluto.

Patogenesi Prevalente	Valore %	% Ipertensione		% Tireopatia			% Diabete			% Dislipidemia		% Fumo di sigaretta		% BMI	
		no	si	no	iper	ipo	no	Tipo 2	Tipo 1	no	si	no	si	Normopeso	Sovrappeso
Donne	64%	67%	63%	62%	100%	76%	66%	57%	43%	64%	64%	77%	42%	69%	62%
Degenerativo	84%	77%	88%	81%	100%	94%	83%	95%	67%	82%	87%	84%	88%	81%	85%
Trauma	16%	23%	12%	19%	0%	6%	17%	5%	33%	18%	13%	16%	12%	19%	15%
Uomini	36%	33%	37%	38%	0%	24%	34%	43%	57%	36%	36%	23%	58%	31%	38%
Degenerativo	79%	69%	85%	78%	0%	90%	78%	80%	100%	78%	81%	81%	82%	83%	78%
Trauma	21%	31%	15%	22%	0%	10%	22%	20%	0%	22%	19%	19%	18%	17%	22%
Totale complessivo	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Tabella 2. riassuntiva dei fattori di rischio riscontrabili nei casi a prevalente etiopatogenesi degenerativa o postraumatica. Distinzione per sesso. Valore percentuale.

Sintesi	Case Group (Degenerativo)	Control Group (Trauma)	T student a due code		
Age (Valore medio)	72,96	69,90	0,010922448		
BMI (Valore medio)	27,51	27,37	0,845116921		
Privi di patologie %	8%				
NR Risk Factor (Medio)	2,381				
Sintesi	Case Group (Degenerativo)	Control Group (Trauma)	Odds Ratio	95%CI	P(Chi2)
Sesso (M)	34%	41%	0,751	0,4-1,3	0,365
Lateralità (Destra)	68%	78%	1,705	0,8-3,5	0,144
Sovrappeso	68%	67%	1,046	0,5-1,9	0,891
Fumatori	37%	31%	1,286	0,6-2,4	0,446
Dislipidemia	42%	35%	1,335	0,7-2,5	0,368
Ipertensione	66%	47%	2,222	1,2-4,1	0,010
Diabete	16%	10%	1,719	0,6-4,6	0,277
Tireopatia	18%	6%	3,583	1-12	0,029
Dismetabolismo (*)	94%	84%	2,729	1-6,8	0,027

*Per Dismetabolismo si intende uno o più fattori di rischio tra peso, fumo, dislipidemia, ipertensione, diabete o tireopatia

Tabella 3 riassuntiva della casistica esaminata: pazienti sottoposti a protesi inversa di spalla per rottura della cuffia dei rotatori. Sono confrontati pazienti a prevalente patogenesi degenerativa con pazienti a prevalente patogenesi post traumatica. (test del Chi-quadro)

la omeostasi tendinea, per ipotizzare comunque una possibile interazione multi genica. Assuncao nel 2020⁴ in uno studio caso controllo dimostra la predisposizione familiare alla rottura della cuffia.

Tra i fattori di rischio "intrinseci" sempre più frequenti sono le osservazioni che compaiono in Letteratura circa l'associazione di alterazioni metaboliche con i fattori di rischio cardiovascolare. DjerbieColl. in uno studio osservazionale prospettico caso controllo⁸, realizzato su 206 pazienti sottoposti con artroscopia a riparazione della cuffia dei rotatori, conclude che i fattori di rischio cardiovascolare assumono un ruolo significativo nella eziopatogenesi di questa patologia, riscontrandone la prevalenza tra fumatori, dislipidemic, ipertesi e con

precedenti eventi cardiovascolari.

Anche Gumina e Coll. in due studi osservazionali prospettici^{9,11}, l'uno di 408, l'altro di 381 pazienti consecutivi sottoposti ad artroscopia, riscontrano una associazione significativa con ipertensione ed obesità.

Per quanto riguarda l'obesità nel 2020 Macchi e Coll., in una Review¹⁹, concludono peraltro come la eterogeneità e la natura osservazionale degli studi considerati, inducono cautela circa l'interpretazione dei risultati e stimolano comunque ad approfondire ulteriormente l'aspetto metabolico in questa patologia (livello di evidenza IV).

Baumgartene Coll. nel 2010¹⁵ individuano nel fumo di sigaretta un importante fattore di rischio: l'ipotesi è plausibile in relazione all'azione di vasocostrizione della nicotina associata alla ridotta cessione dell'ossigeno ai tessuti. Ed anche la deposizione di collagene e la riparazione della ferita chirurgica sembrano correlare negativamente con il consumo di tabacco.

Nel 2018 Yang Yange Jin Qu, in una Review¹², discutono l'associazione con la dislipidemia: i lipidi infiltrando la matrice extracellulare dei tendini potrebbero alterarne le proprietà meccaniche. Viene approfondito il ruolo delle statine ed i risultati talora contraddittori circa gli effetti di tale terapia ipocolesterolemizzante sui tendini, anche se alcune evidenze sembrano suggerire che potrebbe ridurre il rischio di rottura e il rischio di revisione dopo l'intervento.

Park e Coll.²², nel 2018, studiano la eventuale correlazione tra sindrome metabolica e rottura della cuffia dei rotatori; in questo contesto viene considerato anche il ruolo del diabete: l'iperglicemia, che attraverso un processo di glicazione è in grado di alterare il collagene, induce altresì stress ossidativo e produzione di citochine che generano un processo infiammatorio risultante

in un danno tissutale con la conseguente accelerazione dei processi degenerativi.

L'associazione diabete e patologia della spalla era già stata segnalata anche da Cole e Coll.¹⁰, ma non sempre confermata. Djerbi e Coll, nel lavoro citato⁸, riscontrano una associazione significativa con ipertensione, fumo, dislipidemia, ma non con il diabete ed anche Abate e Coll.²³, indagando la patologia bilaterale, non riscontrano correlazione tra bilateralità e ipertensione, ipercolesterolemia, fumo, né con il diabete scarsamente controllato o terapia con statine.

Oliva e Coll., in una sintetica Review¹⁶, ipotizzano come anche gli ormoni tiroidei possano assumere un ruolo importante sia nella sintesi che nel metabolismo del collagene e della matrice e nella proliferazione dei tenociti condizionando l'evoluzione di possibili tendinopatie. In particolare l'ipertiroidismo potrebbe incrementare il catabolismo del collagene solubile e insolubile, mentre l'ipotiroidismo potrebbe rallentarlo.

Anche il TSH regola attività metabolica cellulare, compresa la proliferazione, l'apoptosi, la differenziazione. Gli stessi Autori in uno studio successivo confermano¹⁷ come il distiroidismo può rappresentare un fattore di rischio per la lesione della cuffia dei rotatori.

In questo contesto la casistica da noi presentata assume, a nostro avviso, un certo interesse perché riguarda pazienti operati per rottura della cuffia, pazienti cioè che avevano raggiunto la fase terminale della malattia, fase in cui l'intervento chirurgico non era più procrastinabile. Si distingue quindi da altre casistiche esaminate in cui la malattia veniva valutata con metodi strumentali (ultrasuoni, RMN) o artroscopici attraverso i quali si possono cogliere, stratificare e confrontare i momenti evolutivi, ma in cui può essere maggiore il margine di soggettività nelle interpretazioni. Considerare i casi in cui è presente una rottura completa tale da necessitare l'intervento di protesi inversa rappresenta quindi elemento che fornisce specifica omogeneità alla casistica stessa.

Nella nostra casistica di 286 interventi di protesi inversa di spalla per rottura della cuffia dei rotatori, abbiamo osservato una prevalenza del sesso femminile rispetto al maschile, mentre l'età media al momento dell'intervento non presentava una differenza significativa tra i due sessi.

Le cause della maggiore suscettibilità del sesso femminile nelle fasce di età considerate e in cui si concentra la probabilità di protesi, possono essere molteplici, da sottolineare, tra l'altro, l'importanza che il deficit di estrogeni può assumere sul trofismo dei tendini ove sono presenti specifici recettori^{20,21}.

Per quanto attiene la lateralità, sia negli uomini che nelle donne sembra essere interessato prevalentemente il lato dx e ciò a conferma dell'importanza del lato dominante anche se tale interessamento risulta essere più marcato nel sesso femminile.

Per quanto attiene i fattori di rischio metabolici la maggior parte dei pazienti operati, sia tra maschi che femmine, presenta un BMI > di 25, quindi si colloca nell'area del sovrappeso, se non della obesità anche grave.

I pazienti con BMI > 25 sono il 67%, mentre solo il 33% presentava un peso inferiore (3 sottopeso di cui 1 severo), con una percentuale di obesi con BMI > 30 del 27% in accordo con i dati della letteratura precedentemente discussi.

Il diabete, in particolare tipo 2, viene riscontrato nell'8% delle donne e nel 6,5% dei maschi, ed anche per quanto riguarda la prevalenza dell'ipertensione, la percentuale dei pazienti affetti si colloca oltre il 60% sia tra gli uomini che tra le donne mentre le alterazioni del metabolismo lipidico sono riscontrabili in circa il 40% di pazienti operati.

Il fumo di sigaretta, pregresso e/o attivo, nella nostra casistica è prevalente nel sesso maschile (58,82%) rispetto al femminile (23,37%). Al contrario i distiroidismi sono riscontrabili prevalentemente nel sesso femminile (12,59%) rispetto al maschile (3,50%).

Inoltre è interessante segnalare come, nel gruppo in cui è stata ipotizzata una patogenesi intrinseca cioè ad elevata componente degenerativa, rispetto a coloro in cui l'anamnesi suggerisce una patogenesi estrinseca, ipertensione, distiroidismo o comunque almeno 1 fattore di rischio metabolico si presenti con una frequenza significativamente maggiore.

■ Conclusioni

Il nostro studio, retrospettivo, è il risultato di una approfondita analisi delle cartelle cliniche di un triennio riguardanti gli interventi di protesi inversa di spalla per rottura della cuffia dei rotatori, in cui l'anamnesi riportava elementi specifici per poter attribuire il quadro patologico a una genesi prevalentemente degenerativa rispetto a una genesi prevalentemente post traumatica. Si conferma come i fattori di rischio metabolici assumono un ruolo fondamentale nella eziopatogenesi di questa patologia, nello specifico emergerebbe una particolare importanza di ipertensione arteriosa e tireopatie, anche se comunque la presenza di uno o più fattori di rischio metabolici sembra condizionare in modo significativo l'estrinsecarsi del quadro clinico.

Le differenze riscontrabili tra le varie casistiche, compresa la nostra, circa l'importanza dei diversi fattori di rischio è verosimilmente riferibile alla eterogeneità delle popolazioni considerate ed alla modalità con cui la patologia viene misurata.

Questi dati comunque rappresentano un ulteriore stimolo ad approfondire il problema in oggetto attraverso altri studi, magari disegnati in modo prospettico, con lo scopo di individuare e approfondire con modalità più dettagliate lo specifico ruolo attraverso cui i fattori metabolici condizionano il determinismo di questa patologia ed il peso relativo che possono assumere al variare di determinate condizioni.

Bibliografia

- 1) Minagawa H., Yamamoto N., Abe N. et al, Prevalence of symptomatic and asymptomatic rotator cuff tears in the general population: From mass-screening in one village. J Orthop. 2013 Feb 26;10(1):8-12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24403741/>
- 2) Jeong J., Shin DC, Kim TH, et al. Prevalence of asymptoma-

- tic rotator cuff tear and their related factors in the Korean population. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, Vol 26, Issue 1, January 2017, 30-35- Elsevier [https:// doi: 10.1016/j.jse.2016.05.003](https://doi.org/10.1016/j.jse.2016.05.003). Epub 2016 Aug 3.
- 3) Magra M , Maffulli N.:"Genetic aspects of tendinopathy J Sci Med Sport"2008 Jun;11(3):243-247.[https://doi: 10.1016/j.jsams.2007.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jsams.2007.04.007). Epub 2007 Sep 17.
 - 4) Assunção J. H. , Tenreiro B.F. , Mauro Emilio Conforto Gracitelli M.E.C. et al."Family Predisposition for Rotator Cuff Tear and Other Tendinopathies - A Case-Control Study" *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2020 Aug; 55(4): 470-475. [https://doi: 10.1055/s-0039-3402456](https://doi.org/10.1055/s-0039-3402456). Epub 2020 Feb 27.
 - 5) Yamamoto A, Takagishi K, Toshihisa Osawa T., et al.Prevalence and risk factors of a rotator cuff tear in the general population ", *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* Vol 19, Issue 1, January 2010, 116-120. [https://doi: 10.1016/j.jse.2009.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jse.2009.04.006).
 - 6) K. Ogawa, A. Yoshida, W. Inokuchi et al. Acromial spur: relationship to aging and morphologic changes in the rotator cuff" *J Shoulder Elbow Surg*, 14 (6) 2005, 591-598 [https:// doi:10.1016/j.jse.2005.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jse.2005.03.007).
 - 7) Hyung Bin Park, Ji-Yong Gwark, Jin-Hyung Im, et al.Factors Associated with Atraumatic Posterosuperior Rotator Cuff Tears" *J Bone Joint Surg Am*. 2018 Aug 15; 100(16): 1397-1405 [https:// doi: 10.2106/JBJS.16.01592](https://doi.org/10.2106/JBJS.16.01592)
 - 8) M.Chammas M, Mirous M.P., Lazerges C, et al. French Society For Shoulder and Elbow (SOFEC) Orthopaedics & Traumatology. Impact of cardiovascular risk factor on the prevalence and severity of symptomatic full-thickness rotator cuff tears. *Surgery & Research*. Volume 101, Issue 6, Supplement, October 2015, S269-S273. [https://doi: 10.1016/j.otsr.2015.06.011](https://doi.org/10.1016/j.otsr.2015.06.011). Epub 2015 Aug 28.
 - 9) Gumina S. , Candela V. , Passaretti D. et al. The association between body fat and rotator cuff tear: the influence on rotator cuff tear sizes. *J Shoulder Elbow Surg* .2014 Nov;23(11):1669-74d [https://doi: 10.1016/j.jse.2014.03.016](https://doi.org/10.1016/j.jse.2014.03.016). Epub 2014 Jun 4
 - 10) Cole A, Gill TK, E Michael Shanahan EM et al.Is diabetes associated with shoulder pain or stiffness? Results from a population based study" *J Rheumatol*.2009 Feb;36(2):371-7.[https// doi: 10.3899/jrheum.080349](https://doi.org/10.3899/jrheum.080349).
 - 11) Gumina S., Arceri V,Carbone S, et al.The association between arterial hypertension and rotator cuff tear: the influence on rotator cuff tear sizes" *J Shoulder Elbow Surg* . Volume 22, Issue 2, February 2013, Pages 229-232. [https://doi: 10.1016/j.jse.2012.05.023](https://doi.org/10.1016/j.jse.2012.05.023). Epub 2012 Jun 27.
 - 12) Yang Y and Jin Qu.The effects of hyperlipidemia on rotator cuff diseases: a systematic review *J Orthop Surg Res*. 2018; Aug. 17, 13: 204. [https:// doi: 10.1186/s13018-018-0912-0](https://doi.org/10.1186/s13018-018-0912-0)
 - 13) Abboud JA , KimJS. The effect of hypercholesterolemia on rotator cuff disease *Clin OrthopRelatRes*. 2010 Jun;468(6):1493-7. [https://doi: 10.1007/s11999-009-1151-9](https://doi.org/10.1007/s11999-009-1151-9)
 - 14) Lai J , Robbins CB , Miller BS et al. The effect of lipid levels on patient-reported outcomes in patients with rotator cuff tears *JSES* .2017 Nov 21;1(3):133138.[http//doi: 10.1016/j.jses.2017.09.001](http://doi.org/10.1016/j.jses.2017.09.001)
 - 15) Baumgarten KM, Gerlach D, Galatz LM, et al. Cigarette Smoking Increases the Risk for Rotator Cuff Tears *Clin OrthopRelat Res*. 2010 Jun; 468(6): 1534-1541. [http//doi: 10.1007/s11999-009-0781-2](http://doi.org/10.1007/s11999-009-0781-2). Epub 2009 Mar 13.
 - 16) Oliva F, Berardi A.C., Misiti S, et al.Thyroid hormones and tendon: current views ad future perspectives. Concise Review. *Muscles Ligaments Tendons J* 2013 Jul-Sep; 3(3): 201-203. PMID: 24367780 PMID: PMC3838329
 - 17) Oliva F, Osti L, Johnny Padulo J, et al.Epidemiology of the rotator cuff tears: a new incidence related to thyroid disease *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014 Jul-Sep; 4(3): 309-314. PMID: PMC4241421 PMID: 25489548
 - 18) Sayampanathan AA , Andrew THC. Systematic review on risk factors of rotator cuff tears *J OrthopSurg* .2017 Jan;25(1). [https/ / doi: 10.1177/2309499016684318](https://doi.org/10.1177/2309499016684318)
 - 19) Macchi M , Spezia M , Elli S et al .Obesity Increases the Risk of Tendinopathy, Tendon Tear and Rupture, and Postoperative Complications: A Systematic Review of ClinicalStudies" *Clin OrthopRelat Res* 2020 Aug;478(8):1839-1847. [https://doi: 10.1097/CORR.0000000000001261](https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000001261).
 - 20) Antonio Frizziero A, Filippo Vittadini F, Giuseppe Gasparre G, et al.Impact of oestrogen deficiency and aging on tendon: concise review *Muscles Ligaments Tendons J*.2014 Jul-Sep; 4(3): 324-328.PMID: 25489550 PMID: PMC4241423
 - 21) Abate M , Schiavone C, Di Carlo L, et al.Prevalence of and risk factors for asymptomatic rotator cuff tears in postmenopausal women, Menopause .2014 Mar;21(3):275-80.[https://.doi: 10.1097/GME.0b013e31829638e3](https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31829638e3)
 - 22) Park HB,Gwark JY,Im JH et al; Factors Associated with Atraumatic Posterosuperior Rotator Cuff Tears.The *Journal of Bone and Joint Surgery* August 15, 2018 Rotator Cuff Tears Vol 100 - Issue 16 - p 1397-1405[http//doi: 10.2106/JBJS.16.01592](http://doi.org/10.2106/JBJS.16.01592)
 - 23) M. Abate, Di Carlo L , V Salini V et al. Risk factors associated to bilateral rotator cuff tears *OrthopTraumatol Surg Res* .2017 Oct;103(6):841-845.[http// doi: 10.1016/j.otsr.2017.03.027](http://doi.org/10.1016/j.otsr.2017.03.027). Epub 2017 May 31.
 - 24) Indicazione (o controindicazione) al trattamento chirurgico in specifiche categorie di pazienti. Linee Guida SICSeG "Il trattamento chirurgico delle rotturedella cuffia dei rotatori in età adulta" *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2021;47:6-25;[http// doi: 10.32050/0390-0134-318](http://doi.org/10.32050/0390-0134-318)
 - 25) R.T. Benson R.T, McDonnell SM, Knowles HJ et al.:"Tendinopathy and tears of the rotator cuff are associated with hypoxia and apoptosis ", *J Bone Joint Surg Br.*, Mar. 2010 [http//doi: 10.1302/0301-620X.92B3.23074](http://doi.org/10.1302/0301-620X.92B3.23074).

Il Medico di Medicina Generale di fronte all'approccio di Psicoterapia più adeguato da indicare al proprio paziente

The General Practitioner faced with the most appropriate Psychotherapy approach to indicate to his patient

MARINA NERI

medico chirurgo, medico di Medicina generale, psicoterapeuta cognitivo-comportamentale, psichiatra in formazione specialistica (Specializzando al terzo anno di Psichiatria presso la ASP di Messina, Policlinico G. Martino Gazzi)

Per corrispondenza:
mari.arezzo@hotmail.it

Riassunto

Tale review propone un'analisi di alcuni dei molteplici approcci e modalità di trattamento psicoterapeutico possibili, più efficaci allo stato attuale secondo le ultime linee guida. La psicoterapia, sovente sottovalutata, riveste un ruolo fondamentale nel trattamento integrato di pazienti che presentano varie forme di malessere psicologico e/o disturbi psichiatrici e costituisce un elemento essenziale nel processo di guarigione. L'utilità di sostegni psicologici è troppo spesso scarsamente considerata negli ambulatori di medicina generale, mentre il suo valore scientifico è stato riconosciuto anche dalla Evidence Based Medicine. Questo lavoro si è proposto di esaminare le psicoterapie in atto più efficaci per il trattamento dei disturbi psicologici e psichiatrici più diffusi attualmente, con particolare attenzione ai cosiddetti approcci di psicoterapia di terza onda o terza generazione (DBT, ST, EMDR, MBT, TMI, MBCT) che rappresentano una evoluzione della TCC standard e nascono proprio dall'esigenza di integrare la concretezza e l'efficacia Evidenced based della TCC con gli elementi maggiormente di forza dell'approccio psicoanalitico, creando così una sintesi unica, completa ed integrata.

Parole chiave: Medicina Generale, Psicoterapia, Psicoterapie della terza onda, Terapia Cognitivo-Comportamentale, DBT, Schema-therapy, EMDR

Abstract

This review proposes an analysis of some of the many possible psychotherapeutic treatment approaches and modalities that are most effective at present according to the latest guidelines. Psychotherapy, often underestimated, plays a key role in the integrated treatment of patients presenting with various forms of psychological distress and/or psychiatric disorders

and is an essential element in the healing process. The usefulness of psychological supports is too often poorly considered in general practice clinics, while its scientific value has also been recognized by Evidence Based Medicine. This paper has set out to examine the most effective current psychotherapies for the treatment of the most prevalent psychological and psychiatric disorders at present, with a focus on the so-called third-wave or third-generation psychotherapy approaches (DBT, ST, EMDR, MBT, TMI, MBCT), which represent an evolution of standard TCC and arise precisely from the need to integrate the concreteness and Evidenced-based efficacy of TCC with the most powerful elements of the psychoanalytic approach, thus creating a unique, comprehensive and integrated synthesis.

Keywords: General medicine, Psychotherapy, Third-wave psychotherapies, Cognitive-behavioral therapy, DBT, Schema-therapy, EMDR

■ Introduzione

Sempre più spesso accade che in un ambulatorio di un medico di Medicina Generale si presenti un paziente che presenti una qualche forma di disagio psicologico. Se di fronte ad un disturbo psichiatrico conclamato risulta più evidente l'invio dallo specialista di riferimento, quando ci si trova di fronte ad una situazione più sfumata, di malessere psicologico, possiamo valutare la possibilità di suggerire un supporto psicologico o un adeguato percorso di psicoterapia. Dato l'aumento crescente di tali situazioni, è evidente che una minima conoscenza in tale campo che permetta di avere le nozioni base per discriminare i vari tipi di psicoterapie, in particolare sapere quali sono le più

utilizzate e quali sono gli approcci più adatti per i vari disturbi o sintomatologie risulta particolarmente utile per un medico di Medicina Generale. Questo è particolarmente significativo alla luce del fatto che gli psicofarmaci sono essenziali per i disturbi psichiatrici conclamati e per trattare genericamente sintomi di natura psichiatrica, mentre per quanto riguarda situazioni più sfumate di disagio psicologico, oppure disturbi di personalità, anche gravi, di asse II (secondo il DSM-5-TR) in questo caso i farmaci, purtroppo, hanno un valore estremamente limitato, per cui il supporto psicologico e/o una psicoterapia diventano di fondamentale importanza.

■ Obiettivi dello studio

Per quanto riguarda la scelta del giusto percorso di psicoterapia, tale lavoro ha lo scopo di illustrare brevemente i principali tipi di psicoterapia maggiormente diffusi allo stato attuale.

La scelta del tipo di orientamento psicoterapico dipende da fattori di varia natura, fra cui le preferenze individuali del paziente, le caratteristiche cliniche, specifiche esigenze (socio-economiche) e la natura del disturbo psicologico trattato¹. Storicamente, la psicoterapia più antica è la Psicoanalisi. La psicoterapia psicoanalitica, basata sulla teoria di Freud, si concentra sull'individuazione delle radici inconse dei problemi emotivi, attraverso l'analisi introspettiva dei propri vissuti, nonché l'analisi dei sogni. Gli psicoanalisti cercano essenzialmente di comprendere i modelli di pensiero inconscio e le esperienze passate per affrontare le sfide attuali. I limiti principali di tale approccio sono rappresentati dai tempi estremamente lunghi per il raggiungimento di sufficienti risultati di efficacia ed aggiungerei i costi spesso non esigui. Inoltre, un limite importante ad oggi è la carenza di studi scientificamente validati riguardo all'efficacia di tali approcci. Gli approcci psicoanalitici, sebbene ancora ampiamente utilizzati dagli operatori, sono stati marginalizzati nelle linee guida per il trattamento, in parte a causa della limitata ricerca sull'efficacia. Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi approcci psicodinamici manualizzati che si rivolgono a problemi o disturbi specifici, che possono essere indicati in generale come psicoterapie psicodinamiche focalizzate sul problema. Questi trattamenti offrono tecniche psicodinamiche modificate per affrontare le dinamiche associate a particolari disturbi e possono essere utilizzati per studi sistematici sui risultati. Ad esempio, una di queste, la psicoterapia psicodinamica focalizzata sul panico, ha dimostrato efficacia nel trattamento del disturbo di panico. I manuali di queste psicoterapie sottolineano la comprensibilità ai fini della formazione e sono più facilmente trasportabili nel settore della sanità pubblica². Un trattamento psicoanalitico che si è rivelato utile per ridurre l'aggressività e migliorare la mentalizzazione³ è rappresentato dalla Psicoterapia focalizzata sul transfert (TFP), un trattamento psicoterapico di derivazione psicoanalitica, altamente strutturato, bisettimanale, basato sul modello delle relazioni og-

gettuali del disturbo borderline di personalità di Otto Kernberg.

D'altra parte, la terapia cognitivo-comportamentale (TCC) si concentra sulle connessioni tra pensieri, emozioni e comportamenti attuali. Gli obiettivi principali sono: l'identificazione dei modelli di pensiero distorti e l'apprendimento di strategie per affrontarli in modo più funzionale ed efficace⁴.

Desensibilizzazione sistematica progressiva o Esposizione Graduale (Esempio di tecnica TCC standard):

Si tratta di un tipo di terapia comportamentale studiata appositamente per superare fobie specifiche ed altri disturbi dell'ansia. Nello specifico, si tratta di una forma di contro-condizionamento formalmente sviluppata dallo psichiatra sudafricano Joseph Wolpe⁵. Il principio chiave della desensibilizzazione sistematica è quello dell'inibizione reciproca, in accordo con il quale è impossibile che un dato stimolo contemporaneamente provochi ansia e la inibisca; in altre parole: se può essere creata una risposta inibente l'ansia ad uno stimolo provocante ansia, allora tale risposta indebolirà il legame tra lo stimolo e l'ansia. La sistematicità della desensibilizzazione sta nella esposizione gerarchica (graduata) dello stimolo provocante ansia. Una variante di più recente impiego è il *Flooding*, nel quale il soggetto è esposto in maniera improvvisa allo stimolo provocante ansia direttamente nella sua forma maggiormente incutente paura, senza passare per una esposizione graduale.

La TCC standard ha il vantaggio di essere efficace secondo protocolli Evidence based, efficacia in tempi relativamente ridotti (La TCC è nota per essere definita relativamente "a breve termine" rispetto alla maggior parte degli altri trattamenti psicoterapeutici: In genere i percorsi TCC possono durare da 12 a 20 sessioni, a cadenza settimanale o quindicinale).

D'altra parte, essa è dotata di specifici limiti, fra cui: una eccessiva focalizzazione sul sintomo (Secondo gran parte degli autori la TCC si concentra eccessivamente sulla gestione dei sintomi e la modifica dei comportamenti disfunzionali, non affrontando le radici profonde del problema), la mancanza di un'esplorazione emotiva profonda (Sempre secondo alcuni autori, la TCC tenderebbe a concentrarsi principalmente sui pensieri distorti e sul comportamento osservabile, piuttosto che sull'esplorazione approfondita delle dinamiche emotive complesse) ed un approccio eccessivamente standardizzato (che limita la flessibilità e l'adattabilità alle esigenze individuali di ciascun paziente).

Per tali motivi, per sopperire a tali limiti, tra gli anni 90 e i 2000, sono iniziati ad essere stati sviluppati una serie di approcci cosiddetti di terza generazione o modelli di "psicoterapia cognitivo-comportamentale di terza onda" che rappresentano una evoluzione della TCC tradizionale e nascono proprio dall'esigenza di integrare la concretezza e l'efficacia Evidenced based della TCC con gli elementi maggiormente di forza dell'approccio psi-

codinamico (ovvero alla psicoanalisi), creando una sintesi unica e completa. In particolare, gli elementi che la “terza onda” attinge alla Psicodinamica sono: l'importanza e l'esplorazione del passato e la certezza che questo influenzi il nostro presente (mentre la TCC tradizionale tende a concentrarsi principalmente sul presente, la psicoterapia di terza onda include una larga esplorazione dei vissuti del passato del paziente e diverse tecniche cosiddette “presente-passato-presente”; questo può aiutare ad identificare schemi di pensiero e comprendere meglio le radici e le origini dei problemi attuali), l'attenzione alla relazione terapeutica (la qualità della relazione è un aspetto essenziale della psicoterapia di terza onda; ciò che in psicodinamica è chiamato transfert-controtransfert ovvero le dinamiche emotive interne che si sviluppano tra terapeuta e paziente non solo sono considerati ma anzi sono sfruttati per comprendere al meglio il paziente e promuovere il cambiamento), ed in generale un approccio olistico con ricerca delle cause profonde ed un atteggiamento maggiormente riflessivo ed introspettivo (rispetto alla TCC standard c'è una maggior attenzione non solo ai sintomi manifesti ma alle cause sottostanti gli schemi e le emozioni del paziente).

Modelli di terapia cognitivo-comportamentale di “terza onda” o “terza generazione”: Terapia dialettico-comportamentale (DBT)

La terapia EB più conosciuta e disponibile è la terapia dialettico-comportamentale (DBT), inizialmente sviluppata da Marsha Linehan⁶, una psicoterapeuta affetta da disturbo Borderline di personalità, appositamente sviluppata per pazienti altamente suicidari che non rispondevano agli interventi cognitivo-comportamentali standard. La terapia dialettico-comportamentale rappresenta il punto di equilibrio tra la spinta al cambiamento e le strategie di accettazione al fine di ottenere quella che Linehan definisce una “vita degna di essere vissuta”.

La DBT insegna essenzialmente ai pazienti le abilità pratiche e funzionali per accettare e regolare le proprie emozioni. L'obiettivo è rappresentato da miglioramenti rispetto alle difficoltà di disregolazione emotiva, ragione per cui tale approccio è indicato per pazienti affetti da disturbo Borderline di personalità, ma è assolutamente adatto per qualsiasi soggetto che presenti caratteristiche cliniche di disregolazione emotiva, labilità emotiva, umore tendente alla disforia, aggressività omo- o etero-diretta, impulsività, istinti auto-lesionisti, tendenza al discontrollo degli impulsi, a prescindere che presenti una diagnosi psichiatrica o meno.

Questo è stato confermato anche da studi condotti di recente. I risultati di efficacia della DBT si sono dimostrati validi infatti anche per pazienti che non hanno tale diagnosi, ma con caratteristiche cliniche di disregolazione emotiva, impulsività, tendenze autolesionistiche e rischio suicidario. Uno studio condotto solo cinque anni fa ha valutato l'efficacia della DBT rispetto alla terapia di supporto individuale e di gruppo (IGST) per ridurre i tentativi di suicidio, l'autolesionismo non

suicida e l'autolesionismo complessivo tra i giovani ad alto rischio⁷. Sono stati studiati 173 partecipanti di età compresa tra i 12 e i 18 anni con un precedente tentativo di suicidio nella vita (≥ 3 precedenti episodi di autolesionismo, ideazione suicida o disregolazione emotiva). I partecipanti allo studio sono stati assegnati in modo casuale alla DBT o all'IGST. La durata del trattamento è stata di 6 mesi. Entrambi i gruppi hanno svolto psicoterapia settimanale individuale e di gruppo, incontri di consultazione con il terapeuta e contatti con i genitori a seconda delle necessità. Sono stati riscontrati vantaggi significativi per la DBT su tutti gli esiti primari dopo il trattamento. I risultati hanno supportato l'efficacia della DBT per ridurre l'autolesionismo e i tentativi di suicidio in adolescenti a rischio altamente suicidario. Sulla base dei criteri di due studi indipendenti che supportano l'efficacia, i risultati sostengono la DBT come il primo trattamento ben consolidato ed empiricamente supportato per ridurre i tentativi di suicidio ripetuti e l'autolesionismo nei giovani. Il successo della DBT risiede nel robusto supporto empirico e nella grande quantità di studi rigorosi condotti a confronto con il “*treatment as usual*” (TAU)⁸. La DBT, allo stato attuale, ha dimostrato di essere il trattamento psicoterapeutico che in assoluto riduce i comportamenti suicidi, impulsivi ed autolesionismo meglio e più velocemente di qualsiasi altro trattamento psicoterapeutico⁹.

Il trattamento DBT comprende interventi di psicoterapia individuale, interventi di gruppo psicoeducativi per lo “*skills training*” e la possibilità di usufruire del coaching telefonico 24/24h. La DBT richiede importanti cambiamenti organizzativi, come riunioni settimanali del team, “*skills training*” e un alto livello di coinvolgimento del team¹⁰; il coordinamento di queste funzioni è cruciale per garantire il successo della sua adozione come forme di psicoterapia. Per effettuare psicoterapia DBT non è possibile essere seguiti da un singolo psicoterapeuta, in quanto per definizione la psicoterapia DBT lavora tramite team. Questo avviene solo tramite centri accreditati dal centro di formazione ufficiale (<https://www.sidbt.it/dbt/centri-clinici/>), in cui si può consultare il sito web ufficiale e l'elenco dei centri DBT disponibili in Italia. In toscana ci sono quattro strutture: Firenze – Casa di cura Villa dei Pini; Pisa – Team “Stella Maris Urgenze”; Pisa – Team Stella Maris IRCSS “Al di là delle Nuvole”; Stiava (LU) Team DBT Comunità Villa Toscana.

Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT)

“Mindfulness” letteralmente è la traduzione inglese della parola ‘*sati*’ che in lingua pali significa ‘attenzione consapevole’. È usata per indicare sia la meditazione di consapevolezza che, più correttamente, la consapevolezza intesa come una forma pura di conoscenza che deriva dall'intuito e dall'esperienza diretta piuttosto che dal ragionamento. La mindfulness è l'atto di “*porre attenzione in un modo particolare: intenzionalmente, nel momento presente e in modo non giudicante*”. È un allenamento mentale dell'attenzione e della consapevolezza che viene svolto coltivando un atteggiamento

di apertura e curiosità verso ogni sensazione, pensiero o immagine che si presenti. La terapia cognitiva basata sulla consapevolezza (MBCT) nasce proprio dall'esperienza dell'applicazione delle tecniche di meditazione Buddhista in medicina¹¹. Essa nello specifico è stata sviluppata per ridurre il numero di ricadute nei pazienti con depressione maggiore. L'MBCT utilizza la psicoeducazione e incoraggia i pazienti a praticare la meditazione mindfulness. Negli ultimi anni, inoltre, si è affermata come tecnica d'elezione per la gestione di ansia e stress, oltre che per la gestione del dolore cronico.

L'ideatore della mindfulness, Jon Kabat-Zinn, ha iniziato a testare la mindfulness con quei pazienti per i quali la medicina ufficiale aveva gettato la spugna. L'idea di base non era di curarli ma di aumentare la loro qualità di vita, ridurre, stress, ansia e altri sintomi di disagio psicologico. I primi risultati furono migliori del previsto ed evidenziarono anche una grande diminuzione del dolore percepito – fino al 90% – nei pazienti che soffrivano di dolore cronico, grazie a tecniche che permettono di ridurre l'iper-arousal, ovvero l'attivazione psicofisiologica tipica dell'ansia del sistema di 'attacco o fuga'. Questo è stato effettivamente dimostrato da recenti studi, che hanno testato l'efficacia, non tanto nella capacità di eliminare il dolore ma nel risultato di riduzione del dolore percepito. Uno studio di sei anni fa ha dimostrato come la meditazione mindfulness effettivamente migliori i sintomi del dolore e della depressione ed aumenti la qualità della vita¹².

Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR)

L'EMDR o desensibilizzazione e rielaborazione attraverso i movimenti oculari, è un particolare tipo di approccio terapeutico strutturato scoperto dalla ricercatrice americana Francine Shapiro nel 1989¹³ che facilita il trattamento di diverse psicopatologie e problemi legati sia ad eventi traumatici, che a esperienze più comuni ma emotivamente stressanti. Quest'approccio è basato sul fatto che l'esperienza traumatica, grande o piccola che sia, può non essere elaborata e portare a ripercussioni sulla salute psichica e fisica dell'individuo anche nel lungo termine. Scopo dell'EMDR è quello di consentire all'individuo di elaborare correttamente il trauma e il suo ricordo. La tecnica dell'EMDR si focalizza proprio sui ricordi del trauma o dell'evento stressante e, mediante l'utilizzo di movimenti oculari o di altre forme di stimolazione alternata destra/sinistra, si pone l'obiettivo di desensibilizzare tali ricordi, facendogli perdere la carica emotiva negativa che inevitabilmente possiedono.

Secondo alcune ricerche e secondo i sostenitori della tecnica EMDR, i risultati che si possono ottenere con il suo impiego, oltre ad essere positivi, supererebbero in maniera decisamente più rapida rispetto ad altre tecniche impiegate nella psicoterapia. Nel nostro paese, è presente l'Associazione EMDR Italia che, fra le varie attività, si occupa anche dell'organizzazione di corsi ed interventi di EMDR. All'interno del sito ufficiale dell'associazione, inoltre, è riportato l'elenco di tutti i terapeuti abilitati all'esecuzione del trattamento EMDR

(sito ufficiale: <https://emdr.it/>). Il trattamento con EMDR si basa sulla teoria secondo cui i disturbi derivanti da un trauma o da eventi particolarmente stressanti siano il risultato di un'elaborazione non corretta, della grossa mole di informazioni (pensieri, emozioni, sensazioni fisiche) ricevute dall'individuo durante il trauma o l'evento stressante. In altri termini, è come se le sensazioni emotive e fisiche provate durante il trauma rimanessero "bloccate" nell'individuo, ripresentandosi anche a distanza di tempo, come se la persona stesse ancora vivendo l'evento scatenante questi disturbi. A questo proposito, l'EMDR si pone l'obiettivo di ridurre la sofferenza dell'individuo "riattivando" la sua capacità di elaborare in maniera corretta le informazioni, le sensazioni e le emozioni negative suscitate dai ricordi dell'evento traumatico o stressante. Per queste ragioni, tale approccio è particolarmente adatto ed indicato per pazienti che hanno subito traumi di qualsiasi natura da macro-traumi (singoli episodi traumatici) a micro-traumi ripetuti nel tempo, fino a pazienti con diagnosi di disturbo post-traumatico da stress (PTSD). Persone con PTSD affrontano sintomi emotivi, cognitivi, comportamentali e fisiologici. Oltre alla terapia cognitivo-comportamentale (CBT) incentrata sul trauma, l'EMDR ha dimostrato di essere efficace nel trattamento di questa condizione debilitante e spesso cronica¹⁴. L'EMDR è stato quindi incluso nelle linee guida per il trattamento della Società Internazionale per gli Studi sullo Stress Traumatico (ISTSS) come trattamento di prima scelta per la cura del PTSD¹⁵. Esiste un ampio corpus di ricerche che esaminano l'efficacia della terapia EMDR nel trattamento del disturbo post-traumatico da stress (PTSD). Una revisione sistematica narrativa del 2018 si proponeva di esaminare in modo sistematico e narrativo le prove solide degli studi randomizzati e controllati che esaminano l'efficacia della terapia EMDR. Sono state effettuate due ricerche sistematiche separate di evidenze pubblicate e sottoposte a revisione paritaria, considerando gli studi rilevanti pubblicati prima di aprile 2017. Dopo l'esclusione di tutti gli studi irrilevanti o non robusti, sono stati inclusi per la revisione un totale di due meta-analisi e quattro studi controllati randomizzati. I dati delle meta-analisi e degli studi randomizzati-controllati inclusi in questa revisione dimostrano l'efficacia della terapia EMDR come trattamento del PTSD. In particolare, la terapia EMDR ha migliorato la diagnosi di PTSD, ha ridotto i sintomi del PTSD e ha ridotto altri sintomi correlati al trauma¹⁶.

Attivazione comportamentale

L'attivazione comportamentale è una tipologia di terapia cognitivo-comportamentale di terza onda per il trattamento della depressione e di altri disturbi mentali. L'attivazione comportamentale è una componente a sé stante che ha un'efficacia simile o superiore rispetto alla terapia cognitiva¹⁷. L'attivazione comportamentale si è evoluta da una lunga tradizione comportamentista che cerca di aumentare il rinforzo positivo programmando comportamenti appropriati del paziente e ottenendo così un effetto antidepressivo. Importanti

cambiamenti rispetto alle versioni precedenti sono lo spostamento dalle attività "piacevoli" ad attività orientate al valore, un cambiamento fortemente influenzato dall'ACT e l'adozione del concetto di "azione opposta" dalla DBT¹⁸. L'obiettivo è quello di mettere il paziente in contatto con fonti di rinforzo positivo diverse, stabili e apprezzate. L'attivazione comportamentale comprende psicoeducazione, monitoraggio delle attività, programmazione delle attività antidepressive e la risoluzione dei problemi.

Schema Therapy (ST)

La ST nasce come approccio transdiagnostico, innovativo ed integrativo, studiato appositamente per i pazienti "difficili", ovvero per i disturbi di personalità gravi; tuttavia può essere utilizzato per determinare maggiori incrementi della qualità di vita generale attraverso cambiamenti strutturali nella personalità di soggetti che non necessariamente hanno una diagnosi di disturbo psichiatrico o di disturbo di personalità ma semplicemente presentano, come la maggior parte della popolazione generale, "schemi maladattativi precoci", ovvero l'insieme di credenze, pensieri, emozioni, ricordi sviluppati fundamentalmente durante le prime fasi dello sviluppo (a partire da bisogni infantili non soddisfatti), solitamente altamente resistenti al cambiamento, ed utilizzati per comprendere sé stessi e gli altri¹⁹. Il formato della ST comprende: terapia cognitiva arricchita da tecniche di teorie delle relazioni oggettuali, dell'attaccamento e della terapia della Gestalt. Nella ST, l'attenzione è rivolta alle esperienze traumatiche dell'infanzia e ad una terapia empatica e protettiva. Le tecniche esperienziali sono state integrate nel modello²⁰. Nelle sessioni di terapia individuale, il clinico utilizza una serie di tecniche comportamentali, cognitive ed esperienziali che si concentrano sulla relazione terapeutica, sulla vita quotidiana al di fuori della terapia e sulle esperienze traumatiche passate. Il terapeuta della ST si presenta come una persona in grado di soddisfare i bisogni primari frustrati di sicurezza, stabilità, accettazione e autonomia. A differenza delle posizioni più neutrali di altre terapie, la ST incoraggia un attaccamento tra terapeuta e paziente, un processo descritto come "*limited re-parenting*". Egli, in modo delicato e chiaro, mette a confronto la persona con le sue sofferenze e strategie di vita (confronto empatico). Così facendo cerca di entrare in relazione con tutte le parti del paziente: la sua parte più vulnerabile (il cosiddetto "Bambino vulnerabile"), le sue diverse strategie di coping (i cosiddetti Mode di coping), la sua parte severa, critica e svalutante (la cosiddetta "parte genitoriale interiorizzata") e con le sue parti sane (il cosiddetto "Bambino felice" ed "Adulto sano") costruendo un dialogo curativo con ognuna di esse. L'obiettivo è rafforzare il cosiddetto adulto sano presente in noi, che accudisce e valorizza la nostra parte vulnerabile, ci difende da autocritiche o richieste irrealistiche, modifica condotte disfunzionali e si orienta ai propri valori per vivere attività e relazioni sane e autorealizzare i nostri obiettivi. Il meccanismo di cambiamento avviene at-

traverso la modifica degli schemi negativi di pensiero, sentimento e comportamento e lo sviluppo di alternative più sane per sostituirli, in modo che questi schemi disfunzionali non controllino più la vita del paziente. La ST è stata sviluppata sulla base della terapia cognitiva e offre un trattamento per i disturbi psicologici pervasivi e duraturi in cui la terapia cognitiva ha avuto meno successo²¹. I disturbi di personalità sono molto diffusi e associati a compromissione funzionale e disabilità psicologica. Diversi studi suggeriscono che la ST possa essere uno tra i trattamenti psicoterapeutici più efficaci attualmente disponibili per i disturbi di personalità. Una revisione effettuata nel 2023 da Zhang e collaboratori si è proposta di valutare l'efficacia della ST nel trattamento dei disturbi di personalità. È stata condotta una ricerca completa della letteratura utilizzando PubMed, Embase, Web of Science, CENTRAL, PsycInfo e Ovid Medline. Sono stati quindi identificati otto studi controllati randomizzati (587 partecipanti) e sette studi a gruppo singolo (163 partecipanti). Le conclusioni hanno evidenziato che la ST sembra essere un trattamento efficace per le PD, in quanto riduce i sintomi e migliora la qualità della vita. Questa revisione fornisce supporto all'uso della ST nel trattamento dei PD²².

Terapia basata sulla mentalizzazione (MBT)

La Terapia Basata sulla Mentalizzazione (MBT) è un approccio dinamico sviluppato da Bateman e Fonagy e ha lo scopo di stabilizzare le capacità di mentalizzazione di una persona in situazioni di stress ovvero la capacità che gli esseri umani hanno di sviluppare e di immaginare i pensieri e i sentimenti nella propria e nell'altrui mente per comprendere le interazioni interpersonali. È qui che risiede il suo meccanismo di cambiamento. La MBT propone che i sintomi di malessere psicologico insorgano quando un paziente smette di mentalizzare, il che porta i pazienti a operare in base a una certezza patologica sulle motivazioni altrui, alla disconnessione dall'influenza della realtà e ad un disperato bisogno di dimostrare i propri sentimenti attraverso l'azione. Le interazioni di attaccamento diventano iperattive, alimentando l'angoscia e la difficoltà a far fronte alla situazione, piuttosto che fornire sicurezza e protezione, rendendo difficile il processo terapeutico con il paziente. La MBT mira a rafforzare la capacità del paziente di mentalizzare sotto lo stress dell'attivazione dell'attaccamento²³. La MBT si concentra sullo sviluppo delle capacità di mentalizzazione e non prevede homework. La formazione di base dura tre giorni e viene rafforzata da una supervisione continua. La versione empiricamente testata della MBT comprende sia la terapia di gruppo che un gruppo di mentalizzazione. I terapeuti MBT adottano una posizione di curiosità e di "non sapere" per incoraggiare i pazienti a valutare la loro situazione emotiva e interpersonale attraverso una lente più fondata, flessibile e benevola. Privilegiando il mantenimento della mentalizzazione, i terapeuti MBT sostengono i pazienti a pensare da soli attraverso gli stati iperattivi, piuttosto che fornire spiegazioni, intuizioni o abilità preconfezionate o intellettualizzate. La MBT

ambulatoriale prevede 50 minuti di terapia individuale settimanale, 75 minuti di terapia di gruppo e una riunione di gruppo riflessiva che serve a sostenere i membri del gruppo clinico nella loro mentalizzazione durante il processo di trattamento.

Terapia Metacognitiva Interpersonale (TMI)

Si tratta di un approccio psicoterapeutico rivolto in maniera specifica ai disturbi di personalità. Soggetti con disturbi di personalità mostrano delle marcate difficoltà nel comprendere i pensieri e i sentimenti propri e altrui, nel regolare le proprie emozioni, nel relazionarsi in maniera adeguata (p.e., per garantire il raggiungimento dei propri scopi di vita) con gli altri.

In generale, la TMI aumenta la metacognizione, cioè l'abilità di comprendere e ragionare sugli stati mentali (pensieri, emozioni, sensazioni, ecc.), consentendo alla persona di essere più consapevole di quelli problematici che causano conflitti interpersonali²⁴. Tutto ciò è finalizzato a mettere la persona nelle condizioni di adottare strategie alternative (rispetto a quelle disfunzionali) per ridurre la sofferenza psicologica e migliorare la qualità della vita. Nello specifico, le capacità metacognitive includono tre ampi domini funzionali²⁵: l'auto-riflessione, la capacità di formarsi un'idea complessa di sé e di riconoscere che l'idea personale di solito non riflette la realtà, la comprensione della mente altrui (con la capacità di essere consapevoli che gli altri potrebbero avere una visione del mondo/situazioni/relazioni diversa dalla nostra) e la padronanza, la capacità di risolvere i problemi relazionali e il disagio psicologico sulla base della consapevolezza degli stati mentali e utilizzando strategie adattive che si nutrono di conoscenze mentalistiche. È importante notare che, molti studi²⁶ hanno indagato il funzionamento metacognitivo nei pazienti con disturbi di personalità riportando risultati eterogenei, che vanno da deficit selettivi in specifici sottodomini metacognitivi (ad esempio, la capacità di elaborare descrizioni coerenti dei propri stati mentali e la capacità di utilizzare strategie adattive per risolvere problemi relazionali) a nessuna alterazione in altri (ad esempio, la capacità di identificare ed etichettare emozioni e pensieri personali).

Da specificare, che se da una parte esistono terapeuti cognitivo-comportamentali specializzati esclusivamente in uno specifico orientamento (in particolare questo è vero per orientamenti settorializzati tipo ad esempio la DBT, che richiedono una specifica formazione, con tanto di attestato di formazione ufficiale), dall'altra, la maggior parte dei terapeuti cognitivo comportamentali di terza generazione che frequentano scuole di specializzazione cognitivo-comportamentali sono generalmente istruiti nel loro percorso formativo nei diversi approcci, che tenderanno ad utilizzare in maniera integrata, a seconda del paziente e della situazione richiesta dal caso specifico.

In ogni caso, sarà importante ricordare al paziente, nel caso in cui emergano specifici disturbi, affidarsi ad uno psicoterapeuta formato, ovvero diplomato presso una

scuola di specializzazione di psicoterapia quadriennale (alla quale possono accedere esclusivamente psicologi o medici). Altrimenti, nel caso in cui il paziente non presenti disturbi di personalità o una sintomatologia specifica ma abbia bisogno di una consulenza o di un supporto per affrontare un periodo di difficoltà emotiva sarà sufficiente un sostegno da uno psicologo ("counseling").

■ **Conclusioni**

In conclusione, sottovalutare l'aspetto psicologico è uno dei principali errori che un medico di medicina generale può compiere di fronte al disturbo d'ansia.

Secondo moltissimi studi scientifici e secondo le linee guida internazionali per la diagnosi e la cura in ambito psicologico e psichiatrico, ad es. le linee guida NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011*), la psicoterapia Cognitivo-comportamentale è considerata un trattamento efficace ed anzi il trattamento d'elezione per vari quadri psicopatologici con efficacia dimostrata secondo prospettive *Evidence Based Medicine*. Per questo motivo, i medici di medicina generale non possono non tener conto della eventualità di suggerire un servizio di trattamento psicologico ai loro pazienti; semmai difficile è capire di quali opzioni avvalersi ed in quale modalità.

Di fronte ad un paziente che non presenta evidenze che possano indicare un disturbo di personalità o sintomi psichiatrici marcati, il medico potrà prescrivere anzitutto una richiesta di "colloquio psicologico" su ricetta rossa (*ticket*) o potrà consigliare ai pazienti di rivolgersi al DSM (Dipartimento di salute mentale) della propria ASL, per una prima valutazione.

Se, invece, il paziente presenta un disagio psicologico importante o sintomi più specifici, e se ovviamente la situazione economica del paziente lo consente, nel caso in cui il medico di Medicina Generale avrà le conoscenze adeguate riguardo ai vari approcci psicoterapeutici, potrà consigliare di intraprendere un percorso di psicoterapia, eventualmente indirizzandolo già al tipo di psicoterapia più adatto per il suo caso e la sua situazione.

Bibliografia

- (1) Luborsky, L., Singer, B., & Luborsky, L. (1975). Comparative studies of psychotherapies: Is it true that "everyone has won and all must have prizes?". *Archives of General Psychiatry*, 32(8), 995-1008.
- (2) Busch F.(2021). Problem-Focused Psychodynamic Psychotherapies. *Affiliations expand*. PMID: 33926196. DOI: 10.1176/appi.ps.202000887
- (3) Clarkin, J. F. et al. (2007). Evaluating Three Treatments for Borderline Personality Disorder: A Multiwave Study. *American Journal of Psychiatry*, 164(6), 922-928. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.922>
- (4) Beck, A. T. (2011). *Cognitive therapy: Basics and beyond*. Guilford Press.
- (5) Wolpe J., *Psychotherapy by reciprocal inhibition*, 1958
- (6) Linehan, M. M. (1993). *Cognitive-behavioral treatment of border-*

- line personality disorder. (Guilford Publications. (Ed.)).
- (7) McCauley E. et al. (2018) Efficacy of Dialectical Behavior Therapy for Adolescents at High Risk for Suicide: A Randomized Clinical Trial. PMID: 29926087. PMCID: PMC6584278. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.1109
 - (8) McMain, S. F. et al. (2009). A Randomized Trial of Dialectical Behavior Therapy Versus General Psychiatric Management for Borderline Personality Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 166(12), 1365–1374. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09010039>
 - (9) Kliem, S., Kröger, C., Kosfelder, J. (2010). Dialectical behavior therapy for borderline personality disorder: A meta-analysis using mixed-effects modeling. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 78(6), 936–951. <https://doi.org/10.1037/a0021015>
 - (10) Choi-Kain, L. W. Et al. (2016). Evidence-Based Treatments for Borderline Personality Disorder: Implementation, Integration, and Stepped Care. *Harvard Review of Psychiatry*, 24(5), 342–356. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000113>
 - (11) Ludwig, D. S., & Kabat-Zinn, J. (2008). Mindfulness in medicine. *JAMA*, 300(11), 1350–1352. <https://doi.org/10.1001/jama.300.11.1350>
 - (12) Hilton L. et al. (2017). Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis . PMID: 27658913. PMCID: PMC5368208. DOI: 10.1007/s12160-016-9844-2
 - (13) Shapiro, F. (1989). Eye movement desensitization: A new treatment for post-traumatic stress disorder. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 20(3), 211–217. [https://doi.org/10.1016/0005-7916\(89\)90025-6](https://doi.org/10.1016/0005-7916(89)90025-6)
 - (14) De Jongh, A. et al. (2020). The impact of brief intensive trauma-focused treatment for PTSD on symptoms of borderline personality disorder. *European Journal of Psychotraumatology*, 11(1), Article 1721142. <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1721142>
 - (15) Bisson, J. I. et al. (2019). The International Society for Traumatic Stress Studies New Guidelines for the Prevention and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: Methodology and Development Process. *Journal of Traumatic Stress*, 32(4), 475–483.
 - (16) Wilson G. et al. (2018) The Use of Eye-Movement Desensitization Reprocessing (EMDR) Therapy in Treating Post-traumatic Stress Disorder-A Systematic Narrative Review
 - (17) Jacobson, N. S., Dobson, K. S., Truax et al. (1996). A component analysis of cognitive-behavioral treatment for depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 64(2), 295–304. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.64.2.295>
 - (18) Martell CR, Dimidjian S, H.-D. R. (2010). Behavioral activation for depression. Guilford.
 - (19) Schema therapy. La terapia cognitivo-comportamentale integrata per i disturbi della personalità. Young J., Carrozza A., Marigli N., Melli G., Eclipsi (2007).
 - (20) Young, J. E. (1994). Cognitive therapy for personality disorders: A schema-focused approach (Rev. ed.) (Professional Resource Press/Professional Resource Exchange (Ed.)).
 - (21) McGinn LK, Y. J. (1996). Schema-focused therapy. In: Salkovskis PH, ed. *Frontiers of cognitive therapy* (G. Press (Ed.); 1 edizione).
 - (22) Zhang K. et al. (2023). The efficacy of schema therapy for personality disorders: a systematic review and meta-analysis . PMID: 37402124. DOI: 10.1080/08039488.2023.2228304
 - (23) Bateman, Anthony, Fonagy, P. (2006). *Mentalization-based Treatment for Borderline Personality Disorder* (O. U. Press (ed.)). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780198570905.001.0001>
 - (24) I disturbi di personalità. Modelli e trattamento. Stati mentali, metarappresentazione, cicli interpersonali. G. DiMaggio, A. Semerari (2007).
 - (25) Semerari, A., Carcione, A., DiMaggio et al. (2007). Understanding minds: Different functions and different disorders? The contribution of psychotherapy research. *Psychotherapy Research*, 17(1), 106–119. <https://doi.org/10.1080/10503300500536953>
 - (26) Semerari, A. et al. (2014). Metacognitive Dysfunctions in Personality Disorders: Correlations With Disorder Severity and Personality Styles. *Journal of Personality Disorders*, 28(6), 751–766. https://doi.org/10.1521/pedi_2014_28_137

Antimicrobico-resistenza, un problema “globale” da affrontare anche e soprattutto a livello “locale”.

Antimicrobial-resistance, a "global" problem to be tackled also and above all at the "local" level.

Riassunto

La resistenza antimicrobica (AMR) rappresenta una enorme minaccia per la salute umana. In Europa circa 33 mila persone muoiono come conseguenza diretta di queste infezioni, di questi, un terzo avvengono in Italia, Paese con la più alta mortalità in Europa.

Il 90% delle prescrizioni di Antibiotici avviene per mano di medici di medicina generale e pediatri di libera scelta e il restante 10% nelle strutture sanitarie pubbliche.

Tuttavia, i fattori che ne guidano l'emergere e la diffusione non sono del tutto compresi. L'identificazione di tali fattori è cruciale per spiegare l'eterogeneità della distribuzione dell'AMR nello spazio, nel tempo, nelle specie batteriche e nel tipo di antibiotico.

Nonostante le differenze tra agenti patogeni, le resistenze sono determinate sia da comportamenti individuali che dalla interazione con la salute degli animali e l'ambiente, meccanismi che collocano sicuramente l'AMR in un quadro di *One Health*.

In definitiva il problema dell'AMR pone alcuni importanti quesiti che devono essere affrontati a livello scientifico ed organizzativo, come ad esempio la necessità di integrare conoscenze e competenze delle diverse professionalità in gioco (Medici per l'uomo e per gli animali, farmacisti, agronomi, ambientalisti etc) e il ruolo del livello locale per dare risposte realmente efficaci.

Questo articolo cerca di fare sinteticamente il punto di quello che si sa e si può fare per fronteggiare la Antimicrobico-resistenza. Oltre a richiamare l'importanza delle Istituzioni, si cerca dare un contributo su quello che dovrebbe essere fatto a livello locale. A tale riguardo viene presentata l'esperienza in corso nella regione Molise di integrazione tra medici per gli uomini, gli animali e i farmacisti, che rientra nella

proposta generale dei Medici Sentinella per l'Ambiente.

Parole chiave: Resistenza agli antibiotici, carico globale di malattie, One Health, Medici Sentinella

Abstract

Antimicrobial resistance (AMR) poses a considerable threat to human health. In Europe, about 33,000 people die as a direct consequence of these infections, of which a third occur in Italy, the country with the highest mortality rate in Europe. General practitioners and paediatricians make 90% of antibiotic prescriptions on duty choice, and the remaining 10% are in public health facilities.

However, the factors driving its emergence and spread are not fully understood. Identifying such factors is crucial to explain the heterogeneity of AMR distribution across space, time, bacterial species and types of antibiotics.

Despite the differences between pathogens, resistances are determined by individual behaviours and by interaction with animal health and the Environment, which places AMR in a One Health framework.

Ultimately, the problem of AMR poses some critical questions that must be addressed at a scientific and organizational level, such as the need to integrate the knowledge and skills of the various professionals involved (Doctors for humans and animals, pharmacists, agronomists, environmentalists etc.) and the role of the local level to give truly effective responses.

This article attempts to summarize what is known and what can be done to tackle antimicrobial resistance. In addition to recalling the importance of the institutions, we try to contribute to what should be done at the local level. In this regard, the ongoing experience in the Molise region of integration between doctors for

PAOLO LAURIOLA

Coordinatore rete Italiana Medici Sentinella per l'Ambiente - RIMSA (FNOMCeO-ISDe Italia)

Per corrispondenza: paolo.lauriola@gmail.com

humans, animals and pharmacists is presented, which is part of the general proposal of the Sentinel Doctors for the Environment.

Keywords: Amicrobial-resistance, Global Burden of Disease, One Health, Sentinel Doctors

■ Introduzione

La resistenza antimicrobica (AMR) rappresenta una enorme minaccia per la salute umana. Un articolo pubblicato all'inizio del 2022 su Lancet dal Gruppo GBD sulla AMR ha stimato il "peso" globale della resistenza agli antibiotici (*Antimicrobial Resistance*, AMR) per 23 agenti patogeni e per 88 combinazioni patogeno-farmaco in 204 Paesi e territori nel mondo nel 2019, facendo una netta distinzione tra i costi che si possono attribuire **in modo diretto alla resistenza** (calcolati ponendo come scenario controfattuale quello in cui le infezioni resistenti fossero sostituite da infezioni suscettibili) e quelli che si possono **associare con la resistenza** (con uno scenario controfattuale in cui le malattie infettive resistenti agli antibiotici fossero sostituite da non-infezioni). Gli autori segnalavano anche che una particolare attenzione deve essere posta al rischio tubercolare e da miceti.

Gli Autori hanno stimato una media di 1,27 milioni di morti (95% CI = 0,911-1,71) nel 2019 da attribuire in modo diretto all'AMR, un numero che all'incirca equivale alla somma dei decessi globali per HIV (680mila) e per malaria (627mila), e che colloca la resistenza agli antibiotici dietro solo al COVID-19 e alla tubercolosi nella lista delle cause di morte per infezione.

I decessi che possono essere associati con l'antibiotico-resistenza sono invece 4,95 milioni (95% CI = 3,62-6,57), sempre a livello mondiale nel 2019. Tale stima pone l'AMR al terzo posto del *Global Burden of Disease*, dopo Infarto e Ictus. Più di 1,5 milioni di questi decessi sono da ascrivere a infezioni del tratto respiratorio inferiore, la patologia infettiva che pesa di più.

Secondo le valutazioni di Murray e coll., i sei patogeni principali sotto osservazione a livello globale per l'antibiotico-resistenza (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*) sono responsabili di oltre 3 milioni e mezzo di morti associate con l'AMR e di 929mila (95% CI = 660mila – 1270mila) decessi da attribuire in modo diretto all'AMR. Una singola combinazione patogeno-farmaco, lo *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA), sarebbe la causa di oltre 100mila morti da AMR nel 2019. A seguire, altre combinazioni patogeno-farmaco avrebbero causato ciascuna tra i 50 e i 100 mila decessi per infezioni resistenti: *E.coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione, *A. baumannii* resistente ai carbapenemi, *E. coli* resistente ai fluorochinoloni, *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi e *K. pneumoniae* resistente alle cefalosporine di terza generazione¹.

Stime basate sui dati raccolti dall'*European Antimicro-*

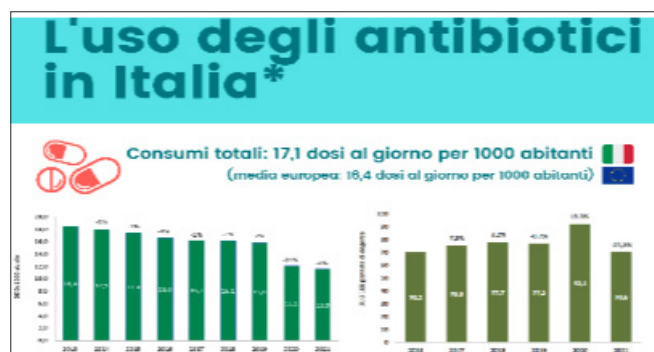
bial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) nel 2020 hanno calcolato che ogni anno si verificano nella EU/EEA (Unione Europea/ Spazio Economico Europeo) oltre 670 mila infezioni resistenti agli antibiotici e circa 33mila persone muoiono come conseguenza diretta di queste infezioni, di questi, un terzo avvengono in Italia, Paese con la più alta mortalità in Europa². In pratica il triplo delle vittime della strada che nel 2018 sono state 3334³.

I costi correlati per i sistemi sanitari dei Paesi EU/ EEA sono stimati in circa 1,1 miliardi di euro. L'Italia da anni è tra i Paesi europei con le più alte percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici utilizzate in ambito ospedaliero. Si calcola che ogni anno dal 7% al 10% della popolazione italiana vada incontro a un'infezione batterica multi-resistente.

La sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in Italia è coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), che studia la diffusione e la tendenza del fenomeno sul nostro territorio e partecipa alla sorveglianza dell'EARS-Net⁴. Un dato estremamente importante è che tra tutte le prescrizioni di antibiotici rimborsati dal Servizio sanitario nazionale (Ssn) secondo il rapporto Osmed 2021, il 90% avviene per mano di medici di medicina generale e pediatri di libera scelta e il restante 10% nelle strutture sanitarie pubbliche⁵.

Sempre nel territorio, l'Agenzia rileva che il 24% dell'uso degli antibiotici è inappropriato per quasi tutte le condizioni cliniche studiate (influenza, raffreddore comune, laringotracheite, faringite e tonsillite, cistite non complicata)⁶.

Infine occorre anche ricordare l'auto-prescrizione di antibiotici assunti, senza la prescrizione di un medico (*out of pocket*), da persone con un sistema immunitario efficace (immunocompetenti) in situazioni in cui le infezioni potrebbero risolversi spontaneamente o con altri metodi⁷. Tale fenomeno nel 2021 ha raggiunto la quota del 26,3%: cioè più di un quarto dei consumi totali di antibiotici a livello territoriale⁸.



(Fonte: AIFA⁹)

■ Su quali basi definire gli interventi necessari per far fronte alla AMR

I paesi a basso e medio reddito subiscono le conseguenze di questo fenomeno in modo assai elevato, con alti tassi di mortalità per infezioni da organismi resistenti.

Per mitigare l'impatto dell'antimicrobico resistenza, nel 2015, l'OMS ha lanciato un Piano d'azione globale sulla resistenza antimicrobica. In realtà, anche se la AMR è riconosciuta come una minaccia globale che richiede un'azione urgente, negli ultimi sei anni, sono stati fatti pochi progressi per migliorare la consapevolezza dell'AMR. In particolare per quanto riguarda il monitoraggio del consumo, l'attuazione di programmi di prevenzione e controllo e l'ottimizzare dell'uso degli antimicrobici nell'uomo e negli animali¹⁰.



Figura 1. One Health, IACG recommendations and the Sustainable Development Goals. (Fonte: IAGC, 2019)¹¹

Tuttavia, i fattori che ne guidano l'emergere e la diffusione non sono del tutto compresi. L'identificazione di tali fattori è cruciale per spiegare l'eterogeneità della distribuzione dell'AMR nello spazio, nel tempo, nelle specie batteriche e nel tipo di antibiotico. Nonostante le differenze tra agenti patogeni, le resistenze sono determinate sia da comportamenti individuali che dalla interazione con la salute degli animali e l'ambiente, meccanismi che collocano sicuramente l'AMR in un quadro di *One Health* Figura 1.

Pertanto, le strategie per affrontare l'AMR in tutto il mondo dovrebbero essere adattate tenendo conto della specie e del contesto epidemiologico (ospedale/popolazione generale, condizioni socio-economiche, turismo), organizzativo (vendita di antibiotici, tipo di servizi sanitari) e ambientale (temperatura, umidità, eventi estremi come inondazioni)¹².

Un recente articolo pubblicato su *Lancet Planetary Health* ha suggerito un ruolo molto importante dei fattori ambientali, oltre a quelli socio-economici, nella diffusione della AMRV¹³.

Questo studio è stato condotto su banche dati di 116 paesi del mondo dal 2000 al 2018 di test effettuati su varie matrici biologiche. Li ha poi messi in relazione a diversi determinanti ambientali, socio-economici ed organizzativi quali: PM2.5, spesa sanitaria, disponibilità di acqua potabile, uso di antibiotici, PIL, temperatura, *governance*, grado di istruzione, densità della popolazione.

Esso ha così dimostrato l'associazione tra PM2.5 e resistenza clinica agli antibiotici a livello globale. Ha inoltre tentato di dare una possibile spiegazione del ruolo delle PM2.5 sulla diffusione dell'AMR. Ha così

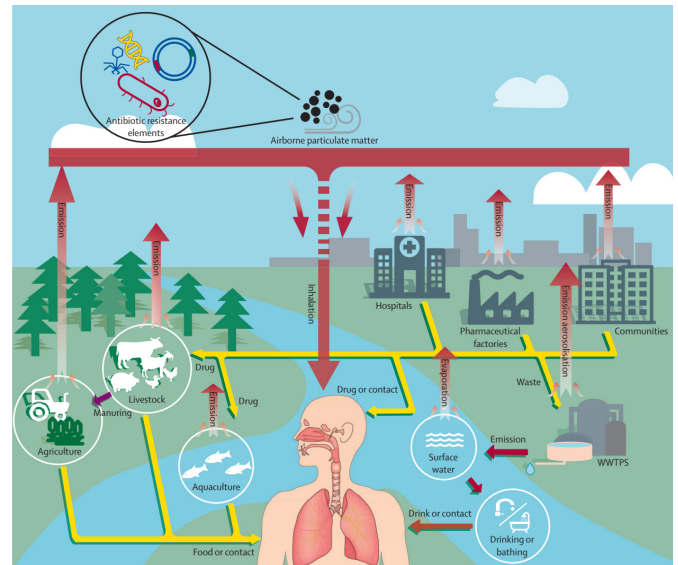


Figura 2. Pathways of antibiotic-resistance dissemination WWTWS=waste water treatment plants. (Fonte: 13)

ipotizzato che i PM2.5 possano agire come veicolo di batteri resistenti e geni effettori di AMR, che quindi possono essere inalati dall'uomo e causare infezioni del tratto respiratorio. I PM2.5 potrebbero altresì aumentare una maggiore permeabilità della membrana cellulare e facilitare il trasferimento di geni estranei in batteri patogeni.

Il ciclo di ambiente-animale-uomo viene sintetizzato nella figura 2.

Questo articolo ha sollevato un'accesa discussione nella comunità scientifica internazionale a dimostrare anche e soprattutto dell'importanza della comunicazione trasparente nel progresso scientifico¹⁴.

In definitiva il problema dell'AMR pone alcuni importanti quesiti che devono essere affrontati a livello scientifico ed organizzativo, come ad esempio la necessità di integrare conoscenze e competenze delle diverse professionalità in gioco (medici per l'uomo e per gli animali, farmacisti, agronomi, ambientalisti etc) e il ruolo del livello locale per dare risposte realmente efficaci. D'altra parte secondo Valeria Gigante, Coordinatrice della ricerca e gestione delle priorità contro la resistenza antimicrobica (Amr) dell'Organizzazione mondiale della sanità (Oms) di Ginevra "Riusciamo a malapena a portare nuovi antibiotici sul mercato che emergono nuove resistenze. L'emergere e la diffusione di nuovi meccanismi di resistenza ai farmaci (Amr) è incredibilmente veloce e al momento è difficile tenere il passo". Dal 2017 dodici nuovi antibiotici sono stati approvati dalla Fda statunitense o dall'Ema, ma la maggior parte ha un beneficio clinico limitato rispetto ai trattamenti

esistenti. Dieci di questi appartengono a classi di antibiotici già note per le quali sono già insorti meccanismi di resistenza. Per quanto riguarda i prodotti in sperimentazione clinica, nella pipeline si trovano 79 antibiotici e/o combinazioni che includono almeno una nuova entità terapeutica.

Dei 45 antibiotici tradizionali, solo 27 sono attivi contro i patogeni batterici prioritari secondo l'Oms: 13 contro *M. tuberculosis* e 5 contro *C. difficile*. Tra questi 27, solo sei soddisfano almeno uno dei criteri di innovazione dell'Oms e fra questi "innovativi" solo due sono attivi contro almeno un batterio Gram-negativo multiresistente della categoria "critica".

Sempre secondo V. Gigante "La mancanza di incentivi e finanziamenti rappresenta uno dei principali ostacoli alla ricerca e allo sviluppo di nuovi antibiotici, che è guidata per l'80% da piccole e medie imprese. Il problema è riconosciuto da Governi, organizzazioni filantropiche e iniziative internazionali che hanno creato diversi incentivi per sostenere la fase iniziale di sviluppo. Tuttavia, sono necessari urgentemente finanziamenti efficaci e sostenibili a lungo termine per portare soluzioni innovative in clinica e garantire l'accesso ai nuovi antibiotici alle popolazioni più vulnerabili"¹⁴.

Tornando all'analisi sistematica di Murray e coll. su *Lancet*, a livello globale le strategie di intervento per affrontare la sfida dell'antibiotico-resistenza ricadono in cinque categorie:

1. La prevenzione e il controllo delle infezioni rimangono basilari, sia in ambito ospedaliero, sia nella comunità, con programmi per l'acqua potabile, l'igiene e la sanificazione.
2. Le vaccinazioni sono di importanza primaria per ridurre il bisogno di antibiotici. A oggi sono disponibili vaccini solo per uno dei sei patogeni sotto osservazione (*S. pneumoniae*), ma si lavora a nuovi programmi di vaccinazione, per esempio per *S. aureus* ed *E. coli*.
3. Occorre ridurre l'impiego degli antibiotici negli animali allevati per la produzione di cibo.
4. Elemento prioritario è quello di minimizzare l'uso degli antibiotici quando non sono necessari, come nel caso delle infezioni virali.
5. Mantenere gli investimenti per lo sviluppo di nuovi antibiotici e l'accesso agli antibiotici di seconda linea nei Paesi dove oggi l'accesso è limitato¹.

Come già sottolineato da tempo dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), l'antibiotico resistenza è un fenomeno che necessita di un cambiamento culturale immediato e profondo nella popolazione e nella comunità medica¹⁵.

Ma anche delle Istituzioni "con incentivi per la ricerca di terapie innovative in grado di fare fronte ai ceppi resistenti. Una prospettiva interessante è anche lo sviluppo

I. Per contenere la resistenza agli antibiotici tutti i medici devono diventare "gestori" (*steward*) di questi farmaci prescrivendoli in maniera appropriata ed educando i propri pazienti e colleghi all'uso corretto di questa risorsa medica sempre più scarsa. (WHO)

di nuovi test diagnostici che possano evitare la somministrazione inutile di antibiotici"¹⁶.

Che fare?

Questi sono alcuni spunti su lavorare e innanzi tutto avviare momenti di discussione a tutti i livelli.

- Aumentare la consapevolezza e il senso di responsabilità sia nei professionisti che nella società generale per affrontare questo enorme problema a livello locale;
- Puntare alla formazione di Medici di medicina generale (MMG) e Pediatri di libera scelta (PLS);
- Identificare i capisaldi per affrontare a livello locale il problema dell'AMR: conoscenza, prevenzione (WASH^{II} waste management), monitoraggio (epidemiologia umana e veterinaria), vaccinazioni, controllo della diffusione di ceppi resistenti nell'uomo l'ambiente e gli animali), organizzazione con l'integrazione dei servizi e delle discipline, informazione e *stewardship*¹⁷;
- Porre al centro delle politiche aziendali delle ASL degli IZS e delle ARPA la lotta all'antibiotico resistenza;
- Coinvolgere le aziende agro-zootecniche sul come evitare il consumo di antibiotici;
- Stimolare un impegno significativo degli Ordini professionali nella lotta alla AMR.

■ Una proposta: I Medici sentinella nella Regione Molise.

Sin dall'inizio della pandemia COVID-19 è apparso chiaro che le cure primarie (anche definite come "medicina sul territorio o di continuità") avrebbero potuto svolgere un ruolo fondamentale nell'assistenza clinica dei pazienti, ma anche nella promozione di una migliore consapevolezza del rischio e di una condivisione degli interventi preventivi da parte della comunità. Soprattutto se integrate con l'assistenza ospedaliera e i dipartimenti di prevenzione.

Partendo da questa consapevolezza è diventato sempre più chiaro che occorre mettere al primo posto dell'agenda delle politiche sanitarie, anche e soprattutto a livello locale, la costruzione di un senso di comunità, la coesione sociale e la resilienza nell'affrontare la crisi COVID-19, ma anche e soprattutto le problematiche che ci attendono nel prossimo futuro, come ad esempio la crisi climatica, l'inquinamento ambientale e l'antimicrobico-resistenza.

In questi ultimi tre quattro anni è emersa con grande forza la necessità di un considerevole investimento nei Servizi sanitari e di un approccio che valorizzi tutte le competenze in campo, puntando con chiarezza ad una stretta collaborazione tra assistenza ospedaliera, cure primarie e presidi di prevenzione.

In altre parole occorre cambiare paradigma, ponendo al centro la persona, non la malattia, e su questo declinare la cultura, la forma organizzativa le scelte e gli investimenti in modo coerente¹⁸.

II. WASH: water sanitation and hygiene

Sulla base di tali premesse e considerando l'importanza vitale per una piccola regione come il Molise (non raggiunge i 300.000 abitanti) di sviluppare una medicina territoriale e di promuovere nella Case di Comunità sia una medicina di iniziativa che avvicini il Medico di Famiglia (MF) al paziente. Inoltre ci si porrà come obiettivo principale quello di mirare alla integrazione delle diverse articolazioni del SSN.

Il primo banco di prova e di verifica sulla consistenza della rete sarà sull'antimicrobico resistenza.

Il progetto prevede la collaborazione l'IZS di Teramo, del Dipartimento di Prevenzione dell'ASREM, di ARPAM, e l'egida degli Ordini dei Medici e dei Veterinari delle province molisane.

Tale progetto mira a realizzare una collaborazione tra MMG/PLS, Veterinari, Dipartimento di Prevenzione (DP), e, l'Agenzia per la protezione dell'ambiente (ARPA) e l'Istituto Zooprofilattico (IZS). In particolare si condideranno automaticamente i dati sanitari dei pazienti dei MMG e PLS, tenendo conto delle loro suscettibilità le condizioni di salute concomitanti, condizioni socio-economiche, stili di vita, occupazione e inquinamento indoor, da integrare con quelli ambientali e climatici. A queste informazioni verranno collegati dati raccolti dai Medici Veterinari su allevamenti e ed animali indagati.

Questa collaborazione consentirà l'integrazione di dati, istituzioni e professionalità indispensabile per far fronte ad una emergenza che grava in tutto il mondo, ma in particolare nelle regioni meridionali dell'Italia. Tale approccio si riconosce in quello *One Health* che può permettere di raggiungere risultati concretamente efficaci.

Bibliografia

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) – Annual Epidemiological Report 2020. Stockholm: ECDC;2021. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ESAC-Net%20AER-2020-Antimicrobialconsumption-in-the-EU-EEA.pdf>.
3. <https://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/medicina-e-ricerca/2023-03-21/antibiotico-resistenza-italia-maglia-nera-europa-opzione-test-un-uso-mirato-174104.php?uuiid=AEYfmq7C>
4. Bellino S, Iacchini S, Monaco M et al. AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'AntibioticoResistenza. Dati 2020. Roma: Istituto Superior di Sanità; 2021. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2021). https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss/RIS-1_2021.pdf
5. <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2021>
6. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804917/Rapporto_antibiotici_2021_Scheda_di_sintesi.pdf
7. <https://www.humanitas-sanpiox.it/cure/antibiotici/>
8. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1853258/Rapporto_Antibiotici_2021.pdf
9. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1859417/Usso_antibiotici_in_Italia_Rapporto_2021_info.pdf
10. WHO Global research agenda for antimicrobial resistance in human health Policy brief June 2023
11. INTERAGENCY COORDINATIONGROUP (IACG) ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE (2019) No Time To Wait: Securing The Future From Drug-Resistant Infections Report To The Secretary-General Of The United Nations
12. Rahbe E, Watier L, Guillemot D et al., Determinants of worldwide antibiotic resistance dynamics across drug-bacterium pairs: a multivariable spatial-temporal analysis using ATLAS. 2023 *The Lancet Global Health*, 7: e547-57
13. Zhou Z, Shuai X, Lin Z, et al. Association between particulate matter (PM)_{2.5} air pollution and clinical antibiotic resistance: a global analysis, *Lancet Planet Health* 2023; 7: e649-59
14. Künzli N, Kutlar JM, Kappeler R, Be Aware: Science Is Not Ready to Calculate the Antimicrobial Resistance Death due to Air Pollution , *Int J Public Health*, 21 August 2023 <https://doi.org/10.3389/ijph.2023.1606497>
15. <https://www.aboutpharma.com/sanita-e-politica/lantimicrobi-coresistenza-corre-veloce-tassi-in-crescita-e-pipeline-insufficiente/>
16. <https://www.aifa.gov.it/-/antibiotico-resistenza-un-rischio-globale-che-richiede-strategie-condivise>
17. <https://medicoepaziente.it/2022/antibiotico-resistenza-emergenza-globale-con-alti-costi-sanitari-e-umani/>
18. WHO. Global research agenda for antimicrobial resistance in human health (2023), <https://www.who.int/publications/m/item/global-research-agenda-for-antimicrobial-resistance-in-human-health#:~:text=The%20research%20agenda%20is%20global,Candida%20auris%2C%20Aspergillus%20fumigatus%20.>
19. Hanson K.. Introducing the Lancet Global Health Commission on financing primary health care: putting people at the centre. *www.thelancet.com/lancetgh* Vol 10 January 2022; [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(21\)00510-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(21)00510-6/fulltext)

La Prevenzione Primaria del Cancro

Audizione ISDE in Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati in merito al PIANO EUROPEO DI LOTTA CONTRO IL CANCRO

Primary Prevention of Cancer

ISDE hearing in the Social Affairs Commission of the Deputies Chamber on the EUROPEAN PLAN TO FIGHT AGAINST CANCER

RUGGERO RIDOLFI*
AGOSTINO DI CIAULA**

*Oncologo-Endocrinologo, Forlì
**Clinica Medica universitaria "A. Murri" - AOUC
Policlinico - Bari;

Per corrispondenza:
ruggero.ridolfi@gmail.com

Riassunto

Resoconto dell'audizione presso la XII Commissione Permanente "Affari Sociali" della Camera dei Deputati (02/08/2023), in merito al PIANO EUROPEO DI LOTTA CONTRO IL CANCRO da parte di ISDE-Italia. Ben articolato per il potenziamento dei programmi di cura e di assistenza dei pazienti oncologici e della maggior diffusione degli screening, il piano risulta carente riguardo alla PREVENZIONE PRIMARIA (PP). Le nuove diagnosi tumorali continuano ad aumentare in Italia 2022 vs 2020: 1,4% maschi e 0,7% femmine. L'esposizione agli inquinanti atmosferici (PM_{10} , $PM_{2,5}$, NO_2 e O_3) causa un enorme numero di morti premature e di anni di vita persi. Avvalendosi dell'Intelligenza Artificiale (IA), un recente studio (gennaio 2023) ha correlato i dati di mortalità per 23 tipi di tumore nelle Regioni e Province Italiane, con 7 variabili socio-economiche e "stili di vita" e con 35 fonti di inquinamento ambientale. La più elevata mortalità per cancro si è registrata dove è maggiore l'inquinamento, anche se in quella stessa area gli "stili di vita" sono i più salubri. La prima causa di mortalità per tumori è la qualità dell'aria ed un ruolo critico hanno anche la contaminazione delle altre matrici ambientali a causa di mancate bonifiche e la continua immissione nell'ambiente di sostanze chimiche tossiche (ad es., pesticidi, interferenti endocrini). Occorrono, dunque, nuove e diverse priorità per attuare una effettiva PP, che deve essere promossa dalle Istituzioni per i costosi investimenti a lungo termine, nel disinteresse degli sponsors. Due suggerimenti di facile e rapida esecuzione:

- 1) Adeguare progressivamente i limiti normativi per la qualità dell'aria secondo le Linee Guida 2021 dell'OMS;
- 2) Finanziare e rendere operativa la legge già approvata in Italia il 22 marzo

2019, che ha istituito la Rete Nazionale dei Registri Tumori e l'introduzione del Referto Epidemiologico su tutto il territorio italiano, non ancora concretizzata a causa dell'"invarianza finanziaria": doveva, infatti, realizzarsi "senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica".

Parole chiave: Prevenzione Primaria; Lotta contro il cancro; Inquinamento ambientale. Intelligenza Artificiale

Abstract

Report of the hearing of ISDE Italia in the XII Permanent "Social Affairs" Commission, Deputies Chamber of the Italian Parliament (02/08/2023), concerning the "EUROPEAN PLAN TO FIGHT AGAINST CANCER". The plan appears well formulated in terms of enhanced treatment and management programs for cancer patients and for the aim to potentiate the screening programs. However, the Plan is seriously lacking in terms of PRIMARY PREVENTION (PP). The number of cancer diagnoses continues to increase in Italy (2022 vs 2020: +1.4% in males and +0.7% in females). The exposure to air pollutants (PM_{10} , $PM_{2,5}$, NO_2 and O_3) generates a high number of premature deaths and years of life lost in Italy. A recent Artificial intelligence (AI) study correlated, in Italy, the mortality rates from 23 types of cancer with 7 local socio-economic and lifestyle variables and with 35 sources of environmental pollution. The highest cancer mortality rates were recorded in the areas with the most severe pollution, even if the same areas were characterized by healthy lifestyles. The first cause of mortality for cancer is the poor air quality, followed by the contamination of the other environmental matrices due to the lack of remediation of contaminated soils/wastewater and to the rising environmental release of toxic chemicals as pesticides and endocrine disruptors. Innovative and different priorities are therefore needed to

implement an effective PP, which should be promoted by Institutions through adequate long-term investments, irrespective of specific and private business interests.

ISDE suggests two simple and easy indications:

1) To quickly adapt the national regulatory limits for air quality to fully respect indications from the 2021 WHO Guidelines;

2) To finance and to implement the regulation already approved in Italy (22 March 2019) which created the National Network of Cancer Registries and introduced the "Epidemiological Report" throughout Italy, since it has not yet implemented due to the "financial invariance" (it should take place "without new or greater burdens for the public finance")

Keywords: Primary Prevention; Fight against cancer; Environmental pollution; Artificial Intelligence

■ Introduzione

ISDE-Italia è stata invitata il 2 agosto 2023 ad un'audizione presso la XII Commissione Permanente "Affari Sociali" della Camera dei Deputati per esprimere un parere in merito al PIANO EUROPEO DI LOTTA CONTRO IL CANCRO (Atto UE Bruxelles, 3.2.2021 COM (2021) 44)¹: di seguito si riporta quanto dichiarato in audizione.

Il Piano appare ben articolato per quanto riguarda l'aggiornamento ed il potenziamento dei programmi di cura e di assistenza ai pazienti oncologici, con il possibile utilizzo dell'IA (Intelligenza Artificiale) estesa anche ai test genetici. Propone inoltre una maggior diffusione degli screening ed un loro potenziamento e tutte le misure citate sono sicuramente utili ai fini del potenziamento della Prevenzione Secondaria. Il Piano, invece, appare carente nel merito delle misure di PREVENZIONE PRIMARIA (PP).

Se è fondamentale diagnosticare con precisione e precocemente il cancro, altrettanto importante è agire su fattori di rischio noti ed evitabili al fine di ridurre l'incidenza di questa patologia, per invertire una tendenza epidemiologica che, nel caso di alcune neoplasie, è in continua crescita. L'ambito della prevenzione primaria non può essere limitato al correggere gli stili di vita individuali, come ad esempio accade giustamente con la lotta al fumo. Il perseguimento di tale obiettivo richiede precise e urgenti misure normative rivolte all'intera comunità ed a numerosi fattori di rischio di origine ambientale, primi fra tutti l'inquinamento atmosferico e la diffusione ubiquitaria degli interferenti endocrini. Norme finalizzate a tutelare la salute pubblica possono modulare scelte individuali ma possono anche agire su ben noti fattori di rischio ambientale in grado di aumentare l'incidenza di cancro in qualunque fascia di età e persino, in alcuni casi, di influenzare negativamente e inconsapevolmente alcune scelte individuali. Compito fondamentale di uno Stato moderno non è delegare la responsabilità dei fattori di rischio del cancro alla

volontà dei singoli ma combattere i più diffusi fattori di rischio del cancro con convinzione, sulla base delle evidenze scientifiche e con misure di tutela della salute pubblica, riducendo l'esposizione ad essi.

La PP è definita come "identificazione delle cause delle malattie e loro rimozione o almeno riduzione del loro impatto, con l'obiettivo di evitare la malattia per una società sana". La PP è un investimento a lungo termine, non ha sponsor ed interessa poco alle aziende, che sono invece pesantemente e giustamente coinvolte nella diagnosi, cura ed assistenza dei tumori, anche con attività di ricerca. Per tali motivi la PP non può essere adeguatamente gestita dai privati ma deve essere promossa dalle Istituzioni, sia in termini di ricerca scientifica che nella gestione delle conseguenti procedure igienico-sanitarie attraverso specifiche normative, che dovranno essere rapidamente allineate alle migliori evidenze scientifiche disponibili.

In un suo celebre editoriale il grande oncologo ed epidemiologo Samuel Epstein ricordava, già nel 2005: "Nel 1971 il Presidente Nixon dichiarò la Guerra Contro il Cancro ma, dopo tre decenni di promesse.... stiamo perdendo la guerra contro il cancro ... una vera batosta... l'incidenza di cancro ... è cresciuta fino a raggiungere proporzioni epidemiche...²". Il riferimento di Epstein era al "National Cancer Act", un investimento USA di circa 1.6 miliardi di dollari per potenziare diagnosi e cura delle neoplasie. Questo, tuttavia, non è bastato, perché nonostante gli enormi progressi raggiunti in questi ambiti a livello internazionale, l'incidenza di numerose neoplasie continua ad aumentare. In un altro editoriale pubblicato nel 2017 su "Lancet Oncology", Epstein descrisse il "cancro come risultato di una cattiva gestione del pianeta da parte dell'uomo"³.

■ Incidenza e mortalità per Tumore in Italia

L'ultima edizione de "I Numeri del Cancro in Italia 2022" riporta che i nuovi casi di tumore sono stati circa 390.000 (più di 1.000 ogni giorno), con un aumento dell'1,4% nei maschi e dello 0,7% nelle femmine rispetto al 2020⁴. Dati ISTAT documentano che negli ultimi decenni gli Italiani hanno migliorato alcuni stili di vita "insalubri" riducendo il fumo, il consumo di alcol e di carni rosse, aumentando l'attività fisica. Questo ha certamente contribuito a ridurre l'incidenza di alcune forme di cancro (ad es. stomaco, colon-retto, prostata, polmone nel sesso maschile). Questa tendenza è certamente da alimentare e rafforzare. Tuttavia, i dati epidemiologici indicano anche come, nonostante questo, sia in progressivo incremento l'incidenza di melanoma, cancro di pancreas, testicolo, polmone (nel sesso femminile), tiroide e mammella. Per tutte queste forme di cancro l'inquinamento ambientale e la contaminazione della catena alimentare con sostanze chimiche tossiche svolgono un ruolo ben codificato e critico. Gli stessi dati epidemiologici indicano purtroppo in incremento,

soprattutto in alcune aree del nostro Paese, anche l'incidenza di cancro in età pediatrica, evidentemente non attribuibile ad inadeguati stili di vita.

Secondo l'Agenzia Europea per l'Ambiente (EEA) l'Italia è il paese dell'Unione Europea che ha il numero più elevato di morti premature e di anni di vita persi a causa dell'inquinamento atmosferico. Nel 2021 sono state oltre 63.000, imputabili per la maggior parte alle elevate concentrazioni di particolato (cancerogeno certo, collocato in classe 1 dalla IARC, perché ad esso si legano i prodotti delle combustioni)^{5,6}.

Nell'ultimo report (il sesto) dello studio SENTIERI, che valuta periodicamente il rischio sanitario dei circa 6 milioni di Italiani residenti nei Siti di Interesse Nazionale (SIN), è stata stimato (periodo 2013-17) un rischio di mortalità maggiore rispetto alla media nazionale del 2,6% (pari a circa 1.668 decessi/anno). Questo rischio rimane pressoché invariato nel tempo (nel periodo precedente 2006-13 era 2,7%) a causa di bonifiche mai realizzate. In questo caso i tumori maligni contribuiscono per oltre la metà (56%) degli eccessi di mortalità osservati⁷.

Un recentissimo studio condotto dalle Università di Bologna e Bari e dal CNR (Consiglio Nazionale delle Ricerche) e pubblicato nel gennaio 2023, ha correlato i dati della mortalità per tumore nelle Regioni e Province Italiane con 7 variabili socio-economiche e "stili di vita" e con 35 fonti di inquinamento ambientale, avvalendosi dell'IA. La più alta prevalenza di mortalità per cancro si è registrata dove è maggiore l'inquinamento, anche se in quella stessa area gli "stili di vita" sono i più salubri. La cattiva qualità dell'aria è la prima causa di mortalità per tumori, seguono la vicinanza ai siti da bonificare, alle aree con elevata densità di veicoli a motore ed a quelle intensamente coltivate (esposte a pesticidi ed erbicidi)⁸. Dunque, ci si ammala e si muore più di tumore là dove l'inquinamento ambientale è più elevato, anche se si tratta di zone in cui le abitudini di vita sono in genere più sane.

È anche da sottolineare come l'inquinamento ambientale sia un ben documentato fattore di rischio per malattie metaboliche (ad es. sovrappeso e obesità, insulino-resistenza, diabete tipo 2, sindrome metabolica) in continua crescita epidemiologica in tutte le fasce di età, che rappresentano, a loro volta, un ben noto fattore di rischio per l'insorgenza di cancro. Va notato, inoltre, che la lotta contro l'inquinamento (soprattutto dell'aria) è la stessa che chiedono i nostri giovani (Friday For Future) per contrastare il riscaldamento globale e la grave crisi climatica.

■ Attuare diverse priorità per una effettiva Prevenzione Primaria del Cancro

Se vivere in un ambiente inquinato comporta un aumento di incidenza e mortalità per tumori annullando

gli eventuali benefici derivanti da stili di vita "sana", occorre prevedere nuove e diverse priorità da attuare per una effettiva PP del Cancro e devono essere le Istituzioni a promuovere ed attuare tutte le procedure necessarie.

A titolo esemplificativo si riportano un paio di semplici suggerimenti di facile e rapida esecuzione:

1) Rendere operativa la legge N 29, già approvata il 22 marzo 2019, che ha istituito la Rete Nazionale dei Registri Tumori e l'introduzione del Referto Epidemiologico per il controllo sanitario della popolazione su tutto il territorio italiano⁹. La legge ha previsto nel testo la clausola di "invarianza finanziaria" che recita: «Le amministrazioni interessate provvedono all'attuazione della presente legge senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica». Senza risorse economiche e con il successivo avvento di pandemia, guerra, alluvioni, probabilmente quanto è previsto nella legge non è stato ancora attuato. Finanziare e rendere operativa questa legge potrebbe permettere in tempi medio-brevi, grazie all'uso della IA, di ottenere un enorme volume di dati sullo stato sanitario del Paese e di indicare le più efficaci strategie di Prevenzione.

2) Ulteriore, concreto passo in avanti nella prevenzione primaria del cancro sarebbe quello di adeguare rapidamente i limiti normativi previsti per la qualità dell'aria, rendendoli il più vicini possibili a quelli indicati dalle Linee Guida 2021 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Un inefficace adeguamento della normativa sulla qualità dell'aria alle Linee Guida 2021 dell'OMS significherebbe, ancora una volta, ignorare evidenze scientifiche che consentirebbero di risparmiare morti premature ma anche malattie croniche, disabilità e cancro. Un mancato, efficace adeguamento della normativa per la qualità dell'aria priverebbe controllori, enti pubblici e decisori di uno strumento normativo fondamentale per la PP. Questo è inaccettabile soprattutto per un Paese come l'Italia, che oltre ad essere penalizzato da procedure di infrazione per la qualità dell'aria in diverse aree, vive da decenni i dolorosi insegnamenti della mancata applicazione di strumenti di PP dei SIN.

■ Conclusione

In conclusione, sottovalutare nel PIANO l'importanza della PP significherebbe alimentare sofferenze altrimenti evitabili per larga parte della popolazione, soprattutto nelle fasce anagraficamente e socio-economicamente più vulnerabili, ma anche un ulteriore incremento, costante e incontrollato, di una spesa sanitaria già critica.

Bibliografia

1. EUROPE'S BEATING CANCER PLAN (EUROPA.EU) SWD(2021) Bruxelles, 3.2.2021 COM(2021) 44 final; XII Commissione Permanente (Affari Sociali) - Bollettino delle Giunte e delle Commissioni pag. 103; 2023 <https://health.ec.europa.eu/events/europes-beating-cancer-plan-first-eu4health-project-showca>

- se-2023-05-25_en
- Epstein SS - How to win the War against Cancer-Editorial CHICAGO, IL, May 10, 2005
 - Epstein SS - Editorial: Cancer risk paradox: grand plans fall short? *Lancet Oncology* 2017;18(5):555
 - Di Maio M, Serraino D "I Numeri del Cancro in Italia 2022" - Key points: Incidenza pag 1 AIOM AIRTUM ONS Intermedia Ed. 2022
 - La valutazione del rischio sanitario per la qualità dell'aria dell'Agenzia Europea per l'Ambiente Giugno 30, 2023 <https://ambien-tonsolo.com/category/ambiente/aria/qualita-dellaria/>
 - Loomis D a, Grosse Y, Lauby-Secretan B, et Al on behalf of the International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group IARC, Lyon, France - The carcinogenicity of outdoor air pollution *The Lancet Oncology*, Vol 14, Issue 13, Pages 1262 - 1263, December 2013
 - SENTIERI - Studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio da inquinamento. Sesto Rapporto. *Epidemiologia&Prevenzione* 47 (1-2) gennaio-aprile Suppl. 1 - 2023
 - Cazzolla Gatti R, Di Paola A, Monaco A, Velichevskaya A, Amoruso N, Bellotti R. - The spatial association between environmental pollution and long-term cancer mortality in Italy -- *Sci Total Environ.* 2023 Jan 10;855:158439. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.158439.
 - https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2019-04-05&atto.codiceRedazionale=19G00036&elenco30giorni=true

Oncologia ed emergenza ambientale: è tempo per una nuova sfida

Necessario un nuovo paradigma che guardi ad Appropriatezza, Prevenzione ed Impronta Ecologica

Oncology and environmental emergency: it's time for a new challenge

A new paradigm is needed that looks at Appropriateness, Prevention and Ecological Footprint

GIANFRANCO PORCILE

Oncologo - Genova

Per corrispondenza:
gianfranco.porcile@gmail.com

Riassunto

Tra le patologie correlate a determinanti ambientali, le neoplasie sono tra le più frequenti e più gravi. Negli ultimi anni, con la emergenza climatica, la situazione ambientale è ulteriormente peggiorata e l'incidenza dei tumori maligni risulta in aumento in Italia e nel mondo. Nonostante tutto ciò, gli oncologi continuano ad occuparsi preminentemente di diagnosi e terapia. Contrariamente a quello che ci si sarebbe potuto aspettare, a tutt'oggi le associazioni scientifiche di Oncologia non si sono sufficientemente impegnate a promuovere un cambio di *vision* che allarghi l'orizzonte anche al settore della Prevenzione. Alcuni segnali positivi presenti nella recente letteratura internazionale suggeriscono che finalmente una nuova figura di oncologo si sta imponendo: un oncologo a tutto tondo che, oltre ai rimedi, sia impegnato anche sul fronte delle cause ambientali.

Parole chiave: appropriatezza, emergenza ambientale, impronta ecologica, oncologia, prevenzione

Abstract

Among the pathologies related to environmental determinants, neoplasms are among the most frequent and most serious. In recent years, with the climate emergency, the situation of the environment has further worsened and the incidence of malignant tumors is increasing in Italy and in the world. Despite all this, oncologists continue to deal preeminently with diagnosis and therapy. Contrary to what might have been expected, to date the scientific associations of Oncology have not been sufficiently committed to promoting a change of vision that broadens the horizon also to the field of Prevention. Some positive signs present in the recent international literature suggest that finally a new figure of oncologist is

imposing: an all-round oncologist who, in addition to remedies, is also committed to environmental causes.

Keywords: *appropriateness, environmental emergency, ecological footprint, oncology, prevention*

■ Introduzione

Agli inizi di giugno 2023 sul sito dell'ESMO (European Society of Medical Oncology) è stata pubblicata una intervista alla dott.ssa Mathilde Jalving, responsabile della Task Force di ESMO per i Cambiamenti climatici. In tale intervista vengono dichiarati concetti molto importanti: a) la prescrizione "verde" in Oncologia potrebbe diminuire la impronta ecologica di tale branca della Medicina; b) molte forme neoplastiche dimostrano una maggiore incidenza in zone del mondo con un più alto tasso di inquinamento, in particolare inquinamento dell'aria; c) la necessità di stilare Linee Guida per gli oncologi medici per aiutarli nella operazione di tradurre in pratica la consapevolezza in aumento del fatto che le loro scelte in campo clinico hanno un impatto sull'ambiente; d) ESMO si impegna a limitare l'impronta ecologica del suo Congresso annuale con precise scelte volte ad alcuni aspetti: incentivare il viaggio in treno dei congressisti piuttosto che gli spostamenti in aereo, implementare la digitalizzazione, diminuire l'energia consumata per l'aria condizionata, limitare la distribuzione di gadget, attuare una attenta politica di gestione dei rifiuti, adottare una precisa politica per un tipo di alimentazione sostenibile durante le giornate congressuali¹.

Che i cambiamenti climatici siano alla base di danni diretti e indiretti alla salute degli esseri viventi (uomini, anima-

li, piante) è ormai dimostrato da innumerevoli osservazioni scientifiche. Prendiamo soltanto l'esempio degli incendi devastanti che si ripetono con frequenza e gravità sempre maggiori. Tempo fa in Australia misero in serio pericolo la sopravvivenza della specie dei Koala e nella estate 2023, come ormai di norma, abbiamo assistito allo sviluppo disastroso di incendi in California, in Grecia, nel Sud Italia. Quest'anno gli incendi in Canada, iniziati ai primi di giugno e continuati nel corso dell'estate, hanno visto bruciare 10 milioni di ettari di boschi ed hanno rappresentato un grave danno alla salute: 26 morti accertate e più di 2000 intossicati dai fumi delle fiamme. Ma la preoccupazione maggiore risiede nel fatto che i fumi inalati potrebbero aver danneggiato la salute di milioni di persone. Appare interessante aggiungere che le ceneri di questi incendi arrivarono anche negli Stati Uniti in quantità massive ed in Europa in quantità minori ma rilevabili. Questi fumi contenevano particolato di dimensioni piccole, le PM 2.5, che sono particolarmente dannose perché passano i filtri bronchiali ed hanno un ruolo cancerogeno².

Rispetto a queste catastrofi della natura che impattano così pesantemente sullo stato di salute degli esseri umani, con conseguenze evidenti sulla incidenza di nuovi casi di neoplasie, viene da chiedersi se gli oncologi medici e, in particolare le società scientifiche che li rappresentano, dimostrino di essere veramente sensibili a tale grave problematica e si sentano responsabili della loro impronta ecologica.

■ Uno sguardo al recente passato

Già nel 2012 l'ASCO, la Società americana di Oncologia Medica, che è la più importante associazione scientifica oncologica nel mondo, aveva stilato 5 raccomandazioni nell'ambito della Campagna internazionale "Choosing wisely", volte alla appropriatezza ed alla scelta di evitare pratiche cliniche di non dimostrata efficacia. Una recente review (2022) ha riscontrato che l'impatto clinico pratico fino al 2019 (prima della pandemia COVID-19) è stato piuttosto scarso: secondo gli autori sono necessari un intervento educativo da parte delle società scientifiche ed un coinvolgimento della politica per prevedere incentivi e disincentivi che possano superare la resistenza al cambiamento³.

Nello stesso anno 2012, indipendentemente da "Choosing wisely", nasceva in Italia l'esperienza di "Green Oncology" grazie al CIPOMO (Collegio Italiano Primari di Oncologia Medica Ospedalieri): in quell'anno al congresso nazionale di Cosenza veniva presentato ufficialmente il "Manifesto di Green Oncology" con 11 items che riguardavano vari punti tra cui la prevenzione primaria, quella secondaria (diagnosi precoce), la cartella dematerializzata, l'aggiornamento a distanza in videoconferenza, ecc.; in sintesi tutto quello che rappresentava comportamenti saggi con la finalità della sostenibilità economica ed ambientale. In ultima analisi si trattava

di raccomandazioni condivise per scelte ed azioni volte a limitare l'impronta ecologica dell'oncologo medico⁴. Successivamente la collaborazione con Slow Medicine e con "Choosing wisely Italy" portò il gruppo di Green Oncology alla definizione ed approvazione di 5 Pratiche a rischio di inappropriatazza⁵.

Alla fine dell'anno precedente (31 dicembre 2011) l'A-IOM (Associazione Italiana Oncologia Medica) aveva pubblicato il volume "Ambiente e Tumori", ma, se il grado di conoscenza di questo documento scientifico tra gli oncologi medici fu piuttosto limitato, ancora più scarso fu l'impatto sulle scelte e sui comportamenti degli stessi: essi continuarono ad impegnarsi nel campo della diagnosi e della terapia, mentre la parola "prevenzione primaria" rimaneva fuori del loro interesse professionale, senza nessun reale impegno nei riguardi di temi come la sostenibilità economica e ambientale⁶.

In sintesi una decina di anni fa l'Oncologia fu protagonista di alcune iniziative positive, che però rimasero delle dichiarazioni di intenti che, alla prova dei fatti, non si tradussero in Buone Pratiche, scontrandosi in maniera abbastanza rinunciataria contro la resistenza al cambiamento che appare un tratto caratteristico del genere umano.

■ La situazione odierna: la luce in fondo al tunnel

Negli ultimi anni le cose appaiono cambiate. Molti segnali vanno nella stessa direzione: quella giusta. Analizziamone alcuni spunti che ci giungono dalla letteratura scientifica.

Nell'articolo "Carbon footprint and cancer: time for green oncology", Sarah Guillon e coll. esprimono considerazioni molto incoraggianti⁷. Intanto si descrivono i risultati di alcune Buone Pratiche già realizzate in Francia: a) uso di un PDTA (percorso diagnostico-terapeutico assistenziale) per donne operate al seno, con riduzione dei costi diretti ed indiretti; b) risparmio di 14.000 euro/anno con la raccolta differenziata in sala operatoria (Ospedale di Avicenne); c) uso di materiale riutilizzabile in anestesia con risparmio di 21.000 euro/anno (con effetto collaterale negativo il maggior consumo di acqua); d) l'obbligo per le strutture sanitarie in Francia di presentare un bilancio della produzione di CO₂. Anche le proposte degli autori sono interessanti: a) diminuire i consumi dello stabilimento ospedaliero: impianto di energie rinnovabili nell'ospedale, limitare consumi di acqua ed elettricità, raccolta differenziata dei rifiuti dappertutto, anche nelle sale operatorie; b) privilegiare i circuiti corti (ad esempio raggruppare gli esami simili), ripensare il follow-up dei pazienti, ad esempio grazie alla video-consulazione, utilizzo dei trasporti in comune; c) prescrizioni ecologiche: razionalizzare la somministrazione di medicinali; privilegiare la chemioterapia per via orale; d) ridurre l'utilizzo della carta, utilizzare soltanto fascicoli informatici.

In sintesi tutta una serie di esperienze e di proposte indirizzate alla riduzione della Impronta Ecologica: appare pleonastico sottolineare come questa riduzione, che significa risparmio di risorse e minor inquinamento, rappresenti in ultima analisi una sorta di Prevenzione Primaria a tutto campo.

Un altro segnale positivo ci arriva da un articolo intitolato “Epigenetica e Cancro” pubblicato sulla rivista di SIPNEI (Società Italiana di Psico-neuro-endocrinologia) che nell’ottica della Teoria della Complessità allarga gli orizzonti superando la visione oggi predominante della Onco-genetica e della Oncologia di Precisione, con un quadro che, anche grazie alla Epigenetica, include con forza tra i compiti professionali dell’oncologo anche l’attenzione agli stili di vita del paziente e la Prevenzione Primaria con la individuazione di sostanze tossiche e cancerogene⁸.

Un editoriale pubblicato nel 2022 su *Epidemiologia e Prevenzione* a firma di Alessandro Comandone ci invita a riflettere sulla necessità che l’Oncologia Medica oggi deve cambiare profondamente il suo approccio e, in particolare, la organizzazione e la strutturazione della sua attività assistenziale e professionale. I costi economici sempre più gravosi tanto da diventare insostenibili in Italia come nel resto del mondo, la carenza di oncologi cosiccome di figure mediche di altre specialità inclusi i MMG (Medici di Medicina Generale), il numero di pazienti da seguire sempre più alto in conseguenza della incidenza che aumenta e della prevalenza sempre più numerosa, le tecnologie sempre più sofisticate e dispendiose: tutto ciò conduce alla urgente necessità di una nuova figura di oncologo medico che da una parte rinunci a determinate mansioni del passato (ad esempio il follow-up) e dall’altra si faccia carico di incombenze nuove come ad esempio la Prevenzione Primaria e la Prevenzione Secondaria, ovviamente in stretta collaborazione con altre figure professionali. In particolare dopo la pandemia COVID-19 è necessario rivedere profondamente la organizzazione sia della assistenza ospedaliera sia della assistenza territoriale in oncologia. Dobbiamo sottolineare come già il fatto stesso che un Direttore di Struttura Complessa e di Dipartimento legga e scriva su una rivista intitolata “*Epidemiologia e Prevenzione*” rappresenti un diverso modo di guardare e di intendere la professione di oncologo medico⁹.

Ci sembra opportuno a questo punto aggiungere una riflessione relativa alla correlazione tra mortalità per patologia tumorale ed inquinamento ambientale, che recentemente ha ricevuto una ennesima conferma. Usando un algoritmo basato sulla Intelligenza Artificiale, dei ricercatori italiani hanno riscontrato che, nel complesso, la mortalità per cancro non ha una distribuzione casuale: essa supera la media nazionale soprattutto quando l’inquinamento ambientale è più alto, nonostante la eventuale concomitanza di abitudini di vita più sane. Con una analisi basata su 35 fonti ambientali di inquinamento lo studio ha dimostrato che la qualità dell’aria è al primo posto per importanza per quanto riguarda il tasso medio di mortalità per cancro, seguita

dai SIN (Siti da bonificare di Interesse Nazionale), dalle aree urbane e dalle città con alta densità di veicoli a motore. La conclusione degli autori è l’auspicio che si giunga con sollecitudine ad una ridefinizione della priorità della ricerca e della cura del cancro che veda finalmente la riduzione e la prevenzione della contaminazione ambientale come azione prioritaria da mettere in atto nella lotta contro il cancro¹⁰.

A proposito dei SIN appena nominati, è stato appena pubblicato il Sesto Rapporto dello studio SENTIERI, studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio di inquinamento. L’importanza dello studio deriva dal fatto che i 46 siti sono abitati da oltre 6,2 milioni di persone, circa il 10% della popolazione italiana. Dallo studio emerge che viverci significa avere un rischio maggiore del 2% di morire di malattia (in particolare di tumori maligni) e un rischio di ospedalizzazione maggiore del 3%. Questo ulteriore dato, che tra l’altro proviene dall’Istituto Superiore di Sanità, rafforza il nostro convincimento relativo al fatto che, al giorno d’oggi, gli oncologi di tali zone, e ovviamente non soltanto di tali zone, devono non più limitarsi alle funzioni di diagnosi e cura, ma sentirsi eticamente responsabili ed impegnati anche nel setting della Prevenzione Primaria, dagli stili di vita corretti alla presenza di noxe patogene nell’ambiente¹¹.

Un editoriale molto importante e coraggioso è uscito su *Lancet Oncology* già nel 2017: in esso si affermava che a fianco della Oncologia di Precisione, valida dal punto di vista scientifico ma anche, aggiungiamo noi, molto sponsorizzata dalle aziende farmaceutiche, si doveva tenere in considerazione la qualità dell’ambiente, a cominciare dall’aria e dall’acqua, qualità che è riconosciuta come un determinante di salute (e di malattia) tra i più importanti, se non il più importante¹².

Da allora la rivista medica “*Lancet*” ha continuato, in maniera encomiabile, a informare la classe medica mondiale su tutta la problematica della “One Health”¹³.

Ultimamente “*Lancet*” è arrivata addirittura a pubblicare una rivista dedicata alla “*Planetary Health*”, che rappresenta un paradigma superiore al concetto di “One Health”¹⁴.

■ Conclusioni

Prima di ogni considerazione va detto che il tipo di formazione sia pre-laurea che post-laurea che l’Università fornisce è stata e continua ad essere improntata a modelli lineari e riduzionisti volti ad enfatizzare il ruolo della tecnologia con toni di fiducia spesso sconfinante nell’entusiasmo in ogni nuova acquisizione della Ricerca. Ricordiamo tra l’altro che al giorno d’oggi la Ricerca in Medicina raramente è indipendente, nella maggior parte dei casi è eseguita direttamente dalle Aziende Farmaceutiche e spesso non è approfondito il tema della eventuale presenza di conflitto di interesse riguardo ai ricercatori che collaborano e partecipano. Questo

vale per tutte le branche della Medicina, e l'Oncologia non fa eccezione. La conseguenza diretta è una attenzione pressochè totale verso i temi della terapia in primis e delle procedure diagnostiche in seconda istanza, mentre altri argomenti come la Prevenzione primaria e secondaria non sono interessanti in quanto privi di un interesse economico e commerciale.

Per quanto l'Oncologia Medica sia nata come specializzazione dal nucleo centrale della Medicina Interna abbastanza tardivamente (anni '70) rispetto ad altre branche mediche (come cardiologia e pneumologia, ad esempio), essa si è sempre dimostrata capace di inventiva ed originalità: si pensi al calcolo delle dosi di antitumorali in base alla superficie corporea del paziente, alle chemioterapie adiuvanti allo scopo di eliminare le micrometastasi in pazienti operati (tumore del seno, colon-retto, ecc.), alla adozione del Day-Hospital come setting assistenziale, che fu poi introdotto in molte altre specialità mediche e chirurgiche (day-surgery). Anche la esperienza della Green Oncology ha rappresentato un paradigma nuovo, successivamente seguito da altre discipline. Questo fattore rappresenta una base di partenza che ci induce a pensare che essa sarà finalmente in grado di voltare pagina: dalla diagnosi e terapia come impegno predominante è adesso giunto il momento di un approccio che contempra la responsabilità medica nei confronti della Prevenzione Primaria, della Prevenzione Secondaria, della Impronta Ecologica all'interno di una visione sistemica (teoria della Complessità) e del Modello Bio-psico-sociale nel rapporto con il paziente. In questa ottica l'oncologo dovrà rivalutare la "vecchia" ma sempre attuale funzione della Anamnesi: in particolare la anamnesi professionale e soprattutto anamnesi ambientale: i determinanti di malattia/salute devono essere sempre studiati e monitorati, con particolare attenzione ai determinanti sociali (situazione socio-economico-culturale) ed ambientali (residenza e sede di lavoro). Gli stili di vita dell'assistito sono importanti, ma ancora più importante è la eventuale presenza di una noxa patogena nell'ambiente di vita: a che serve smettere di fumare se poi il nostro assistito vive in una zona vicino ad un inceneritore di Rifiuti Solidi Urbani? E' chiaro che la prevenzione primaria per essere efficace, deve poter contare sull'apporto integrato di ingegneri, chimici, fisici, biologi ed altre professioni a seconda della problematica da affrontare. Ma anche il ruolo del medico è utile, anzi fondamentale. Specialmente per due funzioni. La prima è la ricerca scientifica: ovviamente sono necessari studi epidemiologici ben condotti che dimostrino il legame tra causa ambientale e patologia osservata. La seconda è quella che possiamo chiamare con termine inglese "Advocacy", cioè il ruolo di informare le autorità sanitarie e i decisori politici della presenza di una fonte di inquinamento in una data situazione. Questo riguarda tutti i medici, ma in particolare l'oncologo perché le neoplasie sono tra le patologie più frequenti e più gravi correlate all'ambiente.

Dal punto di vista scientifico oggi l'oncologo dispone

di farmaci di notevole efficacia e selettività di azione terapeutica: i cosiddetti farmaci "a bersaglio molecolare" che, a differenza della chemioterapia, posseggono il pregio della specificità di effetto terapeutico. Questi farmaci o agenti immunoterapici (spesso si tratta di anticorpi monoclonali) sono stati ottenuti grazie alle ricerche della Biologia Molecolare e della Genetica. L'Oncologia odierna sta vivendo un momento di euforia per questi risultati terapeutici: si parla di Oncologia di Precisione. Specialmente l'AIOM è entusiasta di questo approccio. Ma la stessa AIOM ci ricorda che i morti per cancro sono stati 180.000 nel 2021, e l'incidenza, cioè il numero di nuovi casi in un anno, è in aumento. L'attuale paradigma sulla linea della genetica segue un metodo lineare e riduzionista che dimentica la complessità del cancro, dalla prevenzione primaria alla epigenetica all'approccio multidisciplinare.

La professione dell'oncologo oggi più che mai deve essere ispirata a due fondamentali ed irrinunciabili principi: il Principio Responsabilità di jonasiana memoria e il Principio di Precauzione che ci ha lasciato in eredità il non dimenticato Lorenzo Tomatis.

Senza voler sottostimare i risultati clinici in termini di efficacia terapeutica che sono ottenuti al giorno d'oggi, è venuto il momento di dire basta ad un approccio che continua a vedere il malato di cancro come una automobile che ha un problema ed il meccanico lo risolve sostituendo il pezzo rotto con uno nuovo.

Lo scrittore e giornalista (1938-2004) Tiziano Terzani, affetto da tumore del colon-retto metastatico, ha prima seguito le cure consigliate presso un prestigioso centro americano, ma in seguito ha deciso di interrompere queste terapie per andare a vivere una esperienza di spiritualità orientale che si prendesse cura della sua persona nella sua interezza invece che "combattere" il cancro come un corpo estraneo. La sua vicenda è descritta nel libro "Un altro giro di giostra. Viaggio nel male e nel bene del nostro tempo"¹⁵. Ovviamente nessuno si sogna di consigliare di abbandonare la scienza per terapie di non dimostrata efficacia: d'altra parte è anche vero che la storia di Terzani ci dice che il paziente ha bisogno di essere visto come Persona, nella sua interezza di Psiche-Anima-Corpo, che sta vivendo l'esperienza drammatica della malattia neoplastica. E' necessario un nuovo rapporto medico-paziente: basato sulla comunicazione bi-direzionale tra l'esperto della malattia (il medico, l'oncologo) e l'esperto del suo vissuto, delle sue aspettative, dei suoi valori e dei suoi ideali, che è il cittadino sano o malato che sia.

Tutte le esperienze e i dati descritti nel precedente paragrafo "La situazione odierna: la luce in fondo al tunnel" ci dicono che i tempi sono maturi per una nuova Oncologia. Una nuova figura di Oncologo medico che senta il dovere di occuparsi anche di prevenzione, anche per evitare che altri si ammalino come è successo al suo assistito. In questo il ruolo delle Associazioni

Scientifiche, finora deludente, può essere risolutivo. Siamo convinti che si faranno portatrici di queste nuove istanze nell'interesse del malato, ma anche del Pianeta e degli esseri viventi tutti, umani e non umani. Da parte nostra, noi di ISDE, non staremo a guardare.

Bibliografia

1. <https://dailyreporter.esmo.org/all-news/latest-news/green-prescribing-may-limit-the-environmental-impact-of-oncology>
2. <https://abcnews.go.com/Health/toxic-smoke-canadian-wildfires-impact-health-millions-us/story>
3. <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/OP.22.00130>
4. <https://www.alisa.liguria.it/index.php/notizie/682-la-green-oncology>
5. https://choosingwiselyitaly.org/raccomandazioni/?wpv_view_count=4110&wpv-disciplina=oncologia-medica&wpv_eta=0&wpv-tipologia=0&wpv_post_search=&wpv_filter_submit=Filtra
6. <https://www.aiom.it/category/pubblicazioni/documenti-scientifici/>
7. Guillon S., Nguyen Ba E., Oufkir N., Hequet D., Romano R., Bull du Cancer 2020 May, 2020 maggio;107(5):612-613.doi:10.1016/j.bulcan.2020.02.009. Epub 2020 31 marzo.
8. Mazzucco K., Milani A., Epigenetica e Cancro, in Monografia "Epigenetica, un aggiornamento scientifico e clinico", PNEIReview N.1/2023 pag 68-87
9. Comandone A. Assistenza ospedaliera e assistenza territoriale in oncologia dopo il COVID-19. Epidemiol Prev, 2022; 46 (4): 230-32
10. Cazzolla Gatti R., Di Paola A., Monaco A., Velichevskaya A., Amoroso N., Bellotti R. ; The spatial association between environmental pollution and long-term cancer mortality in Italy; Sci Total Environ 2023 Jan 10;855:158439. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.158439. Epub 2022 Sep 13.
11. Zona A.e coll. Sesto Rapporto SENTIERI; Gruppo di lavoro SENTIERI 2019-2022; Epidem & Prev. N.47.anno 47 (1-2) gennaio-aprile 2023, Suppl. 1
12. Cancer risk paradox: grand plans fall short? Editorial [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(17\)30268-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30268-1/fulltext)
13. <https://www.thelancet.com/series/one-health-and-global-health-security>
14. <https://www.sciencedirect.com/journal/the-lancet-planetary-health>
15. Terzani T. Un altro giro di giostra. Viaggio nel male e nel bene del nostro tempo. Editore Longanesi &C. 2004

Effetti di metalli pesanti, contaminati da armi, sulla salute di neonati 2006-2019, Gaza, Palestina

Effects of heavy metals, weaponry contaminants, on newborn health - 2006-2019, Gaza, Palestine

Riassunto

Dal 2011 al 2019 abbiamo studiato gli effetti della contaminazione da metalli pesanti, introdotti nell'ambiente da armi, sulla salute alla nascita a Gaza, Palestina, dimostrando che nel tempo è aumentata la prevalenza di difetti congeniti maggiori (BD) e nascite pretermine (P). Gaza è stata zona di ripetuti attacchi militari durante questi anni. Investigando la contaminazione da metalli pesanti residuati di armi abbiamo individuato nel livello di assunzione in modo acuto e cronico da parte delle donne partorienti la possibile causa di eventi negativi alla nascita. Dalla indagine dei contaminanti presenti nei capelli dei neonati, indichiamo come possibili responsabili di questi eventi negativi durante la gravidanza alcuni dei metalli perché sono presenti a più alto livello specificamente nei neonati con difetti congeniti o in quelli pretermine rispetto a quelli normali. Con questi studi documentiamo anche il retaggio negativo a lungo termine delle operazioni militari che determinano esposizione ed assunzione cronica da parte della popolazione di livelli nocivi di metalli pesanti, che induce un calo della salute riproduttiva nel tempo; è realistico credere che questa contaminazione abbia anche il potenziale di avere effetti gravi sulla salute in generale, sia rispetto alla prevalenza di malattie non comunicabili che allo sviluppo di ceppi batterici metallo e antibiotico resistenti.

Parole chiave: registro nascite; assunzione acuta e cronica di metalli pesanti derivati da armi; studio diacronico

Abstract

From 2011 to 2019, we studied the effects of heavy metal contamination introduced into the environment by weapons on the health at birth in Gaza, Palestine.

We report that the prevalence of major structural birth defects (BD) and preterm births (P) increased over time. Gaza has been the area of repeated military attacks during these years. Investigating the contamination of mothers with heavy metal residues from weapons, we identified the possible cause of negative birth events is the level of their acute and chronic intake by women. From the investigation of the contaminants present in the hair of the newborns, we conclude that some of the metals that are present at higher level specifically in the newborns with congenital or preterm defects than in the normal ones and indicate them as possible responsible for these adverse events during pregnancy. With these studies we also document the long-term legacy of military operations which determine chronic population exposure and intake of harmful levels of heavy metals and that these contaminants lead to a decline in reproductive health over time; it is realistic to believe that they also have the potential to have serious effects on general health, both with respect to the prevalence of non-communicable diseases and the development of metal and antibiotic resistant bacterial strains.

Keywords: *birth register; acute and chronic intake of heavy metals, war remnants; diachronic study*

■ Introduzione

Gaza, in Palestina, è dal 2007 è sotto blocco militare imposto da Israele che controlla sia il passaggio di beni materiali e medicali sia quello delle persone, in modo così stretto da essere considerata una prigione a cielo aperto dall'ONU¹. La popolazione, ora di 2.3 milioni è residenziale in senso stretto, data quasi impossibilità di uscire, la povertà e la limitazione dello spazio e dei materiali per costruire/ricostruire. A diverse riprese nel post-attacchi, i resi-

PAOLA MANDUCA*
NABIL BARQUONI**

*Genetista, NWRG (newweapons research group)-
odv, Genova, Italia
**Pediatria, Coordinatore del Gruppo nazionale salute
neonatale, Gaza, Palestina

Per corrispondenza:
paolamanduca@gmail.com

dui delle distruzioni e delle armi sono stati a lungo nei siti dove erano avvenuti gli attacchi e poi dispersi con vari metodi, inclusa la polverizzazione delle strutture distrutte per riusarne i materiali.

Su Gaza gli attacchi aerei sono iniziati nel 2006 e, oltre ai frequenti ma più limitati bombardamenti successivi, durante i nostri studi ci sono stati eventi militari di grande intensità e devastanti per le vite, la vivibilità, le infrastrutture e l'ambiente nel 2009, 2012, 2014, (in seguito, ed ad oggi, ci sono stati altri attacchi importanti nel 2021, 2022, 2023). Qui sotto il numero delle vittime, dei feriti e dei danni alle abitazioni civili nel periodo degli studi. Le macerie degli attacchi nel 2014 sono state rimosse solo dalla meta del 2016 in poi.

	Dec 2008- Jan 09	Nov-12	July -Aug 2014
Duration (days)	22	8	55
Palestinians killed	1409	174	2251
children killed	348	32	551
injured	5380	1000	11231
Houses damaged/destroye	14000	2174	18000

Si era data "prova di fatto" in precedenza² che le armi utilizzate a Gaza nel 2009 veicolano nelle ferite e diffondono nell'ambiente metalli pesanti che vi permangono per anni (non è noto per quanti anni), creando una situazione di contaminazione diffusa, e che dall'ambiente sono assorbiti dai viventi determinando esposizione cronica per le persone. Tra questi metalli ci sono carcinogeni, teratogeni e metalli tossici.

Gli effetti sulla salute riproduttiva sono un indicatore precoce di effetti negativi sulla salute generale e nel contesto di Gaza, in assenza di un previo di registro delle nascite e dei tumori, e viste le note caratteristiche teratogene di alcuni dei contaminanti introdotti dalle armi, i nostri studi sono stati rivolti a stabilire attraverso la registrazione alla nascita se questi contaminanti possano avere un effetto nocivo sull'esito delle gravidanze e la salute dei neonati, mentre parallelamente abbiamo quantificato la contaminazione da metalli delle madri e neonati.

Come premessa degli studi qui riportati sulla salute alla nascita condotti nel corso di 9 anni, avevamo già dimostrato con studio retrospettivo³ che dal 2006 al 2010, a cavallo del primo grande attacco militare su Gaza nel 2009 era aumentata la prevalenza di bambini nati con malformazioni, e verificato che bambini esposti ad attacchi militari avevano un livello elevato di metalli nei loro capelli 10 mesi dopo gli attacchi stessi.

Qui riportiamo

1- la correlazione tra esposizione obiettivamente documentata ad attacchi militari e prevalenza di difetti congeniti, dal 2011 al 2019.

2- la correlazione tra esposizione obiettivamente documentata ad attacchi militari e la contaminazione da metalli pesanti di partorienti, tra 4 e 6 mesi dopo gli attacchi del 2014.

3- la associazione tra contaminazione da metalli pesanti in seguito ad esposizione cronica a residui di armi ed eventi negativi alla nascita (nascite pretermine, nati prima di 37 e dopo 27 settimane di gestazione e nati con difetti congeniti), per esempio nel 2016.

4- la diffusione nel tempo nell'ambiente dei metalli pesanti, che risulta in una elevata contaminazione cronica da residui di armi nelle partorienti ed il permanere di livelli elevati di danni alla nascita, ad iniziare dal 2011.

5- la identificazione dei metalli pesanti che sono di rilevanza in associazione con i diversi effetti negativi sulla salute riproduttiva.

■ Metodi

Abbiamo riportato in dettaglio in precedenti pubblicazioni (1,5) i metodi usati per la registrazione alla nascita con un questionario sviluppato ad hoc che include indagini sulla familiarità e sulle esposizioni a potenziali fattori ambientali di rilevanza, le modalità usate per le verifiche obiettive delle esposizioni a eventi bellici, i metodi analitici per la misurazione dei metalli nei capelli di partorienti e neonati e quelli statistici. Abbiamo escluso che siano rilevanti alla contaminazione delle madri o all'esito alla nascita fattori di esposizione nella vita civile.

■ Risultati

1- C'è correlazione tra esposizione ad attacchi militari nel 2009 riportata dalle madri, ed obiettivamente documentata con riscontro sulle mappe dell'UN Mine Action, e la prevalenza di progenie con difetti congeniti nata da loro nel 2011. Nella larga maggioranza dei casi (>90%) le donne non hanno cambiato residenza dal 2009, anche quando le loro case hanno subito dei danni. Figura 1

2- C'è correlazione tra esposizione delle madri, obiettivamente documentata fotograficamente, ad attacchi militari nel 2014 e la contaminazione da metalli pesanti accumulati nei capelli delle donne e misurata tra 6 e 9 mesi da questi attacchi. Figura 2

Dunque, la esposizione recente diretta agli attacchi mi-

exposure	total number	not exposed		exposed to WP		bombed		WP & bombed	
		number	prevalence (95%CI)	number	prevalence (95%CI)	number	prevalence (95%CI)	number	prevalence (95%CI)
normal	2,933	2894	98.3 (98-99)	49	1.7 (1-2)	NA		NA	
BD	44	19	43.1 (29-58)	12	27.2 (14-40)	9	20.4 (9-32)	8	18.2(6.8-29.6)
overall	2977	2913	97.5 (97-98)	61	2.0 (2-3)	NA		NA	

Figura 1: Prevalenza dei nati con difetti congeniti (BD) a madri con diverso tipo di esposizione ad attacchi o non esposte. Esito del registro alla nascita del 2011. Sono indicati i tipi di arma a cui le donne sono state esposte nel 2009; WP = munizioni a fosforo bianco. NA not registered.

Metal	Median exposure group 1	95% CI	Median exposure group 3	95% CI	Difference	p
Al	6.1	5.59 to 6.61	5.17	4.49 to 5.85	0.9299998	0.032
Fe	14.26	13.33 to 15.19	14.76	13.52 to 16	-0.5	0.527
Mg	518	476.47 to 559.53	436	380.7 to 491.3	82	0.02
Mn	0.77	0.69 to 0.85	0.58	0.48 to 0.68	0.19	0.004
Ba	5.45	4.62 to 6.28	3.79	2.69 to 4.89	1.66	0.018
As	0.077	0.07 to 0.08	0.059	0.05 to 0.07	0.018	0.007
Cd	0.0466	0.04 to 0.05	0.0429	0.03 to 0.05	0.0037	0.537
Co	0.05	0.04 to 0.06	0.04	0.03 to 0.05	0.01	0.087
Cr	0.67	0.59 to 0.75	0.58	0.47 to 0.69	0.09	0.2
Cu	12.7	11.88 to 13.52	12.8	11.71 to 13.89	-0.1000004	0.885
Hg	0.188	0.16 to 0.22	0.198	0.16 to 0.24	-0.01	0.677
Ni	0.65	0.56 to 0.74	0.46	0.34 to 0.58	0.19	0.01
Pb	1.59	1.32 to 1.86	1.43	1.07 to 1.79	0.1600001	0.479
Sr	48	44.06 to 51.94	45.4	40.16 to 50.64	2.599.998	0.436
Ti	0.27	0.24 to 0.3	0.22	0.19 to 0.25	0.05	0.024
U	0.13	0.11 to 0.15	0.177	0.15 to 0.2	-0.047	0.003
V	0.453	0.4 to 0.51	0.291	0.22 to 0.37	0.162	0.001
W	0.03	0.03 to 0.03	0.03	0.02 to 0.04	0	1
Zn	296.93	270.11 to 323.75	250.72	215 to 286.44	4,620.999	0.043

Figura 2: Paragone tra carico di metalli in madri esposte direttamente agli attacchi (group1) e quelle non esposte direttamente (group3). Concentrazione in ppm di metalli nei capelli di donne partorienti tra 6 e 9 mesi dagli attacchi militari del 2014. Al, aluminium; Fe, iron; Mg, magnesium; Mn, manganese; Ba, barium; As, arsenic; Cd, cadmium; Co, cobalt; Cr, chromium; Cs, cesium; Cu, copper; Hg, mercury; Ni, nickel; Pb, lead; Sr, strontium; Ti, titanium; U, uranium; V, vanadium; W, tungsten; Zn, zinc.

Analisi per regressione multipla sui valori mediani come funzione lineare della variabile indipendente "esposizione documentata". Valori evidenziati in giallo quando il gruppo delle madri esposte (group1) ha valori significativamente più alti ($p < 0,05$) di quelle non esposte direttamente (group3). In verde è evidenziato il caso (U) dove è viceversa.

litari comporta l'assunzione a più elevato livello di molti metalli pesanti, noti componenti di armi.

3- C'è associazione tra contaminazione da metalli pesanti in seguito ad esposizione cronica a residui d'arma ed eventi negativi alla nascita (nascite pretermine e difetti congeniti). Nella figura 3A è mostrato che le donne residenti nel 2016 presso depositi di resti di guerra non rimossi degli attacchi militari avvenuti due anni prima sono più probabilmente madri di bambini con difetti congeniti (BD) o più spesso partoriscono pretermine. Figura 3A

% esito alla nascita secondo il sito di residenza	normale	P	BD
presso coltivazioni agricole	33,8	39,4	22,6
presso impianti fognari	16,3	18,2	13,4
presso fogne aperte	21,4	28,9*	34**
presso roghi di residui misti	6,3	5,7	11,3***

Figura 3A : Correlazione tra sito di residenza di madri intercettate al parto nel 2016 ed esito alla nascita.. Il numero dei neonati totale è 6469. Quello dei nati pretermine è 505, quello dei nati con difetti congeniti è 112. Le percentuali hanno come minimo denominatore per i nati pretermine 433, per i nati con difetto congenito 112, per i bambini normali 5500. Nessuna correlazione si è trovata analizzando l'esposizione delle madri ad attacchi militari nel 2014, o a prodotti chimici come pesticidi, insetticidi, fungicidi. * $p < 0,001$; ** $p < 0,002$; *** $p < 0,001$

Nella figura 3B è mostrato il carico di metalli nei capelli delle partorienti registrate nel 2016. Le madri residenti in prossimità di resti di guerra (near) hanno valori più alti di alcuni metalli pesanti di quelle che ne vivevano lontane (not near). In particolare hanno livelli significativamente più elevati di bario e vanadio (tossicanti), di mercurio (teratogeno), e di cobalto (carcinogeno).

I neonati nel 2016 da queste madri, hanno diverso livello di contaminati a seconda se normali, con difetti congeniti o nati pretermine. come illustrato nella figura 3C.

metal		median	average	N	p value
Ba	near	7,79	30,7	25	0,0145
	not near	4,23	4,9	21	
Co	near	0,14	0,925	25	0,0137
	not near	0,11	0,24	21	
Hg	near	0,297	1,577	25	0,05
	not near	0,159	0,2	21	
V	near	0,908	1,147	25	0,0136
	not near	0,61	0,545	21	

Figura 3B: Carico di metalli in ppm nei capelli delle madri nel 2016. Campione totale 80. Sono mostrati solo i metalli che sono a livelli significativamente diversi tra i gruppi di madri con diversa residenza rispetto ai depositi di residui di guerra.

Metal	Ba	As	Cd	Cr	Hg	Sn	Sr	Ti	U	v
BD	0,178	0,0066	0,00278	0,1033	0,4909	0,06	1,37	1,59	0,0005	0,0056
P	1,0997	0,0443	0,0339	1,7351	0,3027	0,4162	2,482	0,6561	0,0071	0,041

Figura 3 C: Carico di metalli in ppm nei capelli dei neonati a seconda del loro fenotipo alla nascita. Campione totale 60, anno 2016. I valori medi del carico di metalli sono mostrati per i neonati con difetti congeniti e pretermine. Sono evidenziati in giallo i valori più elevati (maggiori di 1,5 volta) nel paragone tra questi due gruppi. Sono qui riportati solo quei metalli i cui valori sono più elevati in uno dei gruppi rispetto a quelli trovati nei neonati normali. BD difetto congenito, P pretermine.

year	2011		2016		2017		2018-19		p value overall	p value 2011 vs 2016	p value 2011 vs 2017	p value 2011 vs 2018-19	p value 2016 vs 2018-19
	n	%	n	%	n	%	n	%					
Preterm	45	1,1	482	7,9	126	5,9	360	7,6	<0.000	<0.000	<0.001	<0,001	0,509
BD	44	1,4	108	1,73	35	1,63	78	1,9	0,02	0,00714	0,09038	0,028	0,597
Total born	4049		6104		2148		4767						

Figura 4: Prevalenza di BD e P nel tempo dal 2011 al 2019; paragone tra registri alla nascita negli anni presi in considerazione. In ciascun anno sono stati registrati tutti i neonati in sequenza. n = numero dei casi registrati in ciascun gruppo ed accanto la percentuale sul totale dei nati di quelli con BD e quelli pretermine. Evidenziati in blue sono i valori di P < 0,1, considerati significativi nel paragone della prevalenza dei casi.

Con l'esclusione di titanio, che non era stato testato allora, nei neonati del 2011 con difetti alla nascita era stato riportato un livello più alto che nei neonati normali di mercurio, e in quelli nati pretermine per bario e stagno.

4- Nell'arco degli anni dal 2011 al 2019 sono aumentate, come riportato nella figura 4, sia difetti congeniti che le nascite pretermine. Figura 4

Tra il 2011 ed il 2017 si riscontra aumento significativo della prevalenza di difetti congeniti e nascite pretermine; i valori rimangono attestati stabilmente dal 2017 in poi, ad un livello più elevato che nel passato.

5- In parallelo alla registrazione delle nascite, durante gli anni 2015-2019 è stato misurato il livello metalli pesanti nei capelli delle partorienti, come mostrato nelle figure 5 A-B. Le donne hanno valori più elevati di molti metalli pesanti associati ad armamenti a partire dall'immediato dopoguerra del 2014 quando paragonati a quelli di campioni di capelli da zone non belliche. Figura 5

I valori medi nel pannello B riflettono meglio dei

valori 95 percentili, la diffusione della contaminazione nel tempo. Essi mostrano l'aumento significativo dal 2015 al 2018-19 di As, Cd, Co, Cr, Sr, Ti, U e V (evidenziati in rosa); e la diminuzione, ma solo nel 2018-19 di Hg and Mo, e quella di Se dal 2016 (evidenziati in verde); Ba rimane allo stesso livello nel tempo.

Dunque, molti dei metalli pesanti, associati all'uso di armi, sono a livelli più elevati nelle madri a Gaza che in altre zone non di guerra, ed, avendo escluso usando il questionario dettagliato usato alla nascita, altre fonti di contaminazione da metalli derivanti da attività civili e in assenza di possibili confondenti, questi elevati livelli sono da attribuire alla esposizione acuta ad attacchi e quella cronica a residui di arma.

5-La identificazione dei metalli pesanti che si trovano associati al fenotipo dei neonati.

Il carico di metalli nei capelli dei neonati è stato testato quando possibile, cioè molto spesso perché quasi sempre i neonati avevano abbastanza capelli alla nascita. Alcuni dei metalli evidenziati nelle madri in asso-

Year	2015		2016		2018-19		Ref.
	95th pc	95% CI	95th pc	95% CI	95th pc	95% CI	
Ba	29.69	24.0-49.1	44.6	31.9-1871	29.9	17.6-1600.	<4.64
As	0.234	0.20-0.27	0.463	0.193-30.6	0.456	0.369-11.6	<0.2
Cd	0.24	0.2-0.3	0.66	0.43-1.2	0.97	0.50-2.6	<0.2
Co	0.57	0.37-0.76	1.68	0.99-6.8	13.1	1.7-33.0	0.01-0.30
Cr	2.91	2.53-3.3	3.73	2.7-12.1	4.4	3.3-7.4	0.01-0.20
Hg	1.63	1.1-4.8	2.16	0.94-20.5	0.76	0.26-22.4	<0.6
Mo	0.26	0.21-0.32	0.22	0.12-0.41	0.08	0.07-0.214	0.03-1.00
Se	0.88	0.86-0.95	0.75	0.51-9.1	1.16	0.88-26.1	0.40-1.70
Sr	136	122.3-160	201	109.8-436	166	124.3-418	0.65-6.90
Ti	0.82	0.73-1.0	2.75	1.5-5.6	3.1	1.7-6.1	<1.50
U	0.53	0.46-0.68	0.41	0.29-0.93	0.54	0.36-1.7	<0.10
V	1.4	1.26-1.56	1.8	1.3-6.5	1.4	1.1-2.0	0.01-0.20

A

year	2015 (N = 502)		2016 (N = 78)		2018-19 (N = 64)		p
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	
Ba	4.8	2.5-10.3	5.6	3.7-12.2	6.9	3.2-11.3	0.056
As	0.07	0.04-0.12	0.05	0.03-0.09	0.16	0.04-0.25	<0.001
Cd	0.05	0.02-0.09	0.15	0.07-0.23	0.14	0.09-0.23	<0.001
Co	0.05	0.02-0.13	0.11	0.04-0.20	0.20	0.07-0.63	<0.001
Cr	0.67	0.33-1.2	1.2	0.69-1.9	1.2	0.70-2.2	<0.001
Hg	0.19	0.10-0.35	0.29	0.13-0.44	0.01	0.0-0.08	<0.001
Mo	0.06	0.04-0.11	0.06	0.03-0.08	0.02	0.0-0.04	<0.001
Se	0.65	0.54-0.74	0.33	0.20-0.45	0.42	0.28-0.58	<0.001
Sr	49.2	32.0-75.0	51.1	36.2-76.1	66.5	44.4-89.3	0.018
Ti	0.26	0.16-0.41	0.59	0.28-0.92	0.34	0.04-0.69	<0.001
U	0.15	0.09-0.27	0.12	0.07-0.20	0.15	0.06-0.27	0.041
V	0.43	0.19-0.74	0.70	0.41-1.1	0.64	0.37-0.98	<0.001

B

Figura 5: A) I valori del 95 percentile di 12 metalli tossici nei capelli delle donne partorienti registrate negli anni 2015-2019 sono paragonati a valori di standard in zone non belliche (Ref, in rosso). Evidenziati in blu sono i valori significativamente più elevati nelle donne a Gaza che nei controlli. Per titanio ed arsenico i valori di 95percentile sono più elevati dei controlli solo dal 2016.

B) Paragone tra valori medi della concentrazione di metalli tra le partorienti nel tempo e significanza delle variazioni.

Metal	babies 2011		babies 2016	
	BD (48)	P (9)	BD (28)	P (30)
Ba	0,74	1,07	0,178	1,099
As	ND	ND	0,0066	0,034
Cd	0,03	0,08	0,0028	0,034
Cr	0,41	0,75*	0,103	1,735
Hg	0,93	0	0,49	0,3
Sr	ND	ND	1,37	2,48
Ti	NT	NT	1,59	0,65
U	ND	ND	0,0005	0,0071
V	ND	ND	0,005	0,041

* lower than normal babies

Figura 6: *Analisi comparativa del contenuto metalli nei capelli di neonati con difetti alla nascita o pretermine negli anni 2011 e 2016. I metalli sono riportati, quando almeno in uno dei gruppi, BD o P, i loro valori mediani sono diversi dal gruppo di controllo dei neonati normali. ND nessuna differenza significativa dai controlli, neonati normali. NT non testato; in blue i valori significativamente più elevati nel paragone tra i gruppi BD e P in ciascun anno. *Per il cromo, i valori nei BD e P sono diversi tra loro nel 2011, ma non eccedono quelli dei neonati normali.*

ciazione con esito negativo sulla salute alla nascita dei bambini sono stati evidenziati a livello più elevato nei neonati con difetti congeniti, altri in quelli nati pretermine, sia nei neonati del 2011 che in quelli del 2016. Figura 6

Nel 2016, come già nel 2011, si sono trovate concentrazioni più elevate che nei neonati normali per metalli specificamente associati a diversi eventi negativi alla nascita. In entrambe gli anni per i nati pretermine: bario e cadmio - inoltre nel 2016 anche arsenico, cromo, stronzio, uranio e vanadio risultano più elevati in questo gruppo. Per i neonati con difetti alla nascita mercurio è sempre (2011 e 2016) più elevato che in neonati pretermine o normali -inoltre nel 2016 essi hanno anche un livello più elevato di titanio.

■ Discussione

L'elevato livello di metalli pesanti e l'incremento dopo attacchi militari come pure la contaminazione permanente riguarda tutte le donne a Gaza mentre, come visto sopra, l'accumulo dovuto ad esposizione cronica è maggiore nelle madri che vivevano vicino a depositi di materiali residuati bellici e livelli più alti di metalli in queste madri corrispondono a più elevata frequenza di progenie con difetti congeniti o nati pretermine.

La stabilità residenziale delle donne a Gaza ha permesso di verificare obiettivamente le esposizioni ad attacchi da loro riportate, non solo nel caso di esposizione acuta, verificando obiettivamente la loro testimonianza, ma anche cronica ed ha reso possibile conoscere la durata di quest'ultima.

Il ruolo genotossico/teratogenico di alcuni metalli pesanti, come il mercurio ritrovato in quantità elevata specificamente nei bambini con difetti congeniti nel 2011 e 2016, nell'induzione di difetti congeniti è stato riportato precedentemente in umani in contesti industriali, ed in ambito non umano. Nel 2016 anche il titanio è se-

lettivamente alto nei neonati con difetti congeniti; non sappiamo se agisca sinergicamente al mercurio o per se. Il bario ed il cadmio sono invece presenti ad alte concentrazioni selettivamente nei nati pretermine sia nel 2011 che nel 2016, ma nel 2016 ci sono altri metalli ad alto livello in questi neonati; anche per questi non sappiamo se abbiano un ruolo sinergico o agiscano per se come tossicanti. Il fatto che il pattern dei contaminanti specificamente associati ai diversi fenotipi negativi nel 2016 sia più complesso che nel 2011 è probabilmente dovuto al fatto che il tipo di attacchi, oltre che aereo anche da terra e dal mare, e quindi i tipi di armi utilizzate nel 2014 sono state diverse che nel 2009.

L'interpretazione dei cambiamenti della salute riproduttiva e della contaminazione umana derivata da resti di armi verificati lungo 9 anni a Gaza insieme alle informazioni raccolte sull'impatto degli eventi militari distruttivi, le modalità e i tempi della rimozione delle infrastrutture e degli alloggi distrutti, l'impossibilità di movimento delle persone e dei detriti della distruzione fuori dall'area, tutti fatti accuratamente riportati anche da UN e UNWRA in un'enclave così piccola come Gaza, ci portano alla conclusione inequivocabile che gli interventi armati hanno un impatto a lungo termine sulla salute riproduttiva determinando un aumento degli eventi negativi.

I contaminanti metallici persistono nel tempo e si diffondono nell'ambiente determinando un livello di contaminazione umana cronica sufficientemente elevato da indurre uno stato stazionario più elevato di eventi negativi per la salute riproduttiva, che a Gaza si stabilizza entro 3 anni dall'ultimo grave attacco registrato nel periodo di studio.

Molte osservazioni di fonte medica segnalano che a Gaza sono aumentate negli ultimi anni anche malattie croniche e tumori, anche tumori giovanili e infantili, potenzialmente suscettibili di induzione da metalli pesanti tossicanti e carcinogeni come quelli identificati qui nella popolazione femminile in età riproduttiva; così pure la prevalenza di infezioni da ceppi resistenti agli antibiotici è aumentata; questi ultimi ceppi spesso sono doppiamente resistenti anche ai metalli pesanti e possono quindi essere selezionati favorevolmente in un ambiente che ne sia ricco. Questi aspetti della salute pubblica sono in corso di indagine o si spera che possano esserlo presto.

Il quadro è ancora preoccupante a Gaza dove nel tempo intercorso dal 2019 ci sono stati altri pesantissimi attacchi militari nel 2021 e 2023, e la nostra documentazione ha implicazioni per tutti i paesi su cui queste armi sono state usate anche con ancor maggiore continuità che su Gaza negli ultimi 20 anni o poco più, p.e. Afghanistan, Iraq, Siria e Yemen.

Gli studi condotti sulla salute riproduttiva a Gaza con la metodicità che ha permesso di giungere alle conclusioni sopra riportate purtroppo non sono (o sono stati) realizzabili in altri paesi che emergono da guerre o lo sono ancora, e questo non solo per la difficoltà di accesso e la durata maggiore degli attacchi ma perché in questi paesi lo spostamento delle popolazioni è sta-

to ed è estensivo e le strutture sanitarie sono state, e sono, spesso in grande difficoltà a monitorare la salute riproduttiva in modo regolare. Inoltre, è quasi impossibile ritracciare correlazioni tra esposizione specifiche delle madri e documentarle obiettivamente, e determinare la correlazione tra queste e la contaminazione delle stesse e dei loro neonati. Comunque, in modo non sistematico è riportato da tutti i paesi delle guerre del ventesimo secolo l'aumento dei difetti congeniti, di nascite pretermine, di sterilità maschile, e di malattie non comunicabili, come pure di infezioni da batteri antibiotico resistenti.

Altri contesti civili presenterebbero certamente la possibilità di studiare gli effetti della contaminazione da metalli pesanti sulla salute riproduttiva, per esempio in sede industriale, anche se tradizionalmente e storicamente, quando si tratta di esposizioni sul luogo di lavoro spesso il sub gruppo di popolazione esposto è relativamente ristretto numericamente e in maggioranza composto di uomini. Popolazioni più numerose e che includono donne in età riproduttiva potrebbero essere studiate in città industriali dove inquinazione da metalli è estesa, ma per ora non è stato pubblicato alcuno studio estensivo e analitico sugli effetti della contaminazione da metalli pesanti sulla salute riproduttiva che escluda potenziali confondenti.

Questo lavoro è il prodotto di un ampio collettivo di medici, ostetriche, ricercatori ed esperti di statistica Palestinesi ed Europei. Tutti loro sono co-autori di precedenti pubblicazioni e a tutti loro si deve la pazienza lunga 9 anni per ottenere un quadro documentato degli effettori della salute riproduttiva umana, e di come 'l'uso di armi contemporanee abbia un impatto a lungo termine, ottenendo un quadro che si spera sia utile a prevenirne o rimediarne gli effetti negativi.

Bibliografia

- 1-<https://www.hrw.org/news/2022/06/14/gaza-israels-open-air-prison-15>
- 2-Skaik S, Abu-Shaban N, Abu-Shaban N, Barbieri M, Barbieri M, Giani U, Manduca P. Metals detected by ICP/MS in wound tissue of war injuries without fragments in Gaza. BMC Int Health Hum Rights. 2010 Jun 25;10:17.
- 3- Y. Abed, N.Al Barqouni, A. Naim and P.Manduca Comparative study of major congenital birth defects in children of 0-2 years of age in the Gaza strip, Palestine International Journal of Development Research 4, 2319-23, 2014
- 4-Manduca P, Al Baraquni N, Parodi S.Long Term Risks to Neonatal Health from Exposure to War-9 Years Long Survey of Reproductive Health and Contamination by Weapon-Delivered Heavy Metals in Gaza, Palestine. Int J Environ Res Public Health. 2020 Apr 8;17(7):2538.
- 5- P. Manduca, SY. Diab, SR. Qouta, NMA. Albarqouni, RL Punamäki A cross-sectional study of the relationship between the exposure of pregnant women to military attacks in 2014 in Gaza and the load of heavy-metal contaminants in the hair of mothers and newborns. BMJOpen 2017, 7(7):e014035. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014035.
- 6- Manduca P, Naim A, Signoriello S. Specific association of teratogen and toxicant metals in hair of newborns with congenital birth defects or developmentally premature birth in a cohort of couples with documented parental exposure to military attacks: observational study at Al Shifa Hospital, Gaza, Palestine. Int J Environ Res Public Health. 2014 May 14;11(5):5208-23.

L'evoluzione Green del progetto Choosing Wisely Italy

The Green evolution of the Choosing Wisely Italy project

Il progetto Fare di più non significa fare meglio - Choosing Wisely (CW) Italy è stato lanciato dall'associazione Slow Medicine ETS nel 2012: in analogia alla campagna CW degli USA, le società scientifiche italiane sono state invitate a definire raccomandazioni su esami, trattamenti e procedure che non sono necessari e possono procurare danni ai pazienti, da porre al centro del dialogo tra medici e pazienti.

Attualmente CW Italy rappresenta una rete di più di 50 società scientifiche di medici, infermieri, farmacisti e fisioterapisti, le quali hanno finora emesso più di 300 raccomandazioni, pubblicate oltre che nel sito CW Italy¹ anche come Buone Pratiche clinico-assistenziali nel Sistema Nazionale Linee Guida-SNLG dell'Istituto Superiore di Sanità².

Nel 2021, nella crescente consapevolezza dell'impatto dei sistemi sanitari sull'ecosistema e sul cambiamento climatico e dell'importante ruolo che i clinici possono rivestire a questo riguardo, si è sviluppata l'idea di una **Green Choosing Wisely Italy**, in collaborazione con l'Associazione dei Medici per l'Ambiente ISDE.

In primo luogo, il fatto stesso di ridurre esami, trattamenti e procedure che non sono necessari (a cominciare dagli esami di imaging, da quelli di laboratorio, dai farmaci) comporta un importante cobeneficio per l'ambiente di cui i clinici per primi devono essere consapevoli.

In secondo luogo possono essere sviluppate specifiche raccomandazioni atte a ridurre l'impatto sull'ecosistema. A questo proposito nella rete internazionale CW di 25 paesi su 5 continenti, il progetto CW italiano è stato un precursore, visto che nel 2015 sono state pubblicate 5 raccomandazioni dei Medici per l'Ambiente-**ISDE** focalizzate

sull'impatto ambientale di pratiche a rischio di inappropriatezza da parte di professionisti e di cittadini³. Ad esse si è aggiunta la più recente raccomandazione di **ADI**-Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica sui regimi dietetici ad impronta occidentale⁴, esempio di Cobenefici e di One Health Approach.

L'esortazione rivolta nel 2021 alle società scientifiche di CW Italy, in linea con un approccio One Health e Planetary Health, è stata quindi quella di⁵:

- descrivere le conseguenze ambientali delle pratiche inappropriate (antibiotici, altri farmaci, imaging ecc) come ulteriore motivazione per la loro riduzione
- sviluppare specifiche raccomandazioni su pratiche che provocano danno all'ambiente.

L'invito è stato prontamente raccolto da **AIGO** -Associazione Italiana Gastroenterologi ed endoscopisti digestivi Ospedalieri che, grazie ad un gruppo di giovani medici, dopo aver pubblicato un position paper e strutturato altre iniziative di sensibilizzazione perché i professionisti della salute si adoperino per ottenere i migliori risultati possibili con il minor consumo di risorse ambientali, ha recentemente definito 5 raccomandazioni per CW Italy sulla Endoscopia Green^{7,8}.

Una ulteriore innovazione per Green CW Italy è ora rappresentata dalle cinque raccomandazioni della Associazione Medici per l'Ambiente - ISDE Italia per un **Medico Di Medicina Generale Green**^{9,10}. Alle raccomandazioni sull'uso appropriato delle risorse (esami di routine e farmaci) e a quelle specifiche su pratiche che provocano danno all'ambiente (inalatori spray e impegnative cartacee), si affiancano raccomandazioni rivolte al mantenimento della

SANDRA VERNERO*
CLAUDIO GIANOTTI**

*medico, past president di Slow Medicine ETS e coordinatore di Choosing Wisely Italy
**medico, rappresentante giovani medici di ISDE

Per corrispondenza:
s.vernero@slowmedicine.it

propria salute attraverso corrette abitudini di vita e un maggior contatto con la natura: la riduzione di domanda di prestazioni sanitarie che ne può conseguire rappresenta, oltre che un vantaggio per le persone interessate e per il sistema sanitario, anche un beneficio per l'ecosistema.

Il Medico di Medicina Generale può avere su questi argomenti un fondamentale ruolo di advocacy nei confronti dei propri pazienti e della popolazione e fornire una applicazione pratica ai concetti di One Health e Planetary Health.

■ Le raccomandazioni per un Medico di Medicina Generale Green

"A safe operating space for humanity" è il titolo del lavoro di Johan Rockstrom. Uno dei lavori più autorevoli su quelle che sono le crisi ecologiche che stiamo attraversando come umanità. L'impatto delle attività umane sul pianeta è tale che stiamo sconvolgendo alcuni dei principali cicli biologici e geologici del pianeta Terra. In particolare il ciclo dell'azoto, la sesta estinzione di massa e il riscaldamento globale. Cambiamento sarà dunque la parola chiave del nostro secolo: potremo provare a invertire la rotta di queste crisi e ridurre i danni che in ogni caso ci investiranno. Come medici dobbiamo essere consapevoli di queste crisi e sapere che anche la medicina del futuro sarà molto diversa: minori risorse, minore densità tecnologica, maggiori sfide dettate da una popolazione in rapido invecchiamento su cui interverranno problematiche acute e cicliche come ondate di caldo estremo, alluvioni e pandemie che saranno sempre più frequenti. In quest'ottica sarà necessaria grande elasticità e uno sforzo programmatico importante, dando maggiore importanza alla prevenzione, innanzitutto primaria. Inoltre, è arrivato il momento che la medicina prenda consapevolezza dell'impatto che ha sull'ambiente circostante, come inquinamento e come impronta carbonica. ISDE, in collaborazione con Choosing Wisely, nel 2015 ha steso una lista di regole valide per tutti per cercare di mitigare il nostro impatto sulle crisi ecologiche e sulla nostra salute. Quest'anno come ISDE giovani abbiamo stilato una lista di 5 indicazioni più specifiche per ridurre l'impronta ecologica e ridurre le emissioni della medicina con l'obiettivo di essere concreti, scegliendo raccomandazioni che riguardassero l'attività lavorativa quotidiana del medico e in particolare del medico di famiglia. Questa lista, lungi dal voler essere esaustiva, si concentra appunto sugli aspetti lavorativi e non generali, che sono stati trattati nella lista del 2015 (es. Non consumare carburanti di derivazione fossile) che rimangono validi e a cui ci rifacciamo. Questa raccomandazione ha una struttura "a piramide": prima la base più larga che è anche quella più importante e senza la quale la struttura non potrebbe reggere, per poi stringere verso pratiche più particolareggiate e specifiche.

Innanzitutto la salute: dobbiamo affermare che la medicina non è la disciplina che interviene sui malati ma

quella che promuove la salute. In questo senso la prevenzione primaria deve stare al primo posto: promuovere stili di vita salutari in un mondo più in salute e in una società in salute, è il concetto di one health.

In secondo luogo, dobbiamo tenere in considerazione l'impatto che hanno gli esami che prescriviamo: ogni esame ha un'impatto, sul paziente (attenzione agli effetti collaterali, ai falsi positivi e ai falsi negativi), sul sistema complessivo (ogni esame inutile toglie il posto a un esame utile) e sull'ambiente (ogni esame ha un'impronta ecologica e carbonica).

In terzo luogo, la terapia: non è detto che per ogni patologia sia necessario un farmaco o un intervento, anzi, nella maggior parte delle patologie croniche un cambiamento dello stile di vita può essere l'unico o il principale trattamento.

Inoltre, non tutti i trattamenti sono uguali: esistono farmaci che inquinano tantissimo e che possono essere facilmente sostituiti, in questo lavoro citiamo l'esempio degli inalatori spray per asma e BPCO, ma ci sarebbero anche alcuni gas anestetici che sono molto inquinanti e facilmente sostituibili e molti altri ancora.

Infine prendiamo in considerazione anche il nostro ambiente di lavoro: ospedali con scarsa efficienza energetica, impiego di materiale monouso, sono tutti campi su cui intervenire, abbiamo scelto un esempio che fosse molto specifico e facilmente risolvibile, in alcune regioni virtuose già risolto: la dematerializzazione delle impegnative

La scelta di concentrarsi sul medico di famiglia non è stata causale, infatti è la figura più vicina ai pazienti, che li segue nel tempo, che li vede più frequentemente e che più di tutti instaura un rapporto fiduciario. Proprio in virtù di queste caratteristiche ha la possibilità di promuovere comportamenti virtuosi e di fare prevenzione primaria. Inoltre, ha modo di conoscere il contesto ambientale e sociale in cui i pazienti vivono e può concentrarsi sui fattori più incisivi.

Bibliografia

1. <https://choosingwiselyitaly.org/>
2. <https://www.iss.it/-/choosing-wisely-edizione-italiana>
3. <https://choosingwiselyitaly.org/societa/isde/>
4. <https://choosingwiselyitaly.org/societa/adi/>
5. <https://choosingwiselyitaly.org/wp-content/uploads/2022/01/Verso-una-Green-Choosing-Wisely-Italy.pdf>
6. Bortoluzzi F, Sorge A, Vassallo R et al. Sustainability in gastroenterology and digestive endoscopy: position paper from the Italian Association of hospital gastroenterologists and digestive endoscopists (AIGO). *Dig Liv Dis* 2022; 54: 1623-1629
7. <https://choosingwiselyitaly.org/wp-content/uploads/2023/04/Scheda-AIGO-Green.pdf>
8. http://www.quotidianosanita.it/lettere-al-direttore/articolo.php?articolo_id=112926 Endoscopia Green? Si può fare, ecco come di Francesco Bortoluzzi e Sandra Venero
9. <https://choosingwiselyitaly.org/societa/isde/>
10. <https://choosingwiselyitaly.org/wp-content/uploads/2023/07/Scheda-ISDE-MMG-green-ultima-2.pdf>



Pratiche a rischio d'inappropriatezza di cui professionisti e pazienti dovrebbero parlare
Cinque raccomandazioni della Associazione Medici per l'Ambiente - ISDE Italia
PER UN MEDICO DI MEDICINA GENERALE GREEN

1	<p>La salute prima della malattia: non trascurare la prevenzione primaria e la valorizzazione della salute.</p> <p>La salute dipende in larga misura dall'ambiente fisico e sociale in cui viviamo e dagli stili di vita che adottiamo. Il Medico di Medicina Generale ha un rapporto privilegiato con il paziente e lo segue per una vita intera. Ogni incontro può quindi essere utilizzato per aiutarlo ad assumere abitudini di vita salutari (per lui e per l'ambiente) quali: seguire una dieta prevalentemente vegetariana, svolgere attività fisica moderata, avere un maggior contatto con la natura. Può risultare utile: parlare con i cittadini, mettere a disposizione materiale informativo nello studio e diffondere la consapevolezza della sostenibilità ambientale, promuovere attività di sostegno (advocacy) e aderire a progetti in rete come la Rete Italiana dei Medici Sentinella per l'ambiente.</p>
2	<p>Non prescrivere esami di routine, senza una precisa ipotesi diagnostica.</p> <p>Prescrivere esami inutili è dannoso per i pazienti e per l'ecosistema e rappresenta un deprecabile spreco di risorse. Ad eccezione dei tre programmi di screening oncologici raccomandati dal Ministero della Salute (cancro della mammella, della cervice uterina e del colon retto), non è appropriato prescrivere esami periodici di routine, senza una correlazione clinica o una logica di case finding, cioè l'approccio secondo il quale, in base alla visita, all'anamnesi e alla presenza di fattori di rischio (età, sesso, lavoro, ambiente...) il medico ipotizza la presenza di determinate patologie. I motivi sono almeno tre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • statistici: il valore predittivo positivo e negativo di un test è funzione della probabilità pre-test, ossia della prevalenza della malattia: ripetere gli esami a tutti è il miglior modo per aumentare i falsi positivi; • etici: ogni esame presenta il rischio di sovradignosi e di eventi avversi; vanno quindi prescritti solo quelli che offrono un reale beneficio al paziente, anche perché ogni esame inutile ritarda un esame necessario. • ambientali: ogni esame contribuisce ad aumentare le emissioni di gas-serra e a riscaldare il pianeta.
3	<p>Non prescrivere in molte patologie croniche farmaci come primo step terapeutico, ma promuovere il cambiamento degli stili di vita.</p> <p>Iperensione, diabete mellito e dislipidemie, le tre patologie frequentemente più trattate dal Medico di Medicina Generale, si giovano di un trattamento educativo in fase di prevenzione e come terapia, in associazione o meno con la farmacoterapia: Un'attività fisica moderata, una dieta migliore a maggiore componente vegetale e l'attenzione a un ambiente meno inquinato riducono l'impronta carbonica, migliorano la qualità di vita, la sopravvivenza e, in alcuni casi, riducono o azzerano la necessità di terapia farmacologica.</p> <p>Non mancano azioni vincolanti in questo senso: l'Agenzia Italiana del Farmaco, nella nota 13, riferisce che il medico è tenuto a proporre un cambiamento di stile di vita in caso di rischio cardiovascolare medio prima della terapia farmacologica.</p>
4	<p>Non prescrivere di routine inalatori spray ma inalatori in polvere.</p> <p>Asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) si giovano di farmaci per via inalatoria, disponibili in due formulazioni farmaceutiche: con erogatore spray e con erogatore in polvere. Vanno prescritti di preferenza i secondi per tre motivi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • facilità di utilizzo: infatti essi non necessitano di distanziatori o di particolari accorgimenti • efficacia: le polveri raggiungono meglio le vie aeree distali rispetto agli spray • sostenibilità ambientale: gli inalatori spray contengono come propellenti idrofluorocarburi, gas a forte effetto serra, e hanno una impronta carbonica oltre 40 volte superiore agli erogatori in polvere. L'impatto è così forte che si stima che nel Regno Unito siano causa del 4% di tutta l'impronta carbonica di tutto il servizio sanitario. <p>La scelta va comunque condivisa con i pazienti e basata su benefici e rischi individuali, anche in funzione dell'età e delle condizioni generali.</p>
5	<p>Non rilasciare impegnative cartacee ma dematerializzare tutte le impegnative.</p> <p>In media un Medico di Medicina Generale prescrive oltre 20.000 impegnative all'anno: la dematerializzazione permette di ridurre notevolmente il consumo di carta, energia e inchiostro, e di conseguenza l'impatto sull'ecosistema. La situazione tra le varie regioni italiane è molto variabile con diversi gradi di digitalizzazione in corso. Ad esempio in Piemonte si è già raggiunta la dematerializzazione totale, con 43 milioni di ricette dematerializzate nel 2022.</p>

Attenzione: le informazioni sopra riportate non sostituiscono la valutazione e il giudizio del professionista. Per ogni quesito relativo alle pratiche sopra individuate, con riferimento alla propria specifica situazione clinica, è necessario rivolgersi al professionista.

Data stesura: luglio 2023

Come si è giunti alla creazione della lista

Il gruppo di lavoro ISDE giovani ha stilato una proposta di pratiche che riguardano la Medicina Generale che fossero a rischio di inappropriatezza e contemporaneamente, avessero un impatto ambientale significativo, come previsto nell'iniziativa Green Choosing Wisely Italy. Ha collaborato alla scheda la coordinatrice di Choosing Wisely Italy.

Principali fonti bibliografiche

1	<ol style="list-style-type: none"> 1. xv report Health search https://report.healthsearch.it/ 2. Zhao B, et al. Air quality and health cobenefits of different deep decarbonization Pathways in California. <i>Environ Sci Technol.</i> 2019;53:7163-7171. 3. Lambe B et al. A qualitative study of lifestyle counselling in general practice in Ireland. <i>Fam Pract.</i> 2010;27:219-23. 4. Romanello M, et al. The 2022 report of the Lancet Countdown on health and climate change: health at the mercy of fossil fuels. <i>Lancet.</i> 2022; 400: 1619-54. 5. Laine GE et al. Co-benefits from sustainable dietary shifts for population and environmental health: an assessment from a large European cohort study. <i>Lancet Planet Health.</i> 2021; 5: e786-96. 6. Gibbs J, et al. Plant-based dietary patterns for human and planetary health. <i>Nutrients.</i> 2022;14:1614. 7. Nguyen PY et al. Effect of nature prescriptions on cardiometabolic and mental health, and physical activity: a systematic review. <i>Lancet Planet Health.</i> 2023; 7: e313-28. 8. Ministero della Salute – Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025 - Programma Predefinito PP2 "Comunità Attive" https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf 9. Rete italiana medici sentinella per l'ambiente- RIMSA https://www.isde.it/rimsa-2/
2	<ol style="list-style-type: none"> 1. Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro. Screening oncologici https://www.epicentro.iss.it/screening/ 2. Furlan L, et al. Choosing Wisely in clinical practice: Embracing critical thinking, striving for safer care. <i>J Intern Med.</i> 2022;291:397-407. 3. Hernandez LD et al. Expectations about check-up examinations among Swiss residents: A nationwide population-based cross-sectional survey. <i>PLoS One.</i> 2021;16: e0254700 . 4. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 1: sensitivity, specificity and predictive values. <i>Acta Paediatrica.</i> 2007; 96:338-341. 5. Berrington de Gonzalez A et al. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. <i>Lancet.</i> 2004;363:345-51. 6. Barrett A, et al. Overdiagnosis is increasing the carbon footprint of healthcare <i>BMJ</i> 2021;375:n2407.
3	<ol style="list-style-type: none"> 1. xv report Health search https://report.healthsearch.it/ 2. Wahid A, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2016;5:e002495. 3. Dominguez LJ et al. Impact of mediterranean diet on chronic non-communicable diseases and longevity. <i>Nutrients.</i> 2021;13:2028. 4. Shah UA, et al. Personal and planetary health—the connection with dietary choices. <i>JAMA.</i> 2023; 319: 1823-4. doi:10.1001/jama.2023.6118. 5. Joshi SS, et al. Air pollution and cardiovascular disease: the Paul Wood Lecture, British Cardiovascular Society 2021. <i>Heart.</i> 2022;108:1267-1273. 6. AIFA Agenzia Italiana del Farmaco nota 13. https://www.aifa.gov.it/nota-13
4	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kerwin EM et al. ELLIPTA dry powder versus metered-dose inhalers in an optimized clinical trial setting. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2019;7:1843-49. 2. Wilkinson A, et al. The environmental impact of inhalers for asthma: a green challenge and a golden opportunity. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2022;88:3016-22. 3. Fidler L et al. Pressurized metered-dose inhalers and their impact on climate change. <i>CMAJ</i> 2022;194:E460. 4. How to Reduce the Carbon Footprint of Inhaler Prescribing. A Guide for Healthcare Professionals in the UK https://www.greenerpractice.co.uk/high-quality-and-low-carbon-asthma-care/resources/Environmental stewardship of pressurized metered-dose inhalers - https://codachange.org/md-i-info 5. Bom KB, Levinson W, Vaux E Choosing Wisely and the climate crisis: a role for clinicians <i>BMJ Quality & Safety Published Online First: 02 June 2023</i>
5	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dati gentilmente concessi da Azienda USL Valle d'Aosta relativi all'anno 2021 2. Dal report 2022 dell'Osservatorio Sanità Digitale del Politecnico di Milano https://blog.osservatori.net/it/it/sanita-digitale-significolo-applicazioni 3. Piemonteinforma. Agenzia quotidiana di informazione sulle attività della Giunta Regionale. https://www.regione.piemonte.it/web/pinforma/comunicati-stampa/piemonte-oggi-basta-lessere-sanitaria-per-ritirare-farmacia-medicinali-prescritti-dal-medico

Slow Medicine ETS, associazione del Terzo Settore di professionisti e cittadini per una cura sobria, rispettosa e giusta, ha lanciato in Italia nel dicembre 2012 il progetto "Fare di più non significa fare meglio-Choosing Wisely Italy" in analogia all'iniziativa Choosing Wisely già in atto negli Stati Uniti. Il progetto ha l'obiettivo di favorire il dialogo dei medici e degli altri professionisti della salute con i pazienti e i cittadini su esami diagnostici, trattamenti e procedure a rischio di inappropriatezza in Italia, per giungere a scelte informate e condivise. Il progetto italiano è inserito nel movimento Choosing Wisely International. Sono partner del progetto: FNOMCeO, FNOPI, ASI, SNR, ARS Toscana, Partecipasalute, Altroconsumo, Federazione per il Sociale e la Sanità della prov. aut. di Bolzano, Zadig. Per ulteriori dettagli: www.choosingwiselyitaly.org; www.slowmedicine.it

ISDE (International Society of Doctors for Environment) è una associazione internazionale costituita da tutti coloro che, non solo medici, intendono difendere l'ambiente e tutelare la salute, nella convinzione che ambiente-salute rappresenta un binomio inscindibile. Le attività principali di ISDE comprendono: informazione, formazione, educazione sanitaria, azioni di lobby nei confronti dei decisori politici, di advocacy delle istanze dei cittadini, di policy delle direttive e delle Buone Pratiche. La sezione italiana, ISDE-Italia, ha sede nazionale ad Arezzo. Per ulteriori dettagli: www.isde.org; www.isde.it



Evidenze Scientifiche a confronto Nuovi Approcci Metodologici versus Sperimentazione Animale

Arezzo, 9 giugno 2023

Presso Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo Viale Giotto 134

Promosso da Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

In collaborazione con "Oltre la Sperimentazione Animale – OSA"

5 crediti ECM per Medici e Odontoiatri

Con iscrizione obbligatoria

Programma

09.30 Saluti:

L. Droandi, Presidente Ordine dei Medici Arezzo
R. Romizi, Coordinatore Commissione ECM Ordine dei Medici di Arezzo

Introduce e modera, M.C. Digiaco, Medico Chirurgo, Presidente OSA

10.00 Il modello animale alla luce delle nuove conoscenze: necessità di metodi scientifici human based

G. Tamino, Biologo, Comitato Scientifico ISDE Nazionale

10.30 Stato dell'arte della sperimentazione animale nella ricerca scientifica

F. Belpoggi, Emerita Direttrice Scientifica, Istituto di Ricerca Ramazzini

11.00 Possibilità concrete per applicare I metodi senza animali per la valutazione tossicologica delle sostanze

C. Rovida, Chimico, Tossicologo, CAAT Europe Germany

11.30 I Nuovi Approcci Metodologici: verso una ricerca biomedica scientificamente valida ed eticamente sostenibile.

M. Cassotta, Biologo Ambientale, Biotecnologo

12.00 Digitalizzazione ed organoidi cerebrali umani: biotecnologie innovative per le neuroscienze

G. Errico, Pediatra, Vicepresidente OSA

12.30 Metodi alternativi, loro accettazione e utilizzo: quali ostacoli rimangono da affrontare?

F. Pistollato, Biologa, Ricercatrice presso la Commissione Europea fino al Gennaio 2022

12.45 Oltre la sperimentazione animale con la ricerca epidemiologica

V. Gennaro, Oncologo, Epidemiologo

13.00 Buffet

13.45 Confronto/dibattito

tra docenti e discenti guidato da un conduttore
Conduttore: Digiaco M.C

Docenti: Tamino G., Belpoggi F., Rovida C., Cassotta M., Errico G., Pistollato F. Gennaro V.

15.45 Questionari ECM

16.00 Fine dei lavori

Il modello animale alla luce delle nuove conoscenze: necessità di metodi scientifici human based

The animal model in light of new knowledge: the need for scientific human-based research methods

GIANNI TAMINO

Biologo, già docente presso l'Università di Padova

Per corrispondenza:
gtamin@tin.it

Riassunto

L'utilizzo di modelli animali per conoscere la fisiologia o la tossicologia a livello umano o per studiare farmaci e terapie da utilizzare sull'uomo risale a molto tempo fa, ma si è sviluppato soprattutto nell'ottocento. Da allora la ricerca è cambiata e sono diventati sempre più evidenti i limiti del modello animale per ottenere dati estrapolabili all'uomo.

Oggi è necessario cambiare paradigma ed utilizzare metodi di ricerca veramente scientifici human based.

Parole chiave: sperimentazione animale, metodo scientifico, tossicologia, ricerca human based

Abstract

The use of animal models to learn about human physiology or toxicology or to study drugs and therapies for use on humans dates back a long time, but it developed mainly in the nineteenth century. Since then, the research have changed and the limits of the animal model for obtaining data that can be extrapolated to humans have become increasingly evident.

Today it is necessary to change the paradigm and use truly scientific human based research methods.

Keywords: animal testing, scientific method, toxicology, human based research

Introduzione

E' da oltre un secolo che si discute sull'opportunità e sulla validità della sperimentazione sugli animali, soprattutto da quando vennero messi in discussione i metodi con cui realizzava la vivisezione Claude Bernard, metodi criticati in primo luogo da familiari e da alcuni suoi collaboratori.

Il problema riguarda due distinti aspetti: quello etico e quello scientifico. Non è mia intenzione trattare in questo articolo l'aspetto della liceità morale della pratica della vivisezione, non perché trascurabile, ma perché intendo rivolgere la mia attenzione agli aspetti scientifici o meglio al metodo scientifico alla base della sperimentazione animale; con una considerazione, però: se la sperimentazione animale è inattendibile, allora è anche eticamente inaccettabile, perché in tal caso il sacrificio di animali non avrebbe alcuna giustificazione.

La sperimentazione animale trae origine da una visione meccanicista e riduzionista della natura, che assimila uomini ed animali a macchine, di cui si pensa di poter conoscere il funzionamento attraverso una relazione meccanica tra le parti. In quest'ottica, l'animale-macchina diviene un modello per l'uomo-macchina. Ma ogni biologo sa che gli animali sono, come tutti gli organismi viventi, sistemi complessi e non macchine: nei sistemi complessi le proprietà emergono dalla relazione tra le parti e non sono solo il risultato di una semplice somma di proprietà.

Pertanto animali diversi possono presentare alcune caratteristiche anatomiche e fisiologiche simili o uguali, ma molte altre in parte o del tutto diverse. La corrispondenza tra risultati sull'animale e sull'uomo è dunque aleatoria. Qualunque dato ottenuto su un animale può risultare identico, simile o completamente diverso a livello umano e, anche se "a posteriori" verificiamo una certa percentuale di coincidenza dei dati, tuttavia "a priori" non sapremo se un farmaco o una sostanza saranno utili, innocui o tossici per l'uomo. E' dunque l'uomo, su cui comunque è obbligatorio provare qualunque farmaco o terapia, la vera "cavia", e la prova sull'animale è

solo l'alibi per rendere accettabile una sperimentazione sull'uomo, spesso eticamente discutibile.

A conferma di queste affermazioni vale la pena di prendere in esame un elenco ormai storico, anche se limitato e parziale, di errori e non corrispondenze non solo tra animali e uomo, ma anzitutto tra animali diversi. Per verificare l'azione tossica di sostanze naturali e farmaci si è utilizzata la cosiddetta "DL 50", cioè la "Dose Letale per il 50% degli animali impiegati", che consiste nel somministrare a forza la sostanza a un gruppo di animali, sino alla morte della metà di tale gruppo. Se consideriamo ad esempio la digitossina (farmaco per l'insufficienza cardiaca, estratto dalla digitale), questa sostanza presenta nei ratti una "DL50" 670 volte superiore rispetto ai gatti: come possiamo sapere quale valore possa avere un significato per l'uomo?

Analogamente la diossina che è altamente tossica per gli esseri umani, lo è anche per il porcellino d'India, ma la tossicità del composto per il criceto risulta alcune migliaia di volte inferiore¹. La DL50 quindi permette di dimostrare tutto e il contrario di tutto: basta scegliere la specie giusta. Anche il glicole etilenico, usato nei liquidi antigelo, ma anche in alcuni farmaci e cosmetici, risulta più tossico nell'uomo che in altre specie animali: la dose letale per l'uomo ha un valore di 1,4; per ratto, cavia e topo varia da 5,5 a 14. E' quindi chiaro che la conoscenza della dose letale di una sostanza per vari animali, non è predittiva per la tossicità della stessa sostanza su un altro animale, uomo compreso, come avevano già affermato Zbinden e Flury-Roversi².

Animali anche molto simili possiedono piccole differenze genetiche che producono enzimi, leggermente diversi, ma tali differenze sono sufficienti a modificare le condizioni chimico-fisiche alle quali tali enzimi esplicano la loro azione. Inoltre i processi metabolici sono ben diversi tra specie e specie e ad esempio diversa è la detossificazione a disposizione, cioè la modalità per eliminare, dopo averla modificata una sostanza tossica, farmaci compresi. Così la digitossina ha una vita media nel plasma di 18 ore nel ratto, ma di 216 nell'uomo; una cosa analoga si verifica con il fenilbutazone (72 ore nell'uomo e 6 nel ratto), ma in questo caso, si badi bene, un primate come l'uomo, una scimmia del genere Rhesus, ha un tempo di metabolizzazione simile a quello del ratto, cioè 8 ore³. Le diverse vie metaboliche che caratterizzano i diversi animali dipendono da adattamenti evolutivi alle diverse condizioni di vita.

Un'altra considerazione da fare riguarda la regolazione dell'espressione genetica e le modifiche di natura epigenetica (cioè modifiche che non alterano la sequenza del DNA): la scoperta che l'informazione contenuta nel DNA possa subire modificazioni post-trascrizionali ha minato la certezza della corrispondenza univoca e incontrovertibile tra DNA e proteina (dogma centrale). L'espressione genica non è soltanto regolata quantitativamente, ma lo è anche qualitativamente, attraverso ad esempio a) segnali interni o esterni che regolano quale parte di un cromosoma possa essere trascritta, b) lo *splicing* alternativo (cioè il processo che consente di ottenere molecole di mRNA maturo differenti, par-

tendo dallo stesso trascritto primario), c) la 'lettura del gene' che può iniziare e finire in punti diversi del DNA, d) combinazioni diverse delle tante catene polipeptidiche che possono essere sintetizzate sulla base della informazione contenuta nel DNA, e) l'unione o meno delle catene con altre molecole spesso piccole che modificano la funzione ecc. Pertanto i nostri circa 2300 geni sono in grado di generare centinaia di migliaia di proteine diverse che vengono formate su segnali e modificazioni epigenetiche, che non hanno a che fare con la sequenza del DNA. Quindi in specie diverse anche la stessa sequenza genica può dare risultati diversi.

■ La critica alla sperimentazione animale nel tempo

Come già visto, la critica scientifica alla sperimentazione animale si è sviluppata durante tutto il secolo scorso, ma è divenuta particolarmente rilevante negli ultimi decenni.

Molte delle considerazioni riportate in precedenza hanno trovato spazio, già vari anni fa, in un articolo della rivista 'Scientific American', pubblicato in Italia da 'Le Scienze' (Aprile 1997). Scrivono, infatti, N. D. Barnard e S. R. Kaufman⁴: *"Gli animali vengono prevalentemente utilizzati in laboratorio come 'modelli': mediante manipolazione genetica, interventi chirurgici o iniezione di sostanze estranee, i ricercatori producono in essi patologie che costituiscono un modello delle condizioni umane. Questo paradigma della ricerca è però irto di difficoltà. Le pressioni evolutive hanno prodotto sottili, ma significative, differenze tra le specie. Ogni specie ha molteplici sistemi di organi che hanno interazioni complesse. Uno stimolo applicato a un particolare sistema di organi perturba l'insieme delle funzioni organiche secondo modalità spesso imprevedibili. Questa incertezza mina gravemente la possibilità di estrapolare i dati ottenuti con un animale ad altre specie animali, uomo compreso ...*

I 'modelli' animali sono, nel migliore dei casi, una buona imitazione delle condizioni umane, ma nessuna teoria può essere approvata o respinta sulla base di un'analogia... E, utilizzando differenti tipi di animali in differenti protocolli, gli sperimentatori possono trovare prove a sostegno di qualunque teoria. Per esempio, si sono utilizzati esperimenti sugli animali sia per provare sia per negare il ruolo cancerogeno del fumo."

In effetti utilizzando ceppi murini diversi si possono ottenere risultati contraddittori, data la diversa suscettibilità ai tumori dei diversi ceppi, per cui utilizzando ceppi ad alto sviluppo di tumori spontanei si può mascherare l'azione cancerogena di alcune sostanze⁵. Ad esempio il ceppo B6C3F1, particolarmente incline allo sviluppo di tumori, è usato spesso per la valutazione del potenziale cancerogeno, ma ha un'alta incidenza (fino al 58%) di tumori spontanei al fegato⁶.

Anche tra topi e ratti, molto più simili tra loro di quanto lo siano all'uomo, vi sono forti diversità; infatti il 46% dei prodotti chimici cancerogeni per i ratti non lo sono per i topi⁷.

Anche per quanto riguarda i farmaci, la non preditti-

vità di dati ottenuti su animali è ben nota da tempo al mondo scientifico. Si pensi, ad esempio all'ischemia cerebrale: David Wiebers e collaboratori della "Mayo Clinic"⁸, descrissero nel 1990 uno studio in cui si dimostrava che 25 composti in grado di ridurre i danni di tale malattia in vari roditori, gatti e altri animali non risultavano efficaci sull'uomo.

Più recentemente, nel 2004, alcuni scienziati del gruppo di Pandora Pound hanno scritto sul *British Medical Journal* (BMJ)⁹: "E' opinione diffusa, sia tra il pubblico che in ambiente medico, che la ricerca sugli animali contribuisca a curare le malattie nell'uomo, tuttavia, tale ipotesi non è suffragata da sufficienti prove Prove non sostanziali e affermazioni infondate sono spesso addotte come giustificazione della ricerca sugli animali, come quando si dichiara che la sua necessità "è ovvia", o che "la sperimentazione sugli animali è un valido metodo di ricerca che si è dimostrato tale negli anni". Simili asserzioni sono inadeguate come prove in un ambito di ricerca tanto controverso".

La stessa Pandora Pound è tornata sull'argomento 10 anni dopo, sempre sul BMJ¹⁰, affermando che, nonostante la cultura della ricerca stia cambiando e la ricerca sugli animali non sia più immune da sfide o critiche come una volta, si continua a fare studi sugli animali con risultati inaffidabili, dato che: "in pratica può essere difficile ottenere un cambiamento perché le parti interessate (governi, finanziatori, università, industrie di ricerca e ricercatori) possono tutti avere interessi, non di rado finanziari, a continuare a fare le cose come sono sempre state fatte".

A conferma di ciò, in Italia sono quasi 600 mila gli animali usati in laboratorio, oltre 12 milioni nell'Unione Europea, per testare farmaci, prodotti chimici, pesticidi, detersivi e non solo (dati forniti in base alla direttiva 2010/63/UE).

Un'importante critica alla sperimentazione sugli animali è venuta da uno studio sulle malattie infiammatorie realizzato nel 2013 dal gruppo dello *Stanford Genome Technology Center*¹¹. La ricerca, durata 10 anni, è iniziata studiando i globuli bianchi di centinaia di pazienti con gravi ustioni, traumi o sepsi, per vedere quali geni venivano usati dai globuli bianchi nel rispondere a questi segnali di pericolo. "I ricercatori hanno trovato informazioni interessanti e accumulato un grande numero di dati, rigorosamente raccolti, che dovrebbero contribuire a far progredire il settore", ha detto Ronald W. Davis, esperto di genomica presso la stessa Stanford University e co-autore del nuovo studio.

Il gruppo aveva cercato di pubblicare le sue scoperte in diversi giornali, ma l'obiezione era stata che i ricercatori non avevano dimostrato come i topi fornissero la stessa risposta genica.

"Erano così abituati a fare studi sui topi che per loro era quello il solo modo di convalidare le cose", ha detto Davis. "Questo ci ha fatto pensare: Lo stesso avviene nei topi, oppure no?" Il gruppo decise di indagare, aspettandosi di trovare alcune somiglianze. Ma quando i dati furono analizzati, non ve ne era alcuna. I fallimenti dei farmaci divennero chiari. Ad esempio, un gene poteva essere at-

tivato spesso nei topi, mentre il gene equivalente veniva soppresso negli esseri umani. Una sostanza che agiva nei topi disattivando un gene poteva avere una risposta letale nell'uomo". Un chiaro esempio dell'importanza delle differenze epigenetiche nell'espressione genica.

Poiché infiammazioni e sistema immunitario sono coinvolti in gran parte delle malattie, ciò fa crollare di riflesso anche la predittività dei modelli animali di tumori, allergie, infezioni, ecc.

■ Lo sviluppo di metodi sostitutivi: un cambiamento epocale alla nostra portata

Già oltre trent'anni fa l'Unione Europea si è posta il problema della sostituzione dei metodi che impiegano animali, per rispondere sia a richieste provenienti dalla società civile che dal mondo scientifico, con particolare riguardo all'abolizione di test su animali nel campo della cosmetica. Così nel 1991 la Commissione europea ha istituito l'ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods) per trovare alternative all'impiego degli animali a fini sperimentali o ad altri scopi scientifici. L'ECVAM ha coordinato a livello europeo la valutazione di sostanze chimiche e prodotti di vario genere, tra cui farmaci, vaccini, dispositivi medici, cosmetici, prodotti per usi domestici e prodotti agricoli, ecc. A partire dal 2011 le attività dell'ECVAM sono state trasferite all'EURL ECVAM (European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing).

Ma il più importante documento a favore di metodi alternativi (o meglio sostitutivi) alla sperimentazione animale è arrivato dall'US National Research Council, che, nel 2007, ha pubblicato *Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy*, in cui viene annunciata una rivoluzione nella valutazione di tossicità: "questa si allontanerà dal modello animale - inaffidabile e non predittivo per l'uomo - per fare ricorso al potenziale di una ricerca assai più moderna. Tale cambiamento viene definito un "cambiamento epocale [...] di quelli che danno un nuovo corso alla storia della scienza, come è avvenuto con la scoperta della penicillina, della doppia elica del DNA, del primo computer ..."¹².

Come ha dichiarato Herman Koeter, già direttore dell'EFSA (Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare) nel comunicato stampa di chiusura del "7° Congresso Mondiale sulla Sperimentazione Animale e i Metodi Alternativi" (Roma, 2009), cui hanno partecipato centinaia di scienziati da tutto il mondo, "Le nuove tecnologie sono capaci di raccogliere una quantità mai raggiunta prima di informazioni sui possibili effetti avversi recati da una sostanza ai sistemi biologici. Sono anche in grado di generare una quantità di conoscenza di gran lunga maggiore di quella che fino ad oggi abbiamo saputo individuare e capire. Esse ci faranno considerare, in un futuro assai vicino, l'uso degli animali a fini sperimentali estremamente obsoleto".

Successivamente Thomas Hartung, farmacologo dell'Università di Costanza, in un articolo, pubblicato nel 2009 su *Nature*¹³, affermava: "Solo un radicale rinnovamento della sperimentazione tossicologica ci consentirà

di affrontare le prossime sfide per la tutela della salute e dell'ambiente.”

Hartung in questo articolo mette sotto accusa la capacità predittiva dei test effettuati su animali, affermando che la stessa sostanza chimica ha una corrispondenza tra animali diversi tra il 53 e il 60 per cento: ma ciò significa che otterremmo un risultato simile anche lanciando una moneta.

D'altra parte, considerando che, come ricorda l'Agenzia Europea per l'ambiente, le sostanze chimiche esistenti sono oltre centomila, anche se i dati di tossicità ottenuti sugli animali fornissero una leggera corrispondenza con quelli umani, utilizzando tutti i laboratori del mondo che fanno test sugli animali, servirebbero secoli per conoscere gli effetti di ogni singola sostanza, ma ignorando l'effetto cocktail.

■ Una nuova tossicologia basata sulla tecnologia avanzata

Nel corso degli ultimi anni il programma “*Toxicity Testing in the 21st Century*” ha avuto ulteriori sviluppi, come la ricerca computazionale di Tox21, che raggruppa le risorse federali e le competenze dell'EPA, del *National Institutes of Environmental Health Sciences* (Programma Tossicologico Nazionale), del *National Institutes of Health e della Food and Drug Administration*, per utilizzare la tecnologia robotica per lo screening di migliaia di sostanze chimiche. La creazione di nuovi metodi per studiare la tossicità, può migliorare la valutazione delle sostanze chimiche immesse nell'ambiente e lo sviluppo di nuovi farmaci.

Come si legge nel sito del *National Institutes of Health*, la maggior parte delle persone sono esposte a molte sostanze chimiche, nel corso della loro vita, attraverso varie fonti, tra cui cibo, prodotti per la pulizia e medicine. In alcuni casi, queste sostanze possono essere tossiche: oltre il 30 per cento dei farmaci dimostratisi promettenti hanno fallito nel corso degli studi clinici sull'uomo, perché sono risultati tossici, nonostante promettenti studi preclinici in modelli animali.

In uno studio del 2011, pubblicato su *Scientific American*¹⁴, viene illustrato un metodo robotizzato, che non usa animali, è veloce, affidabile e decisamente meno costoso. L'articolo, intitolato “Un robot permette test ad alta velocità delle sostanze chimiche”, spiega che delle oltre 80.000 sostanze chimiche utilizzate negli USA, solo 300 circa sono state sottoposte finora a test di tossicità, e solo 5 sono state vietate o sono state in qualche modo limitate nell'uso. L'apparecchiatura descritta è formata da lastre in plastica su cui si trovano 1536 minuscoli fori in cui il robot lascia cadere quantità variabili delle diverse sostanze chimiche, che vanno a reagire con cellule umane e proteine umane. In pratica, su ogni lastra si fanno 1536 sperimentazioni contemporaneamente, testando vari composti a varie concentrazioni e miscele di composti diversi.

Come pubblicato a marzo del 2015 nel sito nel *National Institutes of Health*¹⁵, i ricercatori hanno testato in breve tempo 179 sostanze chimiche, utilizzando cellule pro-

venienti da più di mille persone diverse, per studiare la vasta gamma di sensibilità umana alle diverse sostanze.

■ Come sostituire i test sugli animali per garantire la salute umana

Come è solito ricordare il già citato prof. Thomas Hartung, l'uomo non è un ratto di 70 Kg, e quindi l'unico modello dell'uomo è l'uomo stesso. Quindi il principio scientifico fondamentale dei metodi sostitutivi è quello di utilizzare dati ottenuti su sistemi riferibili alla specie umana (*human based*), come cellule, tessuti, organi, processi metabolici, ecc., valutando eventualmente i risultati all'interno di sistemi computerizzati che simulino il comportamento dell'organismo umano in toto, (come ad esempio il progetto *Virtual Physiological Human – VPH*). Secondo Sarah Adler e coll.¹⁶, particolarmente interessante è la possibilità di utilizzare cellule staminali embrionali umane, considerate dagli autori “*il metodo più promettente per valutare la tossicità in vitro*”.

In questa direzione vanno anche nuovi metodi, quali le nuove colture in vitro in tre dimensioni, che riproducono l'ambiente umano “in vivo”; le colture integrate multiorgano, in cui più organi, fisicamente separati, sono interconnessi dalla circolazione sistemica; i bioreattori multicompartimentali, che permettono di simulare le interazioni tra organi dell'organismo intero e la reazione a farmaci e sostanze, gli “*organs on chip*”, che sfruttano una nuova tecnologia, la microfluidica, per simulare il funzionamento degli organi, ma anche i virtual organs, gli organi bioartificiali, ed altro ancora.

Come spiegano Anna Loewa, James J. Feng e Sarah Hedtrich¹⁷, la ricerca biomedica sta subendo un cambio di paradigma a causa dei notoriamente alti tassi di fallimento dell'attuale processo di sviluppo dei farmaci. I principali fattori di questa transizione sono i limiti dei modelli animali, che soffrono di differenze interspecifiche e di scarsa previsione delle condizioni fisiologiche e patologiche umane. Per colmare questa lacuna, sono in fase di sviluppo modelli di malattie umane bioingegnerizzate; nuovi studi preclinici e clinici possono beneficiare di questi modelli, concentrandosi su organoidi, modelli di tessuti bioingegnerizzati e organi *on chip*.

Negli ultimi anni sono stati predisposti, tra gli altri, organoidi di reni, anche vascolarizzati, mini placente, organoidi di parti del cervello e così via. Queste tecniche possono dunque essere impiegate per la ricerca tossicologica e di nuovi farmaci, nello studio dei tumori e di loro terapie, ma anche di malattie virali come il Covid e di specifici vaccini, oppure di malattie neurodegenerative come il Parkinson o della biologia e delle patologie dello sviluppo, per citare solo alcuni filoni di ricerca possibili.

■ Conclusioni

Attualmente, secondo l'ECVAM, sono disponibili molte centinaia di metodi senza animali, di cui molti già validati¹⁸, tuttavia questi metodi sono raramente utilizzati e di solito, anche se meno efficaci, vengono preferiti i test sugli animali.

A questo proposito è utile ricordare il test di pirogenicità, basato sull'utilizzo di sangue umano intero, descritto per la prima volta da Thomas Hartung nel 1995 e già in commercio, oltre che accettato da enti regolatori europei ed americani, fondamentale per lo studio, tra l'altro, dei vaccini, che permetterebbe di risparmiare ogni anno nel mondo la vita di 400.000 conigli. Questo test, che evita i limiti di quello che utilizza animali, non è praticamente utilizzato, mentre l'impiego di conigli per test di pirogenicità è aumentato.

Come si può spiegare questa situazione? Anzitutto la mancanza di conoscenza da parte di molti ricercatori dei nuovi metodi e l'abitudine a continuare con la vecchia strada: "si è sempre fatto così". Tuttavia anche altre possono essere le cause, ad esempio molte riviste per pubblicare le ricerche pretendono dati ottenuti sugli animali oppure sono i finanziatori della ricerca che pongono tali condizioni. In altri casi, come per l'approvazione di nuovi farmaci o di nuove terapie, sono spesso le norme ad imporre l'uso di animali.

Per queste ragioni è di grande rilievo quanto avvenuto recentemente negli Stati Uniti: alla fine di dicembre del 2022 è stata approvata una legge, chiamata "FDA Modernization. Act 2.0", che elimina l'obbligo di testare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci sugli animali, prima di effettuare test sugli esseri umani. In pratica la *Food and Drug Administration*, l'agenzia federale statunitense che si occupa di regolamentare i prodotti alimentari e farmaceutici, potrà approvare farmaci testati con metodi alternativi alla sperimentazione animale: i test sugli animali non sono dunque più obbligatori, anche se non sono stati proibiti.

E' fondamentale, però, che anche in Europa si arrivi allo stesso risultato ed in questo senso va la risoluzione approvata il 15 settembre 2021 dal Parlamento Europeo che invita la Commissione Europea a realizzare un piano di azione per superare fattivamente la sperimentazione animale, come richiesto da molti ricercatori e da milioni di cittadini europei (si veda l'iniziativa "Stop Vivisection" che ha ottenuto oltre un milione di firme). Ma finora la Commissione Europea non ha mai dato seguito a queste richieste e sollecitazioni.

Rimane dunque ancora necessario che il mondo della ricerca e la pubblica opinione continuino a chiedere con insistenza un cambio di paradigma, per garantire la salute dei cittadini, passando dagli obsoleti test sugli animali a metodi *human based*. A tale proposito servono fondi adeguati per la ricerca senza animali e iniziative, anche a livello internazionale, per favorire la validazione e l'obbligatorietà, quando disponibili, di metodi scientifici *human based* validati.

Bibliografia

1. Tettamanti M. *Chimica e Ambiente*, ed. Cosmopolis. 2003.
2. Zbinden G and Flury-Roversi M. Significance of the LD50-test for the toxicological evaluation of chemical substances. *Arch Toxicol*, 1981; 47:77-99
3. Levine R. *Pharmacology: drug actions and reactions*. Little Brown and Co. 1978.
4. Barnard ND e Kaufman SR. Dispendiosa e inattendibile. *Le Scienze* 1997; 344: 82-4.

5. Knight A, Bailey J and Balcombe J. *Animal Carcinogenicity Studies: 2. Obstacles to Extrapolation of Data to Humans*. *Alternatives to Laboratory Animals* 2006; 34:29-38 (<https://doi.org/10.1177/026119290603400118>).
6. Meijers JM, Swaen GM and Bloemen LJ. The predictive value of animal data in human cancer risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1997; 25: 94-102.
7. Di Carlo FJ. Carcinogenesis bioassay data: correlation by species and sex. *Drug Met. Rev.* 1984; 15: 409- 13.
8. Wiebers DO, Adams HP Jr, Whisnant JP. Animal models of stroke: Are they relevant to human disease? Editorial. *Stroke* 1990; 21:1-3.
9. Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, Bracken MB, Roberts I (Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group). Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ* 2004; 328:514-7
10. Pound P, Bracken MB. Is animal research sufficiently evidence based to be a cornerstone of biomedical research? *BMJ* 2014; 348:g3387.
11. Seok J, Warren S, Cuenca A, Mindrinos M, Baker H, Xu W, et al. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci* 2013;110:350712.
12. National Research Council. *Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy*. Washington, DC: The National Academies Press. 2007 (<https://doi.org/10.17226/11970>).
13. Hartung T. Toxicology for the twenty-first century. *Nature* 2009; 460: 208-12.
14. Biello D. Robot Allows High-Speed Testing of Chemicals. *Scientific American* 2011, (<http://www.scientificamerican.com/article.cfm?id=robot-allows-high-speed-chemical-testing>).
15. <http://www.ncats.nih.gov/pubs/features/chem-tox> .
16. Adler S, Pellizzer C, Hareng L, Hartung T, Bremer S. First steps in establishing a developmental toxicity test method based on human embryonic stem cells. *Toxicology in vitro* 2008; 22: 200-11.
17. Loewa A, Feng JJ and Hedtrich S. Human disease models in drug development - *Nature Reviews Bioengineering* 2023; 1:545-59 (<https://doi.org/10.1038/s44222-023-00063-3>).
18. EURL ECVAM STATUS REPORT, 2020. *Non-animal Methods in Science and Regulation* . (<https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC123531/jrc123531online.pdf>).

Nuovo approccio sperimentale per gli studi in vivo sugli effetti cancerogeni e di interferenza endocrina per agenti chimici e fisici diffusi nell'ambiente.

New approach for experimental in vivo studies on the cancerogenic and endocrine disruptive effects of environmental chemical and physical agents.

Riassunto

Sono passati quasi 50 anni da quando gli studi a lungo termine sui roditori sono stati riconosciuti come parametro di riferimento per valutare gli effetti tossici cronici delle diverse sostanze chimiche, in particolare per la loro capacità di indurre tumori. Dopo tanto tempo, sia l'Agenzia Europea per la sicurezza degli Alimenti (EFSA) che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) hanno affermato che, a livello internazionale, le attuali linee guida metodologiche per testare la sicurezza dei composti chimici o agenti fisici non sono adeguate. Questo perché quando le linee guida furono stabilite e prodotte, gli agenti tossici erano presenti in prevalenza nei luoghi di lavoro, con esposizioni in ambienti circoscritti e ad alte dosi, iniziando dall'età adulta. Oggi non è più così. Infatti, le sostanze tossiche sono uscite dalle fabbriche attraverso i prodotti di consumo, con stoccaggio e trattamento dei prodotti di lavorazione spesso inadeguati, e quindi con l'accumulo di scorie nell'ambiente; cioè, nella pratica, una politica di salute ambientale non all'altezza della pressione della crescita industriale. Oggi possiamo parlare di tossicità diffusa nell'ambiente generale, aria, acqua, suolo. Le dosi sono generalmente basse, tranne in caso di incidenti, ma riguardano l'esposizione di tutta la popolazione della terra; inoltre, l'esposizione simultanea a molteplici agenti chimici e fisici in miscela fra di loro non è stata ancora studiata adeguatamente.

Le linee guida attuali, in generale, non comprendono alcuni test necessari per valutare effetti avversi correlati all'esposizione in età precoce (prenatale, neonatale, infantile) che si manifestano solo più tardi nel corso della vita. Questo è particolarmente vero per sostanze chimiche complesse come ad esempio i pesticidi.

Sulla base della lunga esperienza presso i laboratori dell'Istituto Ramazzini, abbiamo proposto già nel 2017 un progetto di studio integrato basato sulle linee guida esistenti, modificate per creare un modello il più possibile uomo-equivalente. Il disegno sperimentale proposto (Ramazzini Institute Design: RID) include gli obiettivi (end-point) prioritari delle linee guida OCSE e NTP per studiare cancerogenicità, tossicità cronica e tossicità per lo sviluppo e la riproduzione (studio dell'interferenza endocrina). Gli end-point tossicologici e le specifiche linee guida vengono integrati in un unico protocollo, così da ottimizzare l'uso degli animali in conformità con le 3R (sostituzione, riduzione e perfezionamento); allo stesso tempo, includendo le esposizioni prenatali, neonatali (compreso il periodo dell'allattamento) e valutando diversi parametri nel corso della vita, il RID possiede il potenziale di fornire dati sufficienti su più finestre di suscettibilità (Windows of susceptibility = WOS) per ogni end-point specifico, favorendo la valutazione del rischio e i processi decisionali in materia di salute pubblica. Il RID permette quindi, con la stessa coorte generazionale di ratti usati per la valutazione dei risultati a lungo termine, di monitorare attraverso gruppi satelliti paralleli biomarcatori ed altri parametri relativi a risposte specifiche, comprese le alterazioni metaboliche, neurologiche e i disturbi endocrini.

Parole chiave: sperimentazione animale, ratto, linee guida, benessere animale

Abstract

It has been almost 50 years since long-term studies in rodents have been recognised as a benchmark for assessing the chronic toxic effects of different chemicals, in particular their ability to induce

FIORELLA BELPOGGI

Direttrice Scientifica Emerita dell'Istituto Ramazzini

Per corrispondenza:
belpoggif@ramazzini.it

cancer. After a so long time, both the European Food Safety Agency (EFSA) and the World Health Organisation (WHO) have affirmed that, internationally, the current methodological guidelines for testing the safety of chemical compounds or physical agents are not adequate. This is because when the guidelines were evaluated and produced the toxic agents were present mainly in the workplace, with exposure in confined environments and at high doses, starting from adulthood. This is no longer the case. In fact, toxic substances have come out of factories through consumer products, with inadequate processing for storage and treatment, and therefore with the accumulation of slag in the environment, that is, in practice, an environmental health policy not up to the pressure of industrial growth. Today we can talk about widespread toxicity in the general environment, air, water, soil. Doses are generally low, except in the case of accidents, but involve exposure of the entire population of the earth. Furthermore, the effects of the exposure to low doses of multiple chemical in mixtures are not yet adequately explored.

Current guidelines, in general, do not include some tests necessary to assess adverse effects related to exposure at an early age (prenatal, neonatal, infancy) that occur only later in life. This is particularly true of complex chemicals such as pesticides.

Based on our experience at the laboratories of the Ramazzini Institute, we proposed already in 2017 an integrated study project based on the existing guidelines. The proposed experimental design (Ramazzini Institute Design: RID) includes the objectives of the OECD and NTP guidelines to study carcinogenicity, chronic toxicity and developmental and reproductive toxicity (endocrine interference study). With the integration of a complete set of toxicological end-points in a single protocol, the use of animals is optimized in accordance with 3R (replacement, reduction and refinement); at the same time, including prenatal, neonatal exposures (lactation period) and by evaluating different parameters throughout life, the integrated experimental design has the potential to provide sufficient data on multiple windows of susceptibility (WOS) for each specific test, promoting good risk assessment and public health decision-making. The integrated RID allows, with the same generation cohort of rats used for the evaluation of long-term results, to monitor biomarkers and other parameters related to specific responses in parallel satellite groups, including metabolic changes, neurological and endocrine disorders.

Keywords: *Animal experiments, rat, guidelines, animal welfare*

■ Introduzione

Circa 140.000 sostanze sintetiche sono state prodotte e utilizzate sia singolarmente che come miscele, con un intenso sviluppo dopo la Seconda guerra mondiale¹. Per millenni l'uomo aveva commercializzato composti chimici naturali, valutandone la sicurezza direttamente in maniera empirica sul consumatore. I primi test biologici per identificare le sostanze chimiche che potrebbero

rappresentare un pericolo in termini di cancerogenesi per gli esseri umani sono stati sviluppati circa 100 anni fa. La rivoluzione della cancerogenesi chimica iniziò quando fu dimostrato che il catrame di carbone applicato alle orecchie dei conigli causava carcinomi cutanei². Il vero impulso per la sperimentazione di sostanze chimiche è avvenuto con l'approvazione della legislazione, prima negli Stati Uniti nel 1976 e poi in diversi Stati membri dell'Unione europea, che imponeva la valutazione delle sostanze chimiche industriali, in particolare quelle presenti sul posto di lavoro e diffuse nei prodotti di consumo. Si è avuto così uno sforzo multinazionale per armonizzare i test attraverso il programma ambientale dell'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE). Negli ultimi 40 anni sono state così sviluppate diverse linee guida nell'ambito dell'OCSE³⁻¹³. I saggi sperimentali sui roditori sono stati descritti nell'OCSE Test Guideline (TG) 453¹⁴ e nell'U.S. National Toxicology Program¹⁵, con note specifiche per la progettazione e l'esecuzione di studi per valutare negli animali da laboratorio il potenziale tossico e cancerogeno di sostanze chimiche, agenti biologici e fisici. Tenendo conto che un ratto/topo mediamente ha una vita di circa 3 anni, paragonabili a circa 90 anni nell'uomo) e che la cancerogenesi è un processo complesso che si svolge in più fasi¹⁶⁻¹⁸ e con una lunga, anche lunghissima latenza, come nel caso dell'amianto, risulta abbastanza inadeguato un disegno sperimentale per la cancerogenesi della durata di 2 anni, pretendendo che possa fornire tutti i dati complessi necessari per l'identificazione del rischio di cancro, per gestirne i risultati e in seguito attivare tutte le decisioni normative che ne derivano. Le attuali linee guida dell'OCSE non sono state pianificate per monitorare i pericoli di esposizioni in individui particolarmente sensibili come bambini, immunodepressi, anziani. Solo il protocollo NTP di 2 anni per gli studi di cancerogenicità può includere l'esposizione prenatale, sulla base di modelli di esposizione che si verificano abitualmente nell'uomo¹⁹.

I metodi utilizzati nei test di tossicità tradizionali applicati in passato non sono riusciti a mettere in evidenza molti degli effetti endocrini avversi per alcune sostanze chimiche, in particolare gli effetti specifici per i diversi stadi di sviluppo²⁰⁻²⁷, come è ad esempio accaduto per il bisfenolo A²⁸⁻³⁰. Facendo seguito a queste considerazioni, sia l'OCSE che il NTP hanno introdotto nuove linee guida per la tossicità riproduttiva e dello sviluppo con end-point più adatti a valutare come i diversi agenti influenzano lo stato riproduttivo ed endocrino degli animali^{31,32}.

Nella tabella 1 sono riassunti i piani di studio e gli end-point compresi nelle attuali linee guida, confrontati con il nostro protocollo integrato sulla cancerogenicità e tossicità cronica e sulla tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

Durante l'arco della vita degli animali, per soddisfare la necessità di considerare eventuali effetti multipli (ad esempio, lesioni neoplastiche e non neoplastiche) cor-

relati all'esposizione e per ridurre il numero complessivo di animali necessari per valutare i diversi end-point, le linee guida tradizionali per la cancerogenesi sono state integrate con le più recenti proposte dell'OCSE e del NTP per studiare la tossicità riproduttiva e lo sviluppo. Questo nuovo piano sperimentale integrato mira a massimizzare il monitoraggio dei diversi end-point in ciascun animale, riducendo così il numero complessivo di animali generati e utilizzati, in conformità con le 3R (sostituzione, riduzione e perfezionamento)³³.

Per una chiara comprensione di questo protocollo, si dovrebbe considerare che 16 settimane di età nei ratti corrispondono approssimativamente a 10 anni nell'uomo³⁴. Nella nostra proposta, gli animali appartenenti al braccio di studio tossicità cronica-cancerogenicità sono osservati fino a 130 settimane di età (corrispondente a circa 75-80 anni di età negli esseri umani) e l'esposizione inizia durante la vita fetale (12° giorno di gravidanza); va considerato che le linee guida dell'OCSE stabiliscono che gli animali iniziano l'esposizione in età adulta e dovrebbero essere abbattuti ed esaminati dopo 104 settimane di trattamento, corrispondenti a circa 60-65 anni di età nell'uomo³⁵. Va inoltre considerato che l'80% dei tumori insorge, sia nel ratto che negli esseri umani, dopo questa età e che quindi il potenziale cancerogeno di una sostanza nelle condizioni indicate dalle linee guida OCSE non viene esplorato completamente, anzi viene ignorato il periodo di vita di incidenza maggiore in cui predisposizione genetica, età ed esposizione a sostanze tossiche trovano la loro concomitante espressione con lo sviluppo del cancro.

Il progetto sperimentale integrato qui proposto e al quale si fa riferimento, è rappresentato in **Figura 1**. Maggiori dettagli su ogni sezione specifica del protocollo sono disponibili nel Materiale Supplementare, del lavoro originale "Manservigi F, Babot Marquillas C, Buscaroli A, Huff J, Lauriola M, Mandrioli D, Manservigi M, Panzacchi S, Silbergeld EK, Belpoggi F. 2017. An integrated experimental design for the assessment of multiple toxicological end points in rat bioassays. *Environ Health Perspect* 125:289-295; <http://dx.doi.org/10.1289/EHP419>"³⁶.

■ Modello animale

Il ratto albino è stato utilizzato come modello animale privilegiato per l'identificazione e la valutazione dei rischi per la salute umana. Il ratto è stato ampiamente utilizzato per la ricerca in materia di fisiologia dello sviluppo e della riproduzione, di endocrinologia e di cancerogenesi; è stato caratterizzato in modo più approfondito in questi settori di ricerca rispetto ad altre specie³⁷⁻³⁹.

La nostra proposta di utilizzare ratti Sprague-Dawley (SD) si basa sull'evidenza che sono adeguatamente sensibili, hanno una lunga storia di utilizzo negli studi di ricerca, e sono raccomandati anche dall'OCSE e dal NTP; sono utilizzati da molte università e organizzazioni. I ratti SD sono inoltre conosciuti e accettati come un mo-

dello uomo-equivalente per il cancro.

■ Disegno sperimentale del protocollo RID

Il disegno dello studio è in gran parte basato su OCSE TG 453 (modificato solo per la durata dell'esperimento), OCSE TG 443, Linee guida NTP. Lo studio comprende le seguenti componenti:

Studio di cancerogenicità e tossicità cronica.

Gli animali sono trattati dalla vita fetale (fattrici, 12° giorno di gravidanza) fino a 104 settimane di età, quindi osservati (con o senza esposizione continua, a seconda della sostanza chimica) fino a 130 settimane di età (30 mesi). Sono inclusi i sacrifici intermedi per ottenere informazioni sulla progressione delle eventuali lesioni non neoplastiche o neoplastiche, oltre che informazioni meccanicistiche (ad esempio, espressione genica, biomarcatori sierici dell'infiammazione, proliferazione cellulare, ecc). Anche gli animali destinati alla valutazione intermedia sono esposti dalla vita fetale (madri, dodicesimo giorno di gravidanza) e fino a 26, 52, 78 e 104 settimane di età secondo le linee guida dell'OCSE.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

L'obiettivo è quello di studiare diverse finestre di suscettibilità (WOS) relative alla riproduzione e allo sviluppo e ad altri effetti non neoplastici. I possibili effetti avversi sono studiati nelle diverse WOS (prenatale, neonatale, prepuberale, puberale e adulto) oltre che in femmine nullipare e primipare, i diversi gruppi vengono confrontati tra loro e con i controlli e, per ogni dose, con il possibile effetto cancerogeno evidenziato a lungo termine.

Per il protocollo OCSE TG 453 (cancerogenicità e tossicità cronica) il numero minimo di animali contemplato è 480; per il TG 443 (riproduzione, sviluppo, neurotossicità, immunotossicità) dell'OCSE, il numero minimo di animali è 1.760; per lo studio di riproduzione e sviluppo NTP MOG, il numero è 3.200 animali. Eseguire questi studi separatamente, come è pratica corrente, richiede fino a 3.680 animali (**Tabella 1**).

Al fine di evitare effetti dovuti alla familiarità, nella nostra proposta i genitori di circa 10-15 settimane di età (maschi e femmine vergini ottenuti da un incrocio outbred, cioè evitando parenti), sono accoppiati in un numero adeguato così da ottenere un numero della progenie sufficiente per lo studio. L'obiettivo è infatti quello di generare un numero sufficiente di animali per poter disporre di non più di una sorella e di un fratello per ogni gruppo sperimentale, sia di controllo che esposto (due sorelle e due fratelli nel braccio di studio di cancerogenesi), annullando così l'evenienza di patologie familiari concentrate in uno stesso gruppo.

Studiando almeno tre gruppi di esposizione più il controllo, il numero per uno studio con protocollo integrato come quello proposto è di 1.720 animali (figura 1 e tabella 1). Il numero piuttosto elevato per gruppo sperimentale rispetto a quanto richiesto dalle linee guida offre una maggiore sensibilità del modello, una potenza

statistica sufficiente, e soprattutto consente di salvare animali che sarebbero stati sacrificati nel caso di una inutile ripetizione degli studi o per l'esecuzione di studi inadeguati per numero e poco informativi.

Per verificare e comprendere gli effetti in seconda generazione, la prole F2 generata da femmine primipare adulte F1 viene esaminata e sacrificata al PND 28.

In conformità con le 3R, è consigliabile evitare l'uso dell'eliminazione di cuccioli ritenuti non idonei per caratteristiche fuori dalla media, e di utilizzare invece tutti i cuccioli generati durante l'esperimento, evitando inutili sacrifici di animali. È nostra opinione che evitare l'abbattimento permetterebbe in generale anche una misura più rigorosa della mortalità degli animali, simulando in maniera più precisa uno scenario equivalente umano, con una maggiore variabilità genetica ed evitando possibili distorsioni di selezione (ad esempio selezionando solo animali sani con peso alla nascita più elevato).

Durante l'autopsia, i tessuti bersaglio congelati (incluso il sangue) e gli organi, insieme ai tessuti inclusi in paraffina, vengono conservati per studi istopatologici e di biologia molecolare, effetti di interferenza endocrina, neurotossicità, cambiamenti biochimici e bio-ematologici (metabolismo) e lesioni tossiche e preneoplastiche.

End-point aggiuntivi ed effetti avversi del composto studiato.

L'obiettivo del nostro progetto sperimentale integrato è di studiare tutti o la maggior parte dei possibili effetti sulla salute legati all'esposizione all'agente studiato e di ridurre al minimo l'utilizzo inutile di animali da esperimento. Il nostro disegno evita anche lo spreco di tempo quando vengano approntati studi sugli stessi parametri, ma in maniera sequenziale. I parametri valutati nei test tossicologici tradizionali sono il consumo di cibo e acqua, il monitoraggio delle dosi del composto studiato, la perdita e l'aumento di peso, la patologia clinica, la sopravvivenza e la mortalità, le variazioni del peso degli organi, le malattie preneoplastiche e neoplastiche con analisi istopatologiche. Tuttavia, molte sostanze chimiche esaminate hanno dimostrato di causare effetti complessi negli animali di laboratorio, che influenzano lo sviluppo degli organi e provocano cambiamenti funzionali e comportamentali³¹. Per valutare al meglio questi parametri fondamentali, abbiamo incluso nel protocollo integrato diversi end-point delle linee guida NTP MOG e OCSE TG 443 per studiare l'immunotossicità, la neurotossicità e la tossicità per lo sviluppo e la riproduzione. Va notato che questo protocollo è facilmente adattabile (ad esempio, possono essere aggiunti altri gruppi, oppure gruppi specifici possono essere modificati se studiati in precedenza); semplici modifiche sono fattibili per analizzare specifici end point o tessuti (ad esempio aneuploidia spermatica) che non siano descritti nel protocollo integrato.

■ Conclusioni

Il nostro progetto sperimentale permette di valutare una serie di effetti avversi di interesse su una popolazione relativamente ampia di animali (di potenza sufficiente), nati nello stesso periodo da genitori non parenti fra loro, randomizzati e studiati per eventuali effetti avversi dose correlati, evitando al massimo fattori esterni confondenti (identico trattamento per animali di controllo e trattati, valutazione dei risultati della biofase in cieco, randomizzazione, valutazione istopatologica in cieco da parte di un minimo di due valutatori, ecc). Tipicamente, per studiare tutti i parametri precedentemente menzionati (finestre di suscettibilità, fertilità, sviluppo, tossicità, cancerogenicità), vengono eseguiti circa 10-20 studi, utilizzando più animali, in laboratori diversi, con procedure diverse. Il nostro modello sperimentale e il disegno sperimentale proposto nell'insieme superano queste molteplici carenze e consentono di raccogliere maggiori informazioni su parametri tossici, meccanicistici e biologici, utilizzando un minor numero di animali complessivi in un esperimento ampio, ma unico. Infatti, nel nostro progetto sperimentale, i ratti della stessa generazione sono usati per studiare la tossicità cronica e la cancerogenicità, ma allo stesso tempo sono distribuiti negli esperimenti paralleli satellite per altri end-point, minimizzando le variabili fra i diversi bracci dell'indagine.

Il risparmio di animali è notevole. Il nostro protocollo sperimentale integrato richiede 1.720 animali. Con le linee guida OCSE e NTP per lo studio degli stessi parametri verrebbero utilizzati fino a 3680 animali. Si registra quindi una riduzione fino al 53% nell'uso di animali rispetto a test separati, risparmiando vite animali in conformità con le 3R (Tabella 1). Si può inoltre ottenere un'importante riduzione in termini di tempo, in quanto la realizzazione di un singolo esperimento integrato richiede un tempo più breve per la progettazione, l'approvazione, le prestazioni e l'analisi rispetto a fasi disgiunte di studio in esperimenti diversi non comparabili fra loro per le differenze del sistema biologico in sé (specie e ceppi diversi) nonché delle metodologie dei diversi laboratori. Tutto questo inoltre comporta un vantaggio da un punto di vista economico, in quanto verrebbero ridotti i costi e migliorerebbe la disponibilità di dati complessi e integrabili per la valutazione del rischio. Questo protocollo rappresenta quindi una concreta proposta per i ricercatori e soprattutto per gli scienziati coinvolti nel processo di regolamentazione. Poter raccogliere informazioni sufficienti e rapide su diversi effetti avversi in un protocollo unico costituisce un importante passo avanti per la protezione della salute pubblica⁴⁰.

Bibliografia

- 1) Landrigan P et al : The Lancet Commission on pollution and health. Lancet 2018; 391: 462-512. Published Online October 19, 2017.
- 2) Yamagiwa K, Ichikawa K. 1918. Experimental study of the pathogenesis of carcinoma. Cancer Res 3(1):1-29.
- 3) Hartung T, Rovida C. 2009. Chemical regulators have overreached.

- Nature 460:1080–1081.
- 4) Huff J. 1992. Design strategies, results and evaluations of long-term chemical carcinogenesis studies. *Scand J Work Environ Health* 18(suppl1):31–37.
 - 5) Maltoni C. 1976. Occupational carcinogenesis. Predictive value of carcinogenesis bioassays. *Ann N Y Acad Sci* 271:431–443.
 - 6) Haseman J, Melnick R, Tomatis L, Huff J. 2001. Carcinogenesis bioassays: study duration and biological relevance. *Food Chem Toxicol* 39:739–744.
 - 7) Soffritti M, Belpoggi F, Minardi F, Maltoni C. 2002. Ramazzini Foundation cancer program: history and major projects, life-span carcinogenicity bioassay design, chemicals studied, and results. *Ann N Y Acad Sci* 982:26–45.
 - 8) Tomatis L. 1979. The predictive value of rodent carcinogenicity tests in the evaluation of human risks. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 19:511–530.
 - 9) Maltoni C, Soffritti M, Belpoggi F. 1999. The scientific and methodological bases of experimental studies for detecting and quantifying carcinogenic risks. *Ann N Y Acad Sci* 895:10–26.
 - 10) Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D. 2006. Cancer prevention: the lesson from the lab. In: *Cancer Medicine at the Dawn of the 21st Century: The View from Bologna*. Biasco G, Tanneberger S, eds. Bologna, Italy: Bononia University Press, 49–64. http://www.ramazzini.org/wp-content/uploads/2008/03/Cancer-Prevention_the-lesson-from-the-lab_2006.pdf [accessed 18 April 2016].
 - 11) Silbergeld EK, Mandrioli D, Cranor CF. 2015. Regulating chemicals: law, science, and the unbearable burdens of regulation. *Annu Rev Public Health* 36:175–191.
 - 12) Mandrioli D, Silbergeld EK. 2016. Evidence from toxicology: the most essential science for prevention. *Environ Health Perspect* 124:6–11, doi: 10.1289/ehp.1509880.
 - 13) Maronpot RR, Flake G, Huff J. 2004. Relevance of animal carcinogenesis findings to human cancer predictions and prevention. *Toxicol Pathol* 32(suppl 1):40–48.
 - 14) OECD. 2009. Test No. 453: Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects. Paris, France: OECD Publishing. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264071223-en> [accessed 30 June 2023].
 - 15) NTP. 2011b. Specifications for the Conduct of Studies to Evaluate the Toxic and Carcinogenic Potential of Chemical, Biological and Physical Agents in Laboratory Animals for the National Toxicology Program (NTP). Research Triangle Park, NC: National Institutes of Health, National Institute of Environmental Health Sciences, NTP. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/test_info/finalntp-toxcarspecsjan2011.pdf [accessed 5 June 2023].
 - 16) Brash D, Cairns J. 2009. The mysterious steps in carcinogenesis. *Br J Cancer* 101:379–380.
 - 17) Melnick RL, Thayer KA, Bucher JR. 2008. Conflicting views on chemical carcinogenesis arising from the design and evaluation of rodent carcinogenicity studies. *Environ Health Perspect* 116:130–135, doi:10.1289/ehp.9989.
 - 18) Hanahan D, Weinberg RA. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144:646–674
 - 19) NTP. 2016. Toxicology/Carcinogenicity. <http://ntp.niehs.nih.gov/testing/types/cartox/index.html> [accessed 10 June 2023].
 - 20) Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, eds. 2012. *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemical – 2012: An Assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors Prepared by a Group of Experts for the United Nations Environment Programme and World Health Organization*. <http://unep.org/pdf/9789241505031eng.pdf> [accessed 30 June 2023].
 - 21) Bergman Å, Becher G, Blumberg B, Bjerregaard P, Bornman R, Brandt I, et al. 2015. Manufacturing doubt about endocrine disrupter science—a rebuttal of industry-sponsored critical comments on the UNEP/WHO report “State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012.” *Regul Toxicol Pharmacol* 73:1007–1017.
 - 22) Birnbaum LS. 2013. State of the science of endocrine disruptors. *Environ Health Perspect* 121:A107, doi:10.1289/ehp.1306695.
 - 23) Huff J. 1996. Chemically induced cancers in hormonal organs of laboratory animals and of humans. *Prog Clin Biol Res* 394:77–102.
 - 24) Huff J, Boyd J, Barrett JC. 1996. Hormonal carcinogenesis and environmental influences: background and overview. *Prog Clin Biol Res* 394:3–23.
 - 25) Manservigi F, Gopalakrishnan K, Tibaldi E, Hysi A, Iezzi M, Lambertini L, et al. 2015. Effect of maternal exposure to endocrine disrupting chemicals on reproduction and mammary gland development in female Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol* 54:110–119.
 - 26) Melnick R, Lucier G, Wolfe M, Hall R, Stancel G, Prins G, et al. 2002. Summary of the National Toxicology Program’s report of the endocrine disruptors low-dose peer review. *Environ Health Perspect* 110:427–431.
 - 27) Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, et al. 2012. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 33:378–455.
 - 28) Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. 2006. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol Cell Endocrinol* 254–255:179–186.
 - 29) Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. 2009. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev* 30:75–95.
 - 30) vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M, et al. 2007. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod Toxicol* 24:131–138.
 - 31) NTP (National Toxicology Program). 2011a. NTP’s Modified One-Generation Studies. <https://ntp.niehs.nih.gov/testing/types/mog/index.html> [accessed 10 June 2023].
 - 32) OECD. 2011. Test No. 443: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects. Paris, France: OECD Publishing. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264122550-en> [accessed 30 June 2023].
 - 33) European Union. 2010. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the*
 - 34) Sengupta P. 2013. The laboratory rat: relating its age with human’s. *Int J Prev Med* 4:624–630
 - 35) Huff J, Jacobson MF, Davis DL. 2008. The limits of two-year bioassay exposure regimens for identifying chemical carcinogens. *Environ Health Perspect* 116:1439–1442, doi: 10.1289/ehp.10716.
 - 36) Manservigi F, Babot Marquillas C, Buscaroli A, Huff J, Lauriola M, Mandrioli D, Manservigi M, Panzacchi S, Silbergeld EK, Belpoggi F. 2017. An integrated experimental design for the assessment of multiple toxicological end points in rat bioassays. *Environ Health Perspect* 125:289–295; <http://dx.doi.org/10.1289/EHP419>
 - 37) Gray LE Jr, Wilson V, Noriega N, et al. 2004. Use of the laboratory rat as a model in endocrine disruptor screening and testing. *ILAR J* 45:425–437.
 - 38) Maltoni C, Soffritti M, Belpoggi F. 1999. The scientific and methodological bases of experimental studies for detecting and quantifying carcinogenic risks. *Ann N Y Acad Sci* 895:10–26.
 - 39) Teitelbaum SL, Belpoggi F, Reinlib L. 2015. Advancing research on endocrine disrupting chemicals in breast cancer: expert panel recommendations. *Reprod Toxicol* 54:141–147.
 - 40) Robinson C. 2012. Time to bring risk assessment into the real world. Research Europe. London, UK; 26 January 2012. https://www.researchgate.net/profile/Claire_Robinson3/publication/258412098_Time_to_bring_risk_assessment_into_the_real_world/links/00b495282726336f64000000.pdf?origin=publication_detail [accessed 31 August 2023]

Fonte	N. di animali	WOS/coorte	Inizio del trattamento	Fine del trattamento (settimane)	Età all'autopsia (settimane)	Generazione	Issue						
							DRF	Teratogenesi	Tossicità subcronica	Tossic. cronica	Riprod. e sviluppo	Neuro Tossic.	Neuro-Comport.
OECD TG 453	480	Toss. cronica /cancerogenesi	6-8 sett.	104	108	F1	X	-	X	X	-	-	-
		Riproduzione (1A)	2 sett. PB	13	13	F0, F1							
		Riproduzione (1B)	2 sett. PB	14 or 20-25 if triggered*	14 or 20-25 if triggered*	F0, F1, F2 if triggered*							
OECD TG 443	1760*	Neuro-comportamentale(2A)	2 sett. PB	11-12	11-12	F0, F1	X	-	-	X	X	X	X
		Neuro-tossicità (2B)	2 sett. PB	3	3	F0, F1							
		Immuno-tossicità (3)	2 sett. PB	8	8	F0, F1							
NTP-MOG	3200*	Riproduzione	GD 6	22	22	F0, F1, F2							
		Prenatale/Teratogen.	GD 6	18	18	F1, F2							
		13-week	GD 6	18	18	F1		X	X	-	X	-	X
		Sviluppo/Neurotossicità	GD 6	11	11	F1							
		Sviluppo/Immunotossicità	GD 6	8	8	F1							
		Animali totali (OECD 453+OECD 443 or NTP MOG): Da 2240 a 3680 contro il massimo di 2.140 nel RID											
RI	2140*	Toss. cronica/ cancerogenesi	GD 12	104	130 (sacrificio finale)	F1							
		Prenatale	Incrocio	nascita	3	F1							
		Postnatale	PND 1	3	3	F1	X	-	X	X	X	X	X
		Pre-Puberale	3 sett.	6	6	F1							
		Puberale	6 sett.	9	9	F1							
		Adulti	PND 1	26	26	F1, F2							

* Key: DRF=Dose range finding; F0=genitori; F1=prima generazione; F2= seconda generazione GD=giorno di gestazione, PB=prima dell'incrocio; PND=giorno post natale

Tabella 1. Confronto fra le linee guida NTP e OECD per studi in vivo e il disegno sperimentale proposto per gli stessi end-point. Fonte N. di animali Issue

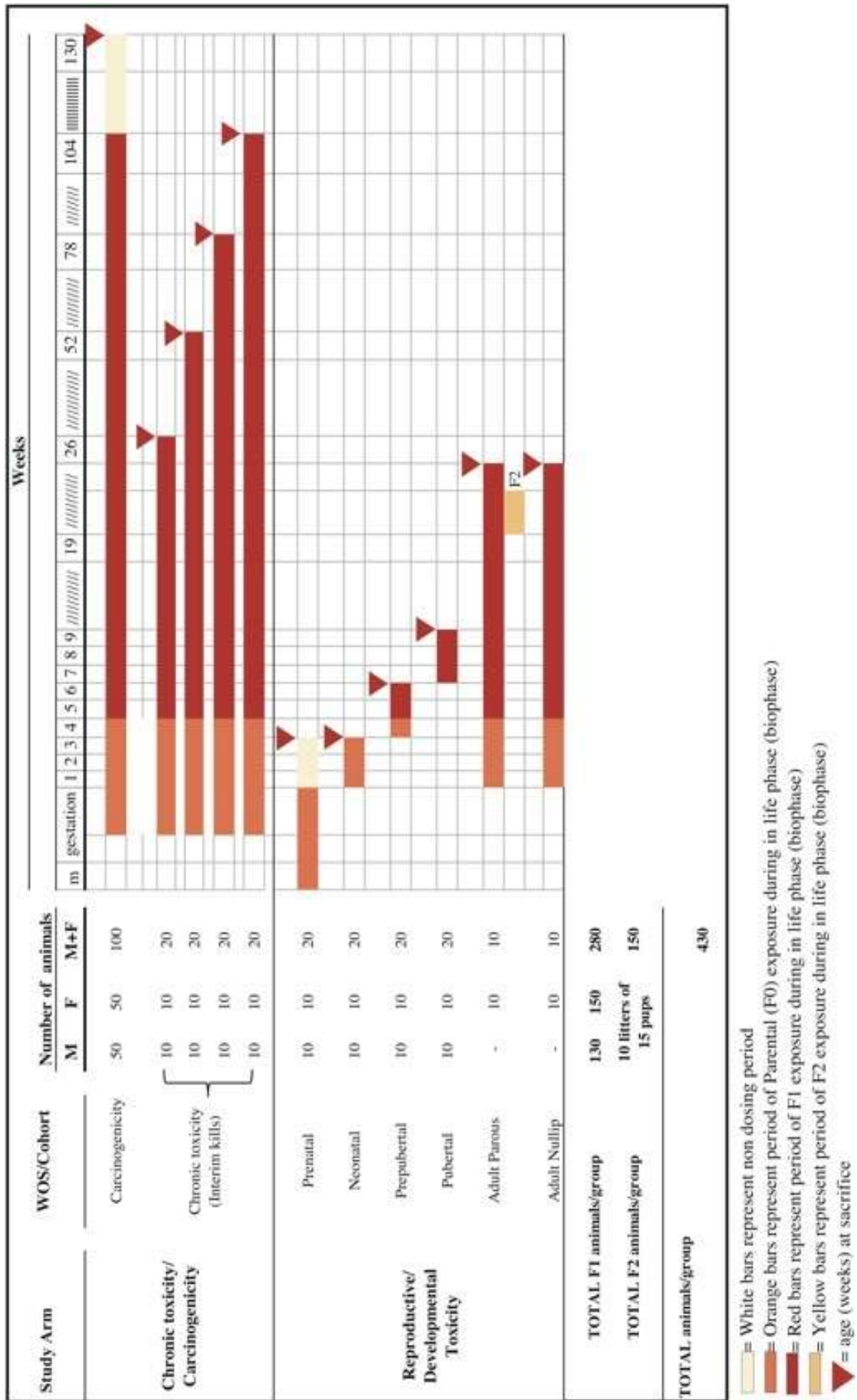


Figura 1. Rappresentazione grafica della proposta di disegno sperimentale integrato (RID)

Nuovi Approcci Metodologici: verso una ricerca biomedica scientificamente valida ed eticamente sostenibile

New Approach Methodologies: towards a scientifically sound and ethically sustainable research

MANUELA CASSOTTA

biologa, coordinatore scientifico Oltre la Sperimentazione Animale (OSA), Medical writer

Per corrispondenza:
manuela.cassotta@oltrelasperimentazioneanimale.eu

Riassunto

Molte delle malattie del nostro tempo, come l'ictus, le malattie cardiache, il cancro e l'Alzheimer, sono ancora poco conosciute dal punto di vista patogenetico e rimangono senza cure realmente efficaci. Lo sviluppo di un nuovo farmaco può richiedere dai 10 ai 15 anni e circa 2 miliardi di euro, e i tassi di fallimento si verificano in circa il 95% degli studi sull'uomo. Questo fallimento è stato almeno in gran parte attribuito all'inadeguatezza degli attuali modelli preclinici. Gran parte della ricerca biomedica e tossicologica è infatti convenzionalmente basata sull'uso di sistemi in vitro semplicistici o modelli animali che non sono in grado di ricapitolare adeguatamente le complesse condizioni fisiopatologiche umane. La ricerca sugli animali pone anche importanti preoccupazioni etiche. Durante l'ultimo decennio, si sono verificati straordinari progressi nell'ingegneria tissutale, nelle tecniche di coltura delle cellule staminali e nell'informatica. Questi hanno dato origine a una serie di metodi innovativi basati sulla biologia umana (human-based). Tali strumenti, noti anche come "Nuovi Approcci Metodologici" (NAMs), che comprendono organoidi derivati dal paziente, organi su chip, insieme all'analisi e ai modelli computazionali, si sono già dimostrati più efficienti e fisiologicamente rilevanti dei metodi tradizionali. I NAMs rappresentano strumenti nuovi ed entusiasmanti per portare avanti la ricerca biomedica con una prospettiva incentrata sulla biologia umana. Dopo una breve introduzione ai limiti dei metodi tradizionali, in questo articolo descrivo alcuni esempi dei principali NAMs disponibili e emergenti. L'obiettivo è incoraggiare la discussione sull'opportunità di esplorare percorsi innovativi nella ricerca biomedica e promuovere un cambio di paradigma verso un approccio più

incentrato sulla biologia umana. Ciò permetterebbe di comprendere meglio i meccanismi di malattia e sviluppare strategie preventive o terapeutiche mirate e più efficaci e di sostituire gli animali attualmente impiegati per la ricerca biomedica.

Parole chiave: sperimentazione animale, nuovi approcci metodologici, ricerca senza animali, metodi alternativi

Abstract

Many of the major diseases of our time, such as stroke, heart disease, cancer, and Alzheimer's, remain poorly understood and lack adequate treatments. A novel drug can take 10 to 15 years and about 2 billion euros to develop, and failure rates occur in about 95 percent of human studies. This failure has been at least largely attributed to the inadequacy of current preclinical models. Much of biomedical and toxicological research has been conventionally based on the use of simplistic in vitro systems or animal models which do not adequately mimic complex human physio-pathological conditions. Animal research also poses important ethical concerns. During the last decade, extraordinary advancement in tissue engineering, stem cell culturing, nucleotide sequencing technologies, and computer science has occurred, which has originated an array of innovative human-based and more physiologically-relevant tools. These tools, also known as "new approach methodologies" (NAMs), which comprise patient-derived organoids, organs-on-chip, along with computational analysis and models, have already proved to be more efficient than traditional methods, representing novel and exciting tools to forward biomedical research from a human-biology-focused perspective. After a brief introduction on the limits of traditional methods, here I

describe some examples of the main novel available and emerging NAMs. The aim is to encourage discussion on the opportunity to explore innovative paths in biomedical research and to promote a paradigm-shift towards a more human biology-focused approach to better understand human physiopathology and to develop more effective targeted preventive or therapeutic strategies, while replacing animals employed for biomedical research.

Keywords: animal testing, new approach methodologies, animal-free research, alternative methods

■ Introduzione

Tradizionalmente la ricerca biomedica e tossicologica si è basata su modelli in vitro semplicistici (ad es. linee cellulari animali o umane coltivate in un ambiente statico e bidimensionale) e/o modelli animali. Nonostante le ingenti risorse spese nella ricerca su malattie devastanti quali ad es. quelle cronico-degenerative, queste continuano ad essere importanti cause di sofferenza e morte. Un nuovo farmaco può impiegare dai 10 ai 15 anni e circa di 2 miliardi di euro per essere sviluppato. L'attuale tasso di fallimento nel processo di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci è superiore al 90%, ciò significa che oltre il 90% dei potenziali farmaci risultati sicuri ed efficaci negli studi preclinici (in vitro e sugli animali) risulta poi inefficace o tossico negli esseri umani¹.

Questo fallimento è stato almeno in buona parte attribuito all'inadeguatezza dell'attuale paradigma di ricerca, basato su modelli in vitro semplicistici e/o modelli animali². I modelli in vitro tradizionali sono infatti solitamente basati su colture cellulari statiche e bidimensionali, che non sono in grado di mimare le condizioni che si verificano in vivo, quali ad esempio il cross-talk con altri tessuti ed organi, gli stimoli meccanici del flusso e del movimento, ecc. con conseguente impossibilità a fornire risposte sistemiche fisiologicamente rilevanti. Inoltre spesso vengono utilizzate linee cellulari immortalizzate, che per loro natura presentano importanti differenze nel cariotipo e nell'espressione dei geni, rispetto alle cellule ottenute da colture primarie. I modelli animali non sono in grado di mimare la complessità delle condizioni umane a causa delle differenze interspecifiche nei meccanismi fisiopatologici, delle condizioni artificiali di vita in laboratorio e delle modalità artificiose di induzione di sintomi di malattie tipicamente umane.

I notevoli progressi nelle biotecnologie, nella microingegneria, microfluidica, informatica, nella potenza di calcolo e nella rispettiva cooperazione multidisciplinare, hanno consentito lo sviluppo di Nuovi Approcci Metodologici (NAMs), inaccessibili solo fino a pochi anni fa³. In questo articolo vengono presentati soltanto alcuni tra i più importanti NAMs basati sulla biologia umana disponibili ed emergenti, con i relativi esempi di applicazione nella ricerca biomedica.

■ I Nuovi Approcci Metodologici “human-based”

I “Nuovi Approcci Metodologici” (NAMs) sono originariamente stati definiti come quelle tecnologie, metodologie, approcci avanzati che possono essere utilizzati per ottenere informazioni sul rischio associato alle sostanze chimiche e che non prevedono l'uso di animali vertebrati vivi⁴. La loro applicazione però si estende anche oltre lo studio degli effetti delle sostanze chimiche e spazia dalla ricerca biomedica alla didattica³. Gli approcci “human-based”, in italiano “basati sull'uomo”, riguardano metodologie basate sulla biologia umana, focalizzate su dati, materiali, cellule, tessuti, organi, organismi, popolazioni umani. I termini sono spesso usati come sinonimi anche se in realtà non lo sono poiché i NAMs si riferiscono perlopiù a tecnologie emergenti e a volte contemplano anche l'impiego di forme di vita a minor sviluppo neuro-cognitivo come larve di pesce, organismi invertebrati, ecc. per effettuare studi a livello meccanicistico. In questo articolo verranno trattati soltanto i NAMs human-based.

■ Cellule e tessuti umani

I tessuti provenienti dal paziente (da donatori sani o pazienti, ex vivo da biopsie, interventi chirurgici, post-mortem, ecc.) costituiscono la fonte ideale per allestire modelli fisiologicamente rilevanti per la ricerca. Ad es. una co-culture di cellule mononucleate da sangue periferico umano con espianti di cute autologa presi da donatori si sono dimostrate in grado di mimare il danno provocato da TGN1412 che nel 2006 portò in fin di vita 6 volontari della fase clinica⁵, e che non era stato previsto dai precedenti studi su animali (topi, conigli, ratti, e Primati non umani). I tessuti umani possono essere anche ricostituiti in vitro a partire dai singoli tipi cellulari, mirando a riprodurre l'architettura originaria del tessuto in vivo. Un importante limite nell'utilizzo di tessuti umani freschi è la loro scarsa accessibilità e limitata sopravvivenza in vitro. Grazie ai recenti sviluppi delle nuove tecniche di stampa 3D, è oggi possibile la ricostituzione di diversi tessuti umani con un livello di precisione elevato, per la ricerca scientifica. Esempi di tessuti ricostituiti in 3D sono l'epidermide⁶, l'epitelio corneale, orale e gengivale, l'epitelio vaginale e delle vie respiratorie, il tumore al polmone. Quest'ultimo viene utilizzato con successo nello studio dell'efficacia di farmaci o anticorpi a scopo terapeutico (farmaci biologici), rilevamento di biomarcatori di malattia ed efficacia terapeutica, studi di tossicità acuta e cronica, rilascio di farmaci somministrati per via inalatoria o sistemica, studio dei meccanismi di resistenza tumorale, ecc. (figura 1)⁷.

■ Cellule staminali umane pluripotenti indotte (IPS) e organoidi umani

Le cellule staminali pluripotenti sono cellule “immature” in grado di differenziarsi nei diversi tipi cellulari che compongono l'organismo. Visto che normalmente

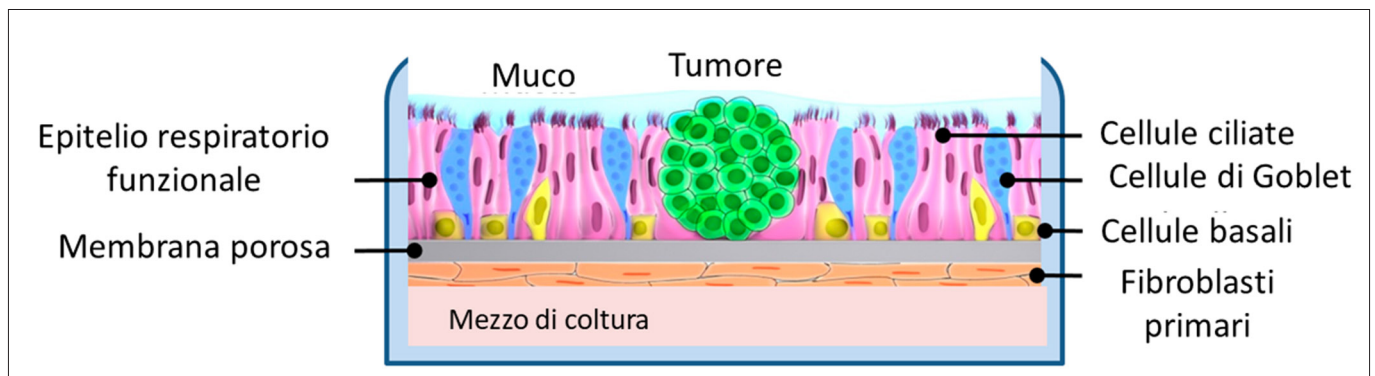


Figura 1. Esempio di modello di cancro al polmone ricostituito: epitelio respiratorio in co-cultura con fibroblasti polmonari e cellule di adenocarcinoma polmonare umano (<http://www.epithelix.com/products/oncocilair>).

questo tipo di cellule si trova all'interno dell'embrione ai primi stadi di sviluppo, fino a non molti anni fa, per l'ottenimento di cellule staminali pluripotenti umane sarebbe stato necessario distruggere degli embrioni umani; ciò che ne limita molto l'utilizzo per questioni etiche. Grazie alle scoperte del gruppo del Prof. Yamanaka dell'Università di Kyoto (Giappone, 2007), oggi le cellule staminali pluripotenti possono essere ricavate in modo non invasivo direttamente a partire dalle cellule del paziente, ad esempio quelle del derma della pelle, ed indotte a differenziarsi in vitro nei vari tipi cellulari del corpo umano senza dover ricorrere agli embrioni. Tali cellule, prendono il nome di "cellule staminali pluripotenti indotte" (IPS, acronimo derivante dall'inglese "Induced Pluripotent Stem cells").

Le IPS umane possono essere impiegate quali fonti per la produzione indefinita di tutti quei tipi cellulari altrimenti inaccessibili o a limitata sopravvivenza, ad esempio i neuroni. Un recente studio dimostra che le colture derivate da IPS umane sono dei modelli eccellenti, migliori di quanto lo siano i neuroni primari di ratto, per lo studio dello sviluppo neurale, e quindi per il monitoraggio delle alterazioni causate da danni o neurodegenerazione⁸. Con le IPS è possibile ottenere virtualmente tutti i tipi cellulari dallo stesso paziente. Dato che le IPS portano gli stessi geni e mutazioni dei pazienti dai quali provengono, i ricercatori possono utilizzarle per ricreare le malattie in laboratorio e studiare come la genetica di un paziente e le condizioni ambientali contribuiscano alla sua malattia, aprendo le porte ad una nuova era nella medicina personalizzata. Costituiscono la base di partenza per l'allestimento di molti modelli in vitro avanzati, ad esempio gli organoidi. Un organoide è una versione semplificata e miniaturizzata di un organo umano prodotto in vitro in 3 dimensioni (3D) che ne ricapitola l'architettura e la funzione nei suoi tratti salienti. Le cellule staminali, quando sottoposte ad adeguati stimoli biochimici in vitro, si differenziano, si auto-assemblano e si auto-organizzano in tessuti, ricapitolando ciò che accade nell'embrione nelle prime settimane di sviluppo. Gli organoidi possono trovare impiego nella modellizzazione delle patologie umane, nei test di tossicità ed efficacia farmacologica ma si ri-

velano particolarmente utili nello studio del meccanismo regolatorio dell'organogenesi ed effetto di virus, farmaci e xenobiotici sullo sviluppo embrionale^{9,10}. Tra i più importanti limiti degli organoidi vi sono la mancanza di una rete vascolare e della comunicazione con altri tessuti e organi. Questi limiti si stanno già superando con l'implementazione di organoidi assemblati tra loro¹¹, vascolarizzati¹², o connessi in un sistema fluido¹³.

■ Organi e sistemi multi-organo su chip

Gli "Organs-on-Chip" o organi su chip sono sistemi fluidici miniaturizzati per colture cellulari 3D che simulano le attività, la meccanica e la risposta fisiologica di interi organi o sistemi di organi umani. Le colture cellulari 3D (ognuna a rappresentare un tessuto o un organo) interagiscono tra loro su un circuito fluidico che mima la circolazione sanguigna e linfatica. Il sistema permette di mimare le interazioni tra cellule, tessuti ed addirittura organi e sistemi diversi (sistemi multi-organo su chip o human-on-chip), e di fornire gli stimoli meccanici, strutturali e biochimici adeguati, riproducendo a tutti i livelli ciò che avviene in vivo. Grazie ai sensori integrati, è possibile il monitoraggio in tempo reale delle risposte cellulari agli stimoli meccanici o chimici con un controllo più preciso dell'ambiente cellulare rispetto ai metodi convenzionali. L'utilizzo di cellule prelevate dal singolo paziente per l'assemblaggio di humans-on-chip personalizzati rappresenta una delle più grandi promesse per il prossimo futuro della medicina. Molti tessuti ed organi su chip sono già stati sviluppati, sono in continuo perfezionamento e sono applicabili in differenti campi della ricerca, dallo studio delle malattie umane complesse ai test di tossicità.

In un recente studio è stata analizzata la capacità del "fegato su chip" (Figura 2) di prevedere il danno epatico indotto da farmaci, una causa comune di tossicità e fallimento. È emerso che il fegato su chip superava i modelli animali nella capacità di predire il danno epatico. In precedenza, gli stessi farmaci avevano ucciso quasi 250 pazienti e causato 10 trapianti di fegato nonostante avessero superato i test sugli animali. Gli autori concludono affermando che l'adozione su larga scala degli

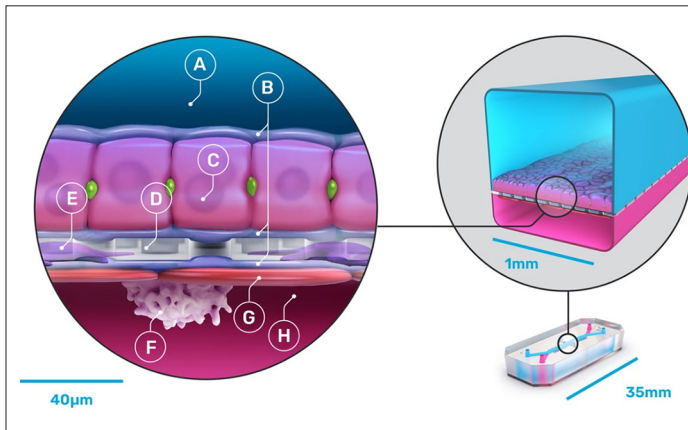


Figura 2. Fegato su chip. Questo diagramma mostra gli epatociti umani primari (C) che sono inseriti all'interno di una matrice extracellulare (B) su una membrana porosa (D) all'interno del canale parenchimale superiore (A), mentre le cellule endoteliali sinusoidali del fegato umano (G), le cellule di Kupffer (F), e le cellule stellate (E) sono coltivate sul lato opposto della membrana nel canale vascolare inferiore (H). Credits: <https://www.nature.com/articles/s43856-022-00209-1#Fig1>

Organs-on-Chip aiuterebbe a ridurre il tasso di fallimento del processo di produzione e sviluppo di nuovi farmaci, minimizzando il rischio di danni ai pazienti¹⁴. Similmente, i vasi sanguigni su chip si sono dimostrati in grado di prevedere gli effetti pro trombotici indotti da farmaci, laddove i modelli tradizionali avevano precedentemente fallito¹⁵.

Metodi computazionali

Per "metodo computazionale" si intende la rappresentazione matematica di un processo o sistema semplificato un tentativo di imitare la realtà attraverso una simulazione al computer. I sistemi umani, dai singoli organi a tutto il corpo, possono essere simulati utilizzando programmi informatici altamente sofisticati. Questi vengono creati utilizzando i dati ottenuti dagli studi su soggetti umani. Possono essere utilizzati in modo integrato con i modelli in vitro per l'estrapolazione in vitro – in vivo (modelli farmacocinetici e farmacodinamici) o per simulare, analizzare e predire l'interazione tra le variabili coinvolte nell'efficacia di un trattamento farmacologico. Approcci come la modellazione della relazione quantitativa struttura-attività (QSAR) possono essere applicati per sostituire e ridurre l'uso di animali nei test di sicurezza ed efficacia¹⁶.

---I ricercatori all'Università di Oxford hanno sviluppato delle simulazioni al computer che sono in grado di superare i modelli animali nel predire gli effetti pro aritmici indotti da farmaci¹⁷.

Conclusioni

I NAMs, integrati tra loro e con gli studi interventistici ed osservazionali sugli esseri umani (pazienti e sani),

costituiscono degli strumenti di fondamentale importanza per l'avanzamento della ricerca biomedica e tossicologica permettendo la migliore comprensione dei meccanismi alla base della salute e della malattia, migliori strategie preventive, lo sviluppo di farmaci e vaccini più sicuri ed efficaci per la specie umana ed il superamento della sperimentazione animale, che ad oggi solo in Italia sottopone a sofferenza e morte oltre 550 mila animali l'anno (dati Gazzetta Ufficiale n.26 del 01-02-2022 – relativi al 2018).

Bibliografia

1. Marshall LJ, Bailey J, Cassotta M, Herrmann K, Pistollato F. Poor Translatability of Biomedical Research Using Animals - A Narrative Review. *Alternatives to laboratory animals : ATLA*. 2023;2611929231157756.
2. Hartung T. Look back in anger - what clinical studies tell us about preclinical work. *Altex*. 2013;30(3):275-91.
3. Herrmann K, Pistollato F, Stephens ML. Beyond the 3Rs: Expanding the use of human-relevant replacement methods in biomedical research. *Altex*. 2019;36(3):343-52.
4. Stucki AO, Barton-Maclaren TS, Bhuller Y, Henriquez JE, Henry TR, Hirn C, et al. Use of new approach methodologies (NAMs) to meet regulatory requirements for the assessment of industrial chemicals and pesticides for effects on human health. 2022;4.
5. Stebbings R, Findlay L, Edwards C, Eastwood D, Bird C, North D, et al. "Cytokine storm" in the phase I trial of monoclonal antibody TGN1412: better understanding the causes to improve pre-clinical testing of immunotherapeutics. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2007;179(5):3325-31.
6. Straticell. Straticell 2023 [Available from: <https://straticell.com/>].
7. Epithelix. Epithelix Innovative in Vitro Respiratory Solutions 2023 [Available from: <https://www.epithelix.com/>].
8. Estévez-Priego E, Moreno-Fina M, Monni E, Kokaia Z, Soriano J, Tornero D. Long-term calcium imaging reveals functional development in hiPSC-derived cultures comparable to human but not rat primary cultures. *Stem cell reports*. 2023;18(1):205-19.
9. Qian X, Nguyen HN, Jacob F, Song H, Ming G-L. Using brain organoids to understand Zika virus-induced microcephaly. *Development*. 2017;144(6):952.
10. Forsythe SD, Devarasetty M, Shupe T, Bishop C, Atala A, Soker S, et al. Environmental Toxin Screening Using Human-Derived 3D Bioengineered Liver and Cardiac Organoids. *Frontiers in public health*. 2018;6:103.
11. Kanton S, Paşca SP. Human assembloids. *Development*. 2022;149(20).
12. Salmon I, Grebenyuk S, Abdel Fattah AR, Rustandi G, Pilkington T, Verfaillie C, et al. Engineering neurovascular organoids with 3D printed microfluidic chips. *Lab on a chip*. 2022;22(8):1615-29.
13. Zhu J, Ji L, Chen Y, Li H, Huang M, Dai Z, et al. Organoids and organs-on-chips: insights into predicting the efficacy of systemic treatment in colorectal cancer. *Cell Death Discovery*. 2023;9(1):72.
14. Ewart L, Apostolou A, Briggs SA, Carman CV, Chaff JT, Heng AR, et al. Performance assessment and economic analysis of a human Liver-Chip for predictive toxicology. *Communications Medicine*. 2022;2(1):154.
15. Barrielle R, van der Meer AD, Park H, Fraser JP, Simic D, Teng F, et al. Organ-on-Chip Recapitulates Thrombosis Induced by an anti-CD154 Monoclonal Antibody: Translational Potential of Advanced Microengineered Systems. 2018;104(6):1240-8.
16. Madden JC, Enoch SJ, Paini A, Cronin MTD. A Review of In Silico Tools as Alternatives to Animal Testing: Principles, Resources and Applications. *Alternatives to laboratory animals : ATLA*. 2020;48(4):146-72.
17. Passini E, Britton OJ, Lu HR, Rohrbacher J, Hermans AN, Gallacher DJ, et al. Human In Silico Drug Trials Demonstrate Higher Accuracy than Animal Models in Predicting Clinical Pro-Arrhythmic Cardiotoxicity. 2017;8(668).

Digitalizzazione e biotecnologie innovative per le neuroscienze

Digitization and innovative biotechnologies for neurosciences

GABRIELLA ERRICO

Pediatra, Centro Medico Sant'Anna, Lizzanello (LE).

Per corrispondenza:
gabriella.errico@libero.it

Riassunto

le patologie neurodegenerative rappresentano una sfida rilevante per la Medicina clinica e per la Ricerca biomedica in quanto sono caratterizzate da una diffusione pandemica con rilevante impatto sociosanitario. Tale situazione è oltremodo complicata dalla scarsa disponibilità di farmaci efficaci al contrasto di tali condizioni patologiche. Tale criticità è correlata alla complessità anatomofunzionale del sistema nervoso umano, che lo rende un oggetto d'indagine e studio particolarmente sfuggente, e dal modelling disease insoddisfacente, a causa degli effetti distorsivi della variabilità interspecifica, quando vengono impiegati modelli animali. Per tentare di superare tali ostacoli nell'ultimo decennio sono state utilizzate in ambito di Neuroscienze di Simulazione tecnologie digitali per cercare di realizzare copie digitali di circuiti cerebrali umani complessi e sono state impiegate biotecnologie innovative ed incruente fondate sulla biologia umana e derivate da cellule staminali, per costruire organoidi cerebrali umani allo scopo di ottimizzare il modelling disease delle patologie neurodegenerative, di svelarne i meccanismi patogenetici fini e di individuare farmaci efficaci. I risultati ottenuti finora sono molto incoraggianti ed il contributo clinico di tali metodiche innovative si è rivelato rilevante in quanto sta aprendo nuove prospettive terapeutiche per tali devastanti patologie.

Parole chiave: neuroscienze di simulazione, biotecnologie innovative basate sulla biologia umana.

Abstract

neurodegenerative diseases represent a significant challenge for clinical medicine and biomedical research as they are characterized by a pandemic spread with significant socio-health impact. This situ-

ation is further complicated by the limited availability of effective drugs to combat these pathological conditions. This criticality is related to the anatomical-functional complexity of the human nervous system, which makes it a particularly elusive object of investigation and study, and to the unsatisfactory disease modeling, due to the distorting effects of interspecific variability, when animal models are used. To attempt to overcome these obstacles, in the last decade digital technologies have been used in the field of Simulation Neuroscience to try to create digital copies of complex human brain circuits. Moreover innovative and bloodless biotechnologies based on human biology and derived from stem cells have been used, to build human brain organoids with the aim of optimizing disease modeling of neurodegenerative pathologies, revealing their inner pathogenetic mechanisms and identifying effective drugs. The results obtained so far are very encouraging and the clinical contribution of these innovative methods has proven to be relevant as it is opening up new therapeutic perspectives for these devastating pathologies.

Keywords: digital twin of human brain, biotechnologies human based and human relevant in Neurology.

■ Introduzione

Secondo il rapporto del 2022 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si stima una crescita allarmante della frequenza delle demenze, in particolare modo della malattia di Alzheimer, che si prevede passerà su scala mondiale da più di 35 milioni di casi riferiti al 2010 a 70 milioni di casi nel 2030 e 150 milioni di casi nel 2050. In Italia erano presenti nel 2018 un milione di pazienti, di cui 600000 circa affetti da morbo di Alzheimer¹. Se osserviamo il versante pediatrico in riferimento ai disordini dello spet-

tro autistico negli ultimi 20 anni abbiamo assistito ad un incremento del 600% della sua diffusione ed attualmente tale grave patologia colpisce un bimbo su 80 nati vivi². Infine, se osserviamo la frequenza in Italia del morbo di Parkinson, nel 2019 erano colpite più di 250000 persone, 1/5 delle quali con età inferiore ai 50 anni³. Tale drammatica situazione, oltre al carico di sofferenza e lutti dei pazienti e dei loro familiari, provoca un impatto economico ed un carico assistenziale tutt'altro che trascurabile per il nostro Servizio sanitario. La diffusione, quasi pandemica, delle patologie neurodegenerative sta ponendo una sfida difficile e complicata alle nostre competenze tecnico-scientifiche ed alle nostre capacità di soluzione di tale problematica.

Per contrastare tale grave situazione la Medicina clinica e la Ricerca biomedica hanno fatto riferimento alla nostra conoscenza del cervello che si è evoluta attraverso varie fasi: dalla più antica teorico-filosofica fino alla più moderna fase sperimentale. Questi studi hanno prodotto una grandissima quantità di dati, spesso disconnessi tra loro e limitati a singoli livelli di struttura e funzione cerebrale ma hanno comunque individuato tre percorsi d'indagine rilevanti: mappatura neuronale, mappatura della connettività e mappatura funzionale. Tuttavia, questi percorsi storici volti a svelare l'organizzazione ed il funzionamento del cervello non sono riusciti a superare in modo esaustivo la barriera di scala e complessità conaturata al cervello umano. Infatti, quando osserviamo la superficie del cervello umano dovremmo ingrandirla 1 milione di volte per poter osservare la citoarchitettura a strati della corteccia cerebrale e dovremmo ingrandire quest'ultima di altre 100.000 volte, per un totale di 100 miliardi d'ingrandimenti, per riuscire ad osservare il singolo neurone corticale. Tutto ciò ben spiega quanto il cervello umano sia ancora oggi un oggetto "misterioso" e di difficile osservazione nel suo funzionamento (Figura 1).

Per quanto attiene alla mappatura neuronale sin dalla prima osservazione delle fibre nervose da parte di van Leeuwenhoek, nel 1719, la ricostruzione del neurone umano come unità cellulare indipendente ha necessitato di quasi 240 anni. Storicamente per tipizzare le diverse popolazioni neuronali sono stati proposti metodi morfologici, elettrofisiologici, biochimici e molecolari ma

solo recentemente la trascrittomiche a singola cellula, sviluppata nei primi anni '90 del secolo scorso, è considerata in grado di fornire un censimento "completo" dei tipi neuronali. Tuttavia, esistono 86 miliardi di neuroni nel cervello umano e ciascun neurone sembra possedere un'identità sfuggente in quanto l'analisi trascrittomiche a singola cellula fotografa solamente un'istantanea delle fluttuazioni del contenuto di RNA neuronale. Inoltre, si è osservato che l'espressione genica e le proprietà fenotipiche dei neuroni possono modificarsi in modo dinamico in risposta a stimoli interni ed esterni. Pertanto, tutte le tipizzazioni neuronali sono da considerarsi probabilistiche ed ipotetiche⁴.

Per quanto riguarda la mappatura della connettività il termine "connettoma" è stato coniato nel 2005 ed ha avuto origine dalla convinzione di lunga data che le connessioni neurali siano correlate alle funzioni cerebrali. Oggi il concetto di "connettoma" si sta evolvendo fino ad includere l'insieme delle relazioni strutturali e funzionali tra diversi tipi di neuroni, così come tutte le loro connessioni con gli altri partner cellulari in una regione neurale definita o nell'intero cervello.

A seconda del livello di complessità e profondità di osservazione dobbiamo distinguere tra macro-meso-micro-nanoconnettomiche. La macroconnettomiche corrisponde al livello di osservazione clinica quando sottoponiamo un paziente a tecniche di *neuroimaging*. Tra queste la più importante è la Risonanza Magnetica Cerebrale funzionale (fRMN). Tale tecnica si basa sulla interrelazione dei segnali BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) tra attivazione neuronale e flusso ematico ad essa correlato. Attualmente la risoluzione spaziale di fRMN raggiunge di una risoluzione millimetrica, ma questo non è ancora sufficiente per studiare come i singoli neuroni siano collegati per generare funzioni cerebrali, anche perché esiste il limite della risoluzione temporale, infatti a causa della dinamica temporale dell'accoppiamento neurovascolare, il picco di risposta BOLD a uno stimolo neurale si verifica con ritardo di 5-6 sec, quando, invece la velocità di conduzione neuronale è dell'ordine di millisecondi. Sebbene la fRMN sia uno strumento utile per studiare la connettività cerebrale umana *in vivo*, offre pochi dati sulla connettività tra neurocircuiti e tra i singoli neuroni, che è essenziale per comprendere i meccanismi alla base della funzione cerebrale. Da qui la necessità di meso-, micro- e nano-connettomiche.

Tuttavia, quest'ultimi livelli d'osservazione sono molto complessi perché pur raggiungendo livelli d'osservazione micrometrica e nanometrica devono abbandonare la microscopia ottica ed utilizzare, frequentemente, la microscopia elettronica, molto onerosa in termini economici e di personale dedicato. Inoltre, tali metodiche sono invasive e limitate a piccoli campioni di cervello umano *postmortem* oppure agli Animali da esperimento, ma così facendo, viene introdotto l'importantissimo bias della variabilità interspecifica.

Infine, non dobbiamo dimenticare che il concetto stesso di mappatura del connettoma "completo" è problematico per le seguenti tre ragioni fondamentali:

1) a causa della deduzione della connettività da dati

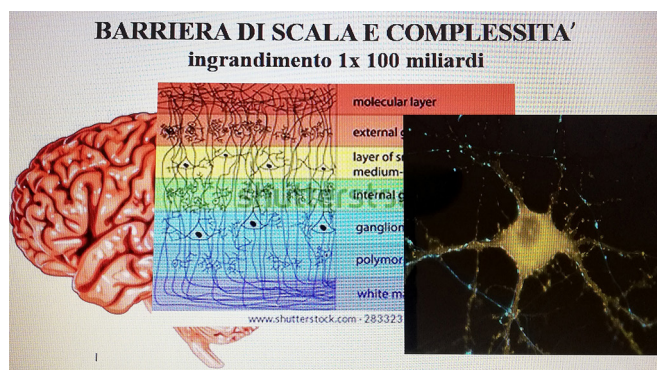


Figura 1: Barriera di scala e complessità, 100 miliardi di ingrandimenti scalari necessari all'osservazione del singolo neurone corticale a partire dalla superficie cerebrale.

sperimentali limitati già in partenza e per l'applicazione parallela di più metodi di imaging, la ricostruzione di qualsiasi mappa unificata della connettività neuronale si baserebbe solo su rappresentazioni probabilistiche.

2) tutte le componenti molecolari e cellulari del sistema nervoso sono costantemente sintetizzate o sostituite; pertanto, qualsiasi mappa del connettoma rappresenta solo un'istantanea del cervello dinamico.

3) infine, i neuroni possono cambiare rapidamente il loro ruolo funzionale in risposta a segnali chimici come peptidi, ormoni o neuromodulatori, tutti senza alcuna modifica visibile del diagramma di connettività ed ogni diagramma di cablaggio può codificare molti possibili risultati del circuito⁴.

In riferimento alla mappatura funzionale la manipolazione sperimentale dell'attività neurale iniziò con la stimolazione elettrica dei nervi sciatici nella Rana, quasi 230 anni fa. Successivamente negli anni '50 sono stati sviluppati multielettrodi per registrare e manipolare l'attività neurale negli Animali da laboratorio viventi. Attualmente tali tecniche si stanno evolvendo verso la registrazione e la stimolazione croniche su larga scala a livello di un singolo neurone negli Animali che si comportano liberamente. L'Optogenetica, sviluppata all'inizio del XXI secolo, è stata utilizzata nell'ultimo decennio per testare e generare ipotesi sulla funzione cerebrale, prevalentemente, nelle neuroscienze non umane tramite stimolazione di neuroni e circuiti cerebrali resi sensibili e reattivi alla luce.

Nel tentativo di comprendere i meccanismi funzionali cerebrali si è passati dall'analisi del potenziale d'azione generato attraverso un singolo assone gigante del Calamaro (anni '80 del secolo scorso) all'analisi ed alla ricostruzione di diversi comportamenti di rete del microcircuito neocorticale dei Topi con 31.000 neuroni collegati attraverso 36 milioni di sinapsi. Un ampio corpus di set di dati sperimentali disconnessi e conoscenze accumulate dall'origine delle neuroscienze sono stati integrati in una copia digitale unificata del microcircuito neocorticale nel Topo, consentendo approfondimenti più dettagliati sui meccanismi neurali alla base della funzione cerebrale, tali risultati sono stati ottenuti nel progetto scientifico denominato BLUE BRAIN PROJECT⁴.

■ Le neuroscienze di simulazione

Allo scopo di cercare di superare la barriera di scala e complessità da circa un decennio vengono proposte le Neuroscienze di simulazione che mirano a colmare le lacune ed i limiti della nostra conoscenza della struttura e della funzione cerebrale attraverso la costruzione di una copia digitale del cervello integrando dati sperimentali ed approcci teorici e generando ipotesi funzionali valutabili. In tal solco s'inseriscono i seguenti grandi progetti di studio internazionali finanziati con 7 miliardi di dollari. (Figura 2)

Il progetto europeo Human Brain Project (HBP), che prevede anche la partecipazione italiana, ha consentito un avanzamento delle conoscenze neuroscientifiche: infat-

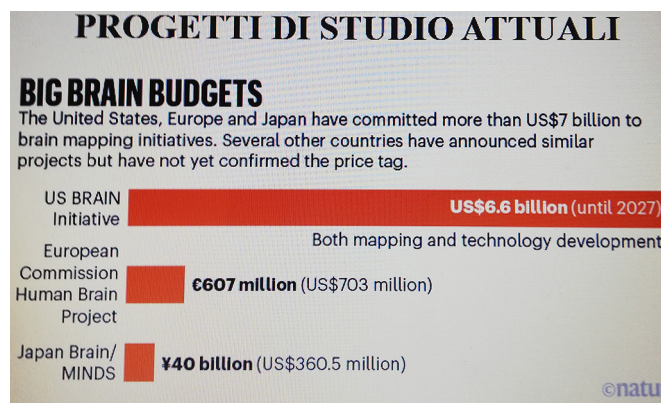


Figura 2: I grandi progetti di ricerca internazionale attualmente in corso e riguardanti le Neuroscienze di simulazione.

ti, entro settembre 2021 circa 1500 Riviste scientifiche internazionali con elevato *Impact Factor* hanno citato i risultati fin qui ottenuti in ambito HBP. Anche l'Italia ha partecipato ad uno studio, pubblicato su *Nature Computational Science* nell'aprile 2023, utilizzando l'infrastruttura digitale Ebrains di HBP che è una piattaforma per studi collaborativi internazionali. Il team composto dall'Istituto di biofisica del Cnr, Università di Modena e Reggio Emilia, in collaborazione con l'Institut de neurosciences des systèmes di Marsiglia, ha realizzato il primo modello virtuale in 3D della struttura e della connettività neuronale dell'area CA1 dell'ippocampo umano⁵.

Tuttavia, malgrado gli indubbi risultati ed i successi ottenuti dalle Neuroscienze di simulazione, sarebbe troppo semplicistico ritenere che un approccio monodisciplinare sia sufficiente a superare la barriera di scala e complessità.

■ Necessità di un approccio basato sulla biologia umana per le neuroscienze

È necessario considerare che, se su un piatto della bilancia poniamo la diffusione pandemica e il rilevantissimo impatto sociosanitario delle patologie neurodegenerative, sull'altro non possiamo porre nessuna terapia realmente efficace a contrastarle.

Secondo il rapporto del Joint Research Center europeo questa criticità è dovuta al fatto che i modelli animali impiegati nel *modeling disease* di queste malattie sono inefficienti e non affidabili nel simulare le specifiche condizioni patologiche umane. Da ciò deriva anche l'impossibilità di reperire terapie efficaci, dato che anche la scoperta di nuove terapie farmacologiche si avvale della sperimentazione animale che introduce effetti distorsivi determinati dalla variabilità interspecifica⁶. Tuttavia, la prospettiva di un nuovo tipo di Ricerca biomedica, basata sulla biologia umana, sta avanzando grazie al lavoro congiunto di S. Yamanaka, premio Nobel per la Medicina nel 2012, e di H. Clevers che ha reso recentemente disponibili biotecnologie incruente basate su colture tridimensionali di organi miniaturizzati umani (*organoidi*) spesso collegati tra loro da sistemi microfluidici (*organs-on-chip*, OOC) in grado di emulare con precisione la struttura e la funzione dei tessuti umani⁷. Tali metodologie innovative hanno riscosso un grandissimo interesse da parte della

comunità scientifica internazionale; basti pensare che, se si esegue una ricerca bibliografica su *PubMed* riguardante organoidi umani negli ultimi 5 anni si totalizzano più di 10000 pubblicazioni scientifiche e che il *World Economic Forum* nel 2016 ha annoverato gli OOC tra le prime 10 più importanti tecnologie a livello globale.

Tali biotecnologie innovative trovano già ora applicazione in molti settori biomedici come l'ottimizzazione del *modeling disease*, l'individuazione dei meccanismi patogenetici fini delle patologie neurodegenerative, la scoperta di nuovi farmaci, l'analisi tossicologica ed ecotossicologica, la terapia genica, solo per citarne alcuni.

Ad esempio, esistono organoidi cerebrali umani derivanti da specifiche aree cerebrali che consentono di studiare in modo accurato alcune patologie neurologiche: organoidi retinici → retinite pigmentosa e degenerazione maculare; organoidi talamocorticali → schizofrenia; organoidi mesencefalici → m. Parkinson; organoidi cerebellari → medulloblastoma⁸. È anche possibile utilizzare queste tecnologie innovative in ambito ecotossicologico, infatti, data l'estensiva esposizione a contaminanti ambientali la cui azione biologica è in gran parte sconosciuta è essenziale valutare il rischio con metodiche che consentano di testare in ambito epidemiologico e sperimentale i mix di sostanze cui siamo di fatto esposti. Il progetto EDCMix Risk coordinato da Ricercatori italiani ha utilizzato organoidi cerebrali umani che hanno offerto, per la prima volta, l'opportunità di sondare direttamente gli effetti molecolari del mix di sostanze chimiche sul tessuto cerebrale umano, in fasi corrispondenti a quelle osservate durante la gravidanza. E si è scoperto che, anche a concentrazioni basse ed a torto ritenute innocue da studi preclinici condotti su modelli murini, il mix interferisce direttamente sia con alcuni geni coinvolti nello sviluppo del cervello che con altri legati all'autismo⁹. Oppure tali tecnologie possono essere impiegate per individuare i meccanismi patogenetici fini che sottendono al danno neurologico provocato dalle sostanze d'abuso. Ad esempio, utilizzando organoidi neocorticali umani Lee et al hanno scoperto in che modo la cocaina risulta neurotossica per il cervello umano in via di sviluppo¹⁰. È anche stato possibile ricostruire su chip il sistema nocicettivo umano allo scopo di studiare nuovi farmaci analgesici in alternativa agli oppioidi¹¹.

In uno studio pubblicato il 2 maggio 2022 su *Nature Communications*, i Ricercatori della San Diego School of Medicine dell'Università della California hanno utilizzato organoidi cerebrali umani per svelare come una mutazione genetica associata a una forma profonda di autismo interrompa lo sviluppo neurale degli organoidi derivati dai pazienti. L'uso degli strumenti di terapia genica (tecnica CRISPR) per recuperare la funzione del gene E e del fattore di trascrizione TCF 4 ha ripristinato efficacemente la struttura e la funzione neurale negli organoidi trattati, aprendo finalmente una prospettiva terapeutica in questa devastante malattia del neurosviluppo pediatrico¹².

Infine, è da citare l'ultima frontiera relativa a queste nuove tecnologie: gli Assembloidi.

Essi rappresentano una co-cultura di organoidi cerebrali umani di diversa origine: corticale, spinale, muscolare.

Quando vengono coltivati insieme riescono ad esprimere in modo autonomo sinapsi fisiologiche che realizzano un circuito neuronale funzionale umano che può essere utilizzato per studiare le malattie del 1° motoneurone, come la Sclerosi laterale amiotrofica SLA e/o patologie neuromuscolari¹³. (Figura 3)

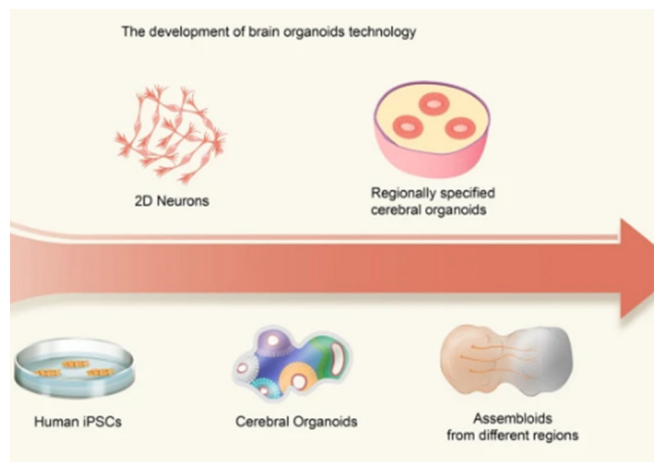


Figura 3: Le tappe evolutive della ricerca human-based e human relevant nelle Neuroscienze, fondata su colture cellulari e tissutali sempre più avanzate.

Conclusioni

Il Professor C. Koch, presidente dell'Allen Institute for Brain Science di Washington ha recentemente affermato che il cervello umano è ancora oggi un'entità misteriosa e complessa ma certamente, alla luce dei risultati finora riportati, le tecnologie innovative che abbiamo passato in rassegna, stanno contribuendo a svelare sempre più le modalità e le caratteristiche del suo funzionamento e della sua organizzazione.

Bibliografia

1. <https://www.salute.gov.it/portale/demenze/dettaglioNotizieDemenze.jsp?...>
2. <https://www.autismspeaks.org>
3. www.my-personaltrainer.it/salute/morbo-di-parkinson.html
4. Fan X, Markram H.A Brief History of Simulation Neuroscience. *Front. Neuroinform.* 07 may 2019, 13:32.
5. <https://biomedicalcue.it/primi-scaffold-3d-ippocampo-umano/49280>
6. data.europa.eu/89h/a8fd26ef-b113-47ab-92ba-fd2be449c7eb
7. Errico G. "New approach methodologies" come strumenti innovativi nella medicina di precisione e nella ricerca biomedica. *Il Cesalpino*, aprile 2021, 52:40-43
8. Guy B, Zhang JS, Duncan L et al. Human neural organoids: Models for developmental neurobiology and disease. *Dev. Biol.* 2021 Oct; 478: 102-121
9. Caporale N, Leemans M, Birgeron L et al. From cohorts to molecules: adverse impacts of endocrine disrupting mixtures. *Science* 18/02/22 Vol 375 issue 6582
10. Lee CT, Chen J, Kindberg A et al. CYP3A5 Mediates effects of cocaine on human neocortical organoids: studies using an in vitro 3D self-organized hPSC model with a single cortex like unit. *Neuropsychopharmacology* 2017 Feb; 42 (3) 774-784
11. <https://www.nanion.de/wp-content/uploads/2023/04/2023-Human-In...>
12. Papes F, Camargo AP, de Souza JS et al. Transcription factor 4 loss of function is associated with deficits in progenitor proliferation and cortical neuron content. *Nature Communication* 2022, 13, article n°2387
13. Andersen J, Revah O, Miura Y et al. Generation of functional human 3D cortico-motor Assembloids. *Cell* 2020 Dec 23; 183 (7): 1913-1929 e26.

Metodi alternativi, loro accettazione e utilizzo: quali sfide rimangono da affrontare?

Alternative methods, their acceptance and use: what challenges remain to be addressed?

FRANCESCA PISTOLLATO

Ph.D Humane Society International (HSI), Europa

Per corrispondenza:
francesca.pistollato@gmail.com

Riassunto

Nell'ultima decade, si è osservato un crescente ed esponenziale sviluppo di modelli innovativi comunemente definiti NAMs (*new approach methodologies*), alternativi alla sperimentazione animale e basati sulla specie umana, nello sforzo comune d'incrementare l'affidabilità e la predittività dei risultati ottenuti sia nell'ambito della ricerca biomedica che in ambito regolatorio, e parallelamente ridurre (e idealmente evitare) l'uso di animali finalizzati a questi scopi. Tuttavia, recenti analisi suggeriscono che il numero di animali utilizzati a scopi scientifici non sia diminuito significativamente negli ultimi anni, soprattutto guardando a quelli antecedenti la recente pandemia da COVID19. In questo breve articolo, vengono discusse le principali sfide di natura tecnico/scientifica, di carattere conoscitivo, normativo/regolatorio, ed economiche/finanziarie che attualmente rimangono da affrontare affinché i modelli innovativi basati sulla specie umana possano essere ampiamente accettati e utilizzati.

Parole chiave: Nuovi approcci metodologici; sfide; normative; convalida; bandi di finanziamento.

Abstract

In the last decade, there has been a growing and exponential development of innovative models commonly defined as NAMs (new approach methodologies), alternatives to animal experimentation and based on the human species, in the common effort to increase the reliability and predictability of the results obtained both in biomedical research and in regulatory testing, and at the same time to reduce (and ideally avoid) the use of animals for these purposes. However, recent analyzes suggest that the number of animals used for scientific purposes has not significant-

ly decreased in recent years, especially when looking at those before the recent COVID19 pandemic. In this short article, I discuss what technical/scientific, cognitive, legislative/regulatory, and economic/financial challenges currently remain to be addressed in order for innovative models to be widely accepted and used.

Keywords: NAMs; challenges; regulations; validation; funding calls.

■ Introduzione

Negli ultimi anni la ricerca scientifica, di base e traslazionale, e in ambito regolatorio ha visto un crescente sviluppo, disseminazione e utilizzo di modelli innovativi comunemente definiti NAMs (*new approach methodologies*), alternativi alla sperimentazione animale nel tentativo comune e condiviso d'incrementare l'affidabilità e la predittività dei risultati e delle evidenze scientifiche, questo anche in risposta alla Direttiva UE 2010/63 che norma l'utilizzo degli animali utilizzati a scopi scientifici e promuove l'applicazione del principio delle tre R (Replacement (sostituzione), Refinement (perfezionamento), Reduction (riduzione)).

Tuttavia, nonostante gli investimenti a livello europeo in questa direzione, soprattutto nei più recenti programmi quadro di finanziamento alla ricerca (Horizon 2020 (H2020), ed Horizon Europe), il numero degli animali utilizzati a scopi scientifici non è diminuito significativamente negli ultimi anni. Una recente analisi ha infatti evidenziato che l'uso di animali nella ricerca di base e traslazionale nell'Unione Europea fra il 2015 e il 2018 non ha subito alcun declino stabile, considerando anche che il 70% di animali è destinato alla ricerca biomedica di base per la quale non è previsto alcun obbligo di utilizzo di ani-

mali¹.

Numerose sono le sfide che devono essere superate per promuovere un'ampia accettazione dei NAMs, in particolare si possono annoverare sfide di natura tecnico/scientifica, di carattere conoscitivo, normativo/regolatorio, ed economiche/finanziarie (Figura 1).

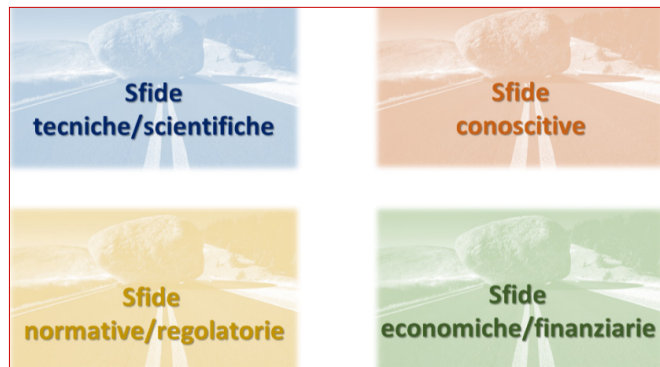


Figura 1: Principali sfide da affrontare per un'ampia accettazione e utilizzo dei metodi innovativi basati sulla specie umana (NAMs).

In questo breve articolo, vengono prese in considerazione le principali sfide che attualmente si devono affrontare affinché i modelli innovativi basati sulla specie umana possano essere ampiamente accettati e utilizzati, nell'auspicio che ciò possa di conseguenza determinare una diminuzione significativa del numero di animali utilizzati per scopi scientifici.

■ Sfide tecniche e scientifiche

Fra le possibili sfide di carattere tecnico/scientifico, è riconosciuta la necessità di caratterizzare sempre meglio e, idealmente, convalidare i nuovi modelli *in vitro* complessi, quali quelli in 3D (sferoidi, organoidi, ecc.), organ-on-chip e microfluidici, oltre ad armonizzare l'uso di definizioni e nomenclature comuni². Recenti lavori hanno evidenziato l'importanza di definire controlli di qualità specifici per i più recenti modelli cellulari, come riportato da Pamies e co-autori³.

Vi è, altresì, la necessità di migliorare l'accesso e la distribuzione dei tessuti e delle cellule umane raccolti dalle bio-banche, assicurando alti standard di qualità, come indicato dall'OECD (OCSE), che ha definito raccomandazioni specifiche per l'approvvigionamento di cellule e tessuti, lo screening dei contaminanti, l'analisi di biomarcatori del modello cellulare/tissutale e i relativi test funzionali, considerando che questi elementi possono influenzare vari aspetti del metodo *in vitro*¹.

Inoltre, anche le tecniche di (neuro)imaging e computazionali sono in fase di continuo sviluppo, e recentemente la riproducibilità e la convalida dei modelli computazionali (*o in silico*), che essenzialmente prevede che, tramite l'uso di un certo software, per lo stesso input

chiunque ottenga lo stesso risultato, indipendente dal fatto che sia giusto o sbagliato, è stata discussa in recenti lavori, quale ad esempio⁴.

■ Sfide conoscitive

Le sfide legate alla conoscenza sono fra le più complesse da affrontare, considerata anche la natura epistemologica delle stesse. In ambito scientifico, come anche in campo medico, vi è spesso una generale riluttanza a cambiare un qualsivoglia approccio metodologico consolidato da tempo (e con il quale precedenti finanziamenti possono essere stati ottenuti o che è stato oggetto di pubblicazioni scientifiche), a favore di uno nuovo e meno conosciuto, seppur tecnologicamente più avanzato e affidabile. Questo aspetto è stato anche recentemente discusso dal NC3Rs (un'organizzazione scientifica con sede nel Regno Unito che lavora a livello nazionale e internazionale con la comunità di ricerca per sostituire, perfezionare e ridurre l'uso di animali nella ricerca e nella sperimentazione) nel suo recente documento strategico⁵. È opportuno riconoscere le barriere significative che impediscono l'adozione di modelli innovativi basati sulla specie umana; anche quando i dati pubblicati indicano in molti casi una maggiore capacità predittiva di questi modelli rispetto a modelli *in vitro* più semplici (es. colture in 2D) o ai tradizionali modelli animali⁶, il cambiamento nell'approccio metodologico non appare evidente. Un'ulteriore barriera è anche rappresentata dalla polarizzazione dei punti di vista all'interno della società, che può inibire la comunicazione e le collaborazioni, fondamentali per cambiare percezioni e pratiche⁵.

Altro aspetto da considerare è talvolta la mancanza di know-how o conoscenza degli attuali modelli basati sulla specie umana, come conseguenza di una mancata esposizione a informazioni o aggiornamenti scientifici. Tali corsi di formazione e training sono stati mappati nel 2019 dal Centro comune di ricerca (CCR, JRC) della Commissione Europea, che ha pubblicato un inventario dei corsi e delle risorse disponibili per l'istruzione e la formazione sul principio delle 3R. Lo scopo di questa raccolta di dati, intrapresa tra giugno e settembre 2018, è stata quella di fornire una panoramica dei corsi e delle risorse di istruzione e training sulla teoria e l'applicazione delle 3R offerte a livello di scuola secondaria superiore, universitario e professionale in tutto il mondo (per un totale di 569 corsi e risorse mappate)⁷.

Inoltre, anche la fruizione di big data risulta talvolta inefficace, così come anche l'archiviazione a lungo termine dei dati scientifici (conservazione dei dati) e l'applicazione del concetto "open data". Se i dati misurati vengono perduti o non possono più essere letti o interpretati, le informazioni sono perse per sempre. Incentivare pratiche di "open data" e "open access" permette di rendere i dati liberamente disponibili a tutti in una forma che consenta anche ai non esperti di utilizzarli e ottenerne risultati scientifici. Ciò presuppone il rendere "open" (aperto) il formato dei dati, con l'accurata annotazione sia di dati che metadati. Recenti iniziative sono

I. GIVIMP, Chapter 5. Test Systems. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264304796-10-en.pdf?expires=1692610901&id=id&accname=guest&checksum=8033C2B60AC152FD605AD8687483117D>

state avviate da alcuni enti finanziatori della ricerca per sviluppare e costruire infrastrutture di analisi e dati a livello nazionale ed europeo⁸.

Per meglio confrontare la capacità predittiva di diversi metodi e modelli e i dati estrapolati da studi *in vivo* e *in vitro* (o *in silico*), è importante altresì incentivare studi IVIVE (*in vitro/in vivo extrapolation*), così come anche studi di *systematic review*. Recentemente, un modello di fegato su chip (*liver-on-chip*) sviluppato dalla company Emulate ha dimostrato una capacità superiore al modello animale (o ad altri modelli *in vitro* semplici) nel predire il danno epatico indotto da farmaco (o *drug-induced liver injury, DILI*), che rappresenta una delle principali cause di fallimento della sperimentazione clinica correlata alla sicurezza e il conseguente ritiro dal mercato^{9,10}. In particolare, tale modello ha dimostrato un'elevata sensibilità, equivalente al 87%, nell'identificare farmaci che sono stati approvati per studi clinici dopo essere stati testati sia su animali che su sistemi *in vitro*, ma che alla fine si sono rivelati epatotossici nell'uomo (il *liver-on-chip* ha rilevato il rischio di DILI per quasi 7 farmaci epatotossici su 8 riscontrati). Studi di comparazione analoghi a questo permetteranno di consolidare maggiormente il grado di fiducia nell'utilizzo di tali modelli innovativi.

Altro aspetto rilevante da evidenziare in ambito conoscitivo è la mancanza (o la scarsa rappresentanza) di revisori esperti nell'uso di modelli innovativi basati sulla specie umana, sia nell'ambito della valutazione di progetti scientifici che durante il processo di revisione di articoli *peer-reviewed*. Talvolta i revisori di un articolo scientifico richiedono un raffronto dei dati ottenuti *in vitro* (o *in silico*) con dati *in vivo*, nella consolidata convinzione che il modello animale rappresenti ancora il "gold standard" di riferimento in ambito di ricerca biomedica o in tossicologia¹¹. Il problema del cosiddetto "terzo revisore" è stato recentemente evidenziato anche dal Dott. Donald Ingber, il quale sostiene che sia ormai tempo di richiedere la convalida o la conferma di evidenze ottenute *in vitro* utilizzando modelli complessi *in vitro* (quali gli organi su chip), piuttosto che modelli animali¹².

■ Sfide normative e regolatorie

È evidente che un cambio di passo a livello legislativo e normativo rappresenta uno step essenziale affinché tali modelli sperimentali possano essere ampiamente accettati e utilizzati dalla comunità scientifica. Un recente ed eclatante passo in questa direzione è rappresentato dal recente *FDA Modernization Act 2.0*¹³, una legge approvata e firmata a dicembre 2022 negli Stati Uniti che autorizza l'uso di alcuni modelli alternativi alla sperimentazione animale, inclusi test cellulari e modelli computerizzati, per ottenere un'esenzione da parte della Food and Drug Administration (FDA) per verificare la sicurezza e l'efficacia di un nuovo farmaco. Anche l'India si è allineata a questa posizione, passando un simile emendamento di legge che mira a sostituire l'uso

degli animali nella ricerca, e in particolare nei test farmacologici¹⁴. Analogamente, anche l'Unione Europea, il Canada, il Brasile e altri paesi hanno compiuto progressi legislativi finalizzati a promuovere l'utilizzo di metodologie non-animale per lo sviluppo di nuovi farmaci. Sebbene in molti paesi lo sviluppo di questi metodi e modelli sperimentali sia ancora agli esordi, il superamento di queste barriere legislative rappresenta un forte incentivo per l'industria ad accelerare lo sviluppo e l'incorporazione di questi nuovi metodi nel loro portafoglio di attività interne, e ad istituire collaborazioni (partnership) multidisciplinari fra industria e università, al fine di supportare il processo decisionale in ambito normativo.

■ Sfide economiche e finanziarie

Per quanto concerne le sfide di natura economico/finanziaria, la porzione di investimenti destinati ai NAMs, a dispetto di quanto si possa credere, non appare ad oggi adeguata o sufficiente. Da un'analisi dei finanziamenti allocati da parte della Commissione Europea nel più recente programma di finanziamento alla ricerca (Horizon Europe)¹⁵, emerge che su un totale di 95,5 miliardi, sono 270 milioni gli euro destinati allo sviluppo e all'implementazione di modelli innovativi alternativi alla sperimentazione animale. Facendo un rapido calcolo, ciò si traduce in circa 45 milioni di euro/anno per un programma di sei anni. L'incremento di tale quota rispetto al precedente programma europeo H2020, è stato del 24%, significativamente inferiore rispetto all'incremento registrato nel passaggio da FP7 (settimo programma quadro) ad H2020, dove l'aumento era stato del 40%¹.

Si deve anche considerare che, sebbene alcuni recenti bandi (o *calls for proposals*) incentivano la presentazione di progetti di ricerca basati sull'uso di NAMs sia per la ricerca di base che quella traslazionale, spesso il linguaggio adottato nella descrizione di questi bandi non sembra essere unidirezionale e coerente. Ad esempio, il JPND, il Programma comune dell'UE per la ricerca sulle malattie neurodegenerative, incentiva l'utilizzo di materiale clinico, coorti di pazienti e NAMs *human-based* (non-animale), ma al contempo enfatizza anche l'importanza di "migliorare gli attuali modelli animali", facendo riferimento anche a concetti quali la "reverse translation", per il quale la condizione umana è mappata su un modello animale appropriato o dati ottenuti da studi clinici vengono confrontati con dati ottenuti su animali¹⁶. È anche per questa mancanza di una chiara enfasi nel linguaggio dei più recenti bandi di finanziamento che non viene data priorità all'uso dei NAMs nell'agenda di ricerca, a dispetto dell'acclarato elevato tasso di fallimento (circa 90%) nel processo di sviluppo di farmaci, come conseguenza di una mancata efficacia e/o tossicità inaspettata o inspiegabile¹⁷.

È importante considerare che un'eventuale redistribuzione dei finanziamenti verso i NAMs presuppone anche la definizione di piani di cambiamento strutturale: ad esempio, un ente di ricerca che dovesse decidere di

destinare i propri finanziamenti (o parte di essi) verso attività di ricerca *animal-free*, dovrebbe anche programmare e attuare piani di riconversione di strutture, quali gli stabulari, per ridotto utilizzo. Oltre ai cambiamenti strutturali, un cambiamento di questo tipo presupporrebbe anche la riprogrammazione o l'introduzione di nuove competenze e opportunità di formazione, affinché la ricerca e le carriere del personale coinvolto non vengano compromesse, ma al contrario integrate in queste nuove attività.

■ Conclusioni

Le sfide che rimangono da affrontare per poter assistere ad un'ampia accettazione e utilizzo dei metodi innovativi (NAMs) basati sulla specie umana sono molteplici e di varia natura. Una generale reticenza nei confronti di questi nuovi approcci metodologici ed inerzia in parte della comunità scientifica e da parte di alcuni portatori di interesse, così come anche l'incapacità (o l'assenza di volontà) di abbracciare il cambiamento rappresentano probabilmente i principali ostacoli a questo cambio di paradigma. In Europa si è discussa l'adozione del principio del *"Just Transition"* in relazione al *Green Deal* europeo, per garantire che la transizione concreta verso un'economia climaticamente neutra avvenga in modo equo¹⁸. A dispetto delle ovvie differenze in magnitudine, lo stesso approccio potrebbe essere adottato anche in ambito scientifico, con la promozione di un cambiamento di paradigma verso modelli non-animale e più rilevanti per la specie umana. In ultima istanza, come sostiene il Prof. Thomas Hartung, *"non è più una questione se siamo abbastanza bravi con le alternative; è molto più una questione di transizione da una tecnologia all'altra... E' come quando siamo passati dalle carrozze alle automobili. Questo non è stato fatto cambiando un pezzo alla volta fino a quando la carrozza non sembrava un'auto, ma è stato fatto con tecnologie parallele fino a quando le persone hanno visto che i loro pregiudizi non erano più giustificati e la nuova tecnologia era semplicemente migliore"*¹⁹.

Bibliografia

- [1] L. J. Marshall, H. Constantino, and T. Seidle, "Phase-In to Phase-Out—Targeted, Inclusive Strategies Are Needed to Enable Full Replacement of Animal Use in the European Union," *Anim. Open Access J. MDPI*, vol. 12, no. 7, p. 863, Mar. 2022, doi: 10.3390/ani12070863.
- [2] M. Piergiovanni et al., "Putting Science into Standards workshop on standards for organ-on-chip," *Stem Cell Rep.*, vol. 16, no. 9, pp. 2076–2077, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.stemcr.2021.07.010.
- [3] D. Pamies et al., "Guidance document on Good Cell and Tissue Culture Practice 2.0 (GCCP 2.0)," *ALTEX*, vol. 39, pp. 30–70, 2022, doi: 10.14573/altex.2111011.
- [4] G. Lerma-Usabiaga, N. Benson, J. Winawer, and B. A. Wandell, "A validation framework for neuroimaging software: The case of population receptive fields," *PLOS Comput. Biol.*, vol. 16, no. 6, p. e1007924, Jun. 2020, doi: 10.1371/journal.pcbi.1007924.
- [5] "Our strategy | NC3Rs." <https://nc3rs.org.uk/who-we-are/our-strategy> (accessed Aug. 21, 2023).
- [6] D. E. Ingber, "Human organs-on-chips for disease modelling, drug development and personalized medicine," *Nat. Rev. Genet.*, vol. 23, no. 8, pp. 467–491, Aug. 2022, doi: 10.1038/s41576-022-00466-9.
- [7] M. Holloway, O. Florean, F. Busquet, L. Farcal, and A. Tenie, "Three Rs Education and Training Courses and Resources," Mar. 2019, Accessed: Aug. 21, 2023. [Online]. Available: <http://data.europa.eu/89h/d0569abb-b5ab-4b9e-9e16-d70cea7a89f9>
- [8] A. Heiss, "Big Data Challenges in Big Science," *Comput. Softw. Big Sci.*, vol. 3, no. 1, p. 15, Nov. 2019, doi: 10.1007/s41781-019-0030-7.
- [9] J. Wells, "Organ-Chips and Animal Models: Sensitivity Explained," *Emulate*, Jun. 06, 2023. <https://emulatebio.com/organ-chips-and-animal-models-sensitivity-explained/> (accessed Aug. 21, 2023).
- [10] L. Ewart et al., "Performance assessment and economic analysis of a human Liver-Chip for predictive toxicology," *Commun. Med.*, vol. 2, no. 1, Art. no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1038/s43856-022-00209-1.
- [11] C. E. Krebs, A. Lam, J. McCarthy, H. Constantino, and K. Sullivan, "A survey to assess animal methods bias in scientific publishing," *ALTEX*, Jul. 2023, doi: 10.14573/altex.2210212.
- [12] D. E. Ingber, "Is it Time for Reviewer 3 to Request Human Organ Chip Experiments Instead of Animal Validation Studies?," *Adv. Sci. Weinh. Baden-Wurt. Ger.*, vol. 7, no. 22, p. 2002030, Nov. 2020, doi: 10.1002/advs.202002030.
- [13] R. [R-K. Sen. Paul, "S.5002 - 117th Congress (2021-2022): FDA Modernization Act 2.0," Sep. 29, 2022. <http://www.congress.gov/bill/117th-congress/senate-bill/5002> (accessed Aug. 21, 2023).
- [14] "Current Affairs | New Drugs and Clinical Trial Rules (2023)," Kamaraj IAS Academy in Chennai. <https://www.kamarajiasacademy.com/> (accessed Aug. 21, 2023).
- [15] "Horizon Europe," Jul. 17, 2023. https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe_en (accessed Aug. 22, 2023).
- [16] "Alignment Actions," JPND Neurodegenerative Disease Research. <https://neurodegenerationresearch.eu/initiatives/jpnd-alignment-actions/> (accessed Aug. 22, 2023).
- [17] D. Sun, W. Gao, H. Hu, and S. Zhou, "Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it?," *Acta Pharm. Sin. B*, vol. 12, no. 7, pp. 3049–3062, Jul. 2022, doi: 10.1016/j.apsb.2022.02.002.
- [18] "The Just Transition Mechanism." https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/european-green-deal/finance-and-green-deal/just-transition-mechanism_en (accessed Aug. 22, 2023).
- [19] S. Moutinho, "Researchers and regulators plan for a future without lab animals," *Nat. Med.*, pp. 1–4, Jun. 2023, doi: 10.1038/s41591-023-02362-z.

La natura su prescrizione nella pratica: modelli internazionali e loro tendenze

Prescription nature in practice: international models and their trends

PIERANGELA FIAMMETTA PIRAS*
STEFANIA PINNA**
GIUSEPPE BARBIERO***

*Il Bosco di Puck (Cortona), centro di Osservazione sperimentale di GREEN LEAF, Laboratorio di Ecologia Affettiva, Università della Valle d'Aosta
**GREEN LEAF - Groupe de Recherche en Education à l'Environnement et à la Nature, Laboratorio di Ecologia Affettiva, Università della Valle d'Aosta - Université de la Vallée d'Aoste - Italy
***GREEN LEAF - Groupe de Recherche en Education à l'Environnement et à la Nature, Laboratorio di Ecologia Affettiva, Università della Valle d'Aosta - Université de la Vallée d'Aoste - Italy

Per corrispondenza:
pierangela.piras@virgilio.it

Riassunto

Gli Interventi basati sulla Natura (IbN) sono programmi, attività o strategie che mirano a coinvolgere le persone in esperienze basate sulla Natura con l'obiettivo specifico di ottenere un miglioramento della salute e del benessere, e che si stanno dimostrando efficaci come supporto ai trattamenti di molte malattie croniche, ma anche nel modificare favorevolmente i comportamenti dei pazienti e nel migliorare l'inclusione delle persone nella comunità. Inoltre, gli IbN hanno il potenziale per diminuire l'impatto ambientale dell'assistenza sanitaria, facilitando contemporaneamente la diffusione di una cultura pro-ambiente e, se attuati in modo opportunamente strutturato, hanno dimostrato un bilancio costi-benefici decisamente promettente.

Si tratta tuttavia di interventi complessi che devono essere adattati alle singole realtà territoriali e per i quali non è sufficiente l'impegno dei medici prescrittori, ma necessitano della costruzione di reti e partenariati attivi in tutta la comunità locale, della capacità di agire in una prospettiva interdisciplinare e la messa a disposizione di adeguate risorse.

I Modelli internazionali già risultati efficaci possono incoraggiare l'avvio di iniziative pilota italiane, ma mettono anche in guardia sugli aspetti che non devono essere trascurati o sottovalutati per evitare sprechi di risorse a fronte di scarsi benefici reali.

Parole chiave: Prescrizioni verdi, Interventi basati sulla Natura, malattie croniche, salute planetaria, connessione con la Natura.

Abstract

Nature-based Solutions (NbSs) are programs, activities or strategies that aim to involve people in experiences in Nature

with the aim of obtaining an improvement in health and well-being, as an aid to the treatment of many chronic diseases, but also in favorably modify patients' behaviors and improve the inclusion of people in the community. Furthermore, NbSs have the potential to decrease the environmental impact of health care, while simultaneously facilitating the diffusion of a pro-environmental culture and, if implemented in a properly structured way, have demonstrated a very promising cost-benefit balance.

However, these are complex interventions that must be adapted to individual territorial realities and for which the commitment of prescribing doctors is not sufficient, but require the construction of active networks and partnerships throughout the local community, the ability to act in a interdisciplinary and the availability of adequate resources.

The international models, which have already proven results, can encourage the launch of Italian pilot initiatives, but they also warn of the aspects that must not be neglected or underestimated to avoid wasting resources in the face of little real benefit.

Keywords: Green prescriptions, Nature-based Interventions, chronic diseases, planetary health, connection to Nature

■ Introduzione

Gli Interventi basati sulla Natura (IbN)¹ sono programmi, attività o strategie che mirano a coinvolgere le persone in esperienze basate sulla Natura con l'obiettivo specifico di ottenere un miglioramento della salute e del benessere, e che si stanno dimostrando efficaci come supporto ai trattamenti di molte malattie croniche, quali diabete, obesità, patologie cardiovascolari e mentali², ma anche nel modificare favorevolmente i comportamenti dei pazienti e

nel migliorare l'inclusione delle persone nella comunità. Inoltre, gli IbN hanno il potenziale per diminuire l'impatto ambientale dell'assistenza sanitaria, facilitando contemporaneamente la diffusione di una cultura pro-ambiente³ e, non ultimo, laddove attuati in modo opportunamente strutturato, hanno dimostrato un bilancio costi-benefici decisamente promettente⁴.

Gli IbN che possono essere prescritti a scopo terapeutico comprendono numerosi programmi e attività che prevedono l'esposizione alla Natura come elemento centrale. Dunque possono essere inclusi tra gli IbN l'orticoltura e il giardinaggio, le attività di restauro e conservazione della biodiversità, l'agricoltura sociale, i programmi in aree selvatiche, attività motorie e attività creativo-espressive in aree "verdi" e "blu", l'osservazione e l'apprezzamento della Natura, attività con animali da compagnia in ambienti naturali.

Spesso, la prescrizione non prevede però un singolo IbN considerato isolatamente, ma nel programma terapeutico l'intervento principale è integrato da altri. Ad esempio, insieme a proposte come l'esercizio fisico in un parco urbano, possono essere comprese periodiche Immersioni in Foresta e attività domestiche di cura delle piante. Ancora, gli IbN possono essere associati e integrare interventi di riabilitazione fisica o varie forme di psicoterapia convenzionali. In effetti, nonostante la lunga e ricca storia sulla Natura utilizzata come strumento terapeutico o quale elemento complementare ad altre pratiche, comprese quelle educative e motorio-sportive all'aperto, i nuovi approcci presentano numerose sfide per poter lavorare più strettamente con i sistemi sanitari, incluso il coinvolgimento di fornitori di IbN che possono non avere esperienza nello sviluppo di interventi con precisi obiettivi terapeutici e nel lavorare con persone con disturbi fisici e mentali. Inoltre, la capacità delle PV di affrontare i fattori sociali ed economici sottostanti alla cattiva salute è ancora limitata. Si tratta dunque di un approccio complesso che deve sostenere situazioni a loro volta complesse. Ad esempio, a fronte del fatto che le malattie croniche colpiscono il 40% della popolazione italiana, tra cui 12,5 milioni di persone con multicronicità, secondo il Rapporto Bes 2021 dell'ISTAT, nel 2021 l'11,0% delle persone che avevano bisogno di visite specialistiche o esami diagnostici ha dichiarato di aver rinunciato per problemi economici o legati alle difficoltà di accesso al servizio. Nel 2021 è cresciuta anche la quota di persone che ha dovuto rinunciare a visite o accertamenti, confermando l'aumento già osservato negli anni precedenti. Inoltre, la percentuale di medici di Medicina Generale (MMG) che hanno in carico più di 1.500 assistiti, aggiornata al 2019, era il 36,0%, confermando la crescita degli ultimi 15 anni, con un conseguente aggravio per i MMG dell'attività di assistenza di base. Sono anche confermate le disuguaglianze di genere, territoriali, culturali e socio economiche. Per questo, da tempo, sono sempre più ricercati approcci sistemici per l'assistenza ai malati cronici e un cambio di passo delle politiche di prevenzione, che preveda anche una miglior collaborazione tra sistemi sanitari e comunità, compreso il coinvolgimento

della società, delle sue istituzioni e di tutte le sue varie risorse⁵. Anche i modelli attuativi internazionali delle "Prescrizioni Verdi" (PV), talvolta definite "prescrizioni naturali" o "prescrizioni ecologiche", hanno dimostrato che non è sufficiente l'impegno dei singoli medici, ma è fondamentale un'azione comunitaria, adatta al contesto nel quale viene attuata, e azioni che agevolino i medici per gli interventi con i propri pazienti.

■ Evoluzione e stato dell'arte delle prescrizioni verdi in ambito internazionale

Attualmente le PV si stanno diffondendo in tutti i Continenti, ed esistono molteplici percorsi di riferimento che coinvolgono le cure primarie, ma anche gruppi di comunità, centri di supporto e consulenza, servizi di salute mentale della comunità e operatori di collegamento. Questi elementi determinano poi la diversificazione delle strategie da adottare in ogni singola realtà, rendendo ciascuna attuazione un caso a sé.

Di seguito alcuni Modelli tra i più consolidati e/o esemplificativi.

ParkRx America

Park Rx America è un'organizzazione senza scopo di lucro, che incoraggia i medici e altri operatori sanitari a "prescrivere" i parchi ai pazienti, promuovendo questi spazi come luoghi da frequentare e in cui migliorare la propria salute⁶. La prescrizione, effettuata durante le visite di routine, indirizza i pazienti a un parco locale e specifica l'attività da svolgere, la sua frequenza e la sua durata.

Park Rx America rappresenta lo sviluppo più recente di una lunga tradizione di "Park Prescription" (PP), risalente al secolo scorso, sviluppatasi nella convinzione che i parchi urbani potessero contribuire alla salute della comunità. Le prime iniziative furono finanziate e ottennero l'adesione di diverse organizzazioni sanitarie ma anche sportive, mentre l'interesse della popolazione favorì il coinvolgimento di amministrazioni locali, università, parchi nazionali e altre istituzioni. All'inizio degli anni 2000, il concetto di utilizzare dosi giornaliere di "tempo verde" divenne sempre più comune nella letteratura scientifica internazionale e comparvero le prime dimostrazioni di efficacia, ad esempio per migliorare i sintomi del disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), fornendo supporto al nascente movimento PP, ulteriormente rilanciato nel 2005 dal libro di Richard Louv *The Last Child in the Woods*, che ha contribuito a sensibilizzare l'opinione pubblica statunitense sui danni della mancanza di accesso alla Natura da parte dei bambini. L'anno successivo fu creata l'organizzazione *Children & Nature Network*, che riunisce le persone per concentrarsi sull'aiutare i bambini ad avere più accesso alla Natura e ai suoi benefici. Sempre nel 2005, un medico cardiologo, frustrato dall'incapacità di influenzare il cambiamento dei comportamenti nel contesto clinico, organizzò una passeggiata con i suoi pazienti. Se ne presentarono un centinaio e da quella

prima esperienza è nato il programma *Walk with a Doc*. Si tratta di eventi gratuiti in cui un medico parla della salute e cammina con i partecipanti per incoraggiare uno stile di vita sano.

Il movimento PP si affermò invece ulteriormente nel 2008, quando negli Stati Uniti erano stati istituiti oltre 50 PP documentati in vari Stati, concentrandosi su diversi obiettivi con programmi ad hoc, compreso il contrasto all'obesità infantile, e raccogliendo nuovi dati sui benefici sanitari delle attività svolte nei parchi.

Dieci anni dopo, Parks Victoria Australia ha sviluppato il concetto mondiale di *Healthy Parks, Healthy People* (HPHP), attualmente istituito anche in Europa da *Euro-parc Federation*. La campagna HPHP ha portato a nuovi programmi e partnership, con Michele Obama che ha lanciato *Let's Move* e altre organizzazioni a livello nazionale che aderirono al movimento PP. Sebbene ciascuno di questi programmi fosse diverso a seconda delle esigenze della comunità e dell'esperienza dei partner professionali, ogni PP aveva un'attenzione simile agli ambienti esterni come spazi sani. Per fornire ai professionisti esempi di PP ed evidenze scientifiche, il NRPA ha pubblicato due rapporti: *Prescribing Parks for Better Health*, nel 2012, e *Prescribing parks for better health: Success stories*⁷, nel 2013. Nel tentativo di migliorare l'organizzazione, nel 2013 sono stati riuniti gruppi di professionisti del parco, operatori sanitari e fornitori di servizi per discutere del sostegno al movimento PP. L'iniziativa Park Rx è quindi emersa con "l'obiettivo di sostenere la comunità emergente di professionisti di Park Prescription". Questo è stato l'inizio di una coalizione nazionale incentrata sulla promozione delle PP, fornendo risorse e ispirando più ricerca. Nel 2013, è stato lanciato DC Park Rx a Washington DC, non solo diventando un modello di successo, ma attirando l'attenzione nazionale dei media. DC Park Rx ha creato un database online di ricerca di parchi nell'area DC, a cui gli operatori sanitari potevano accedere mentre parlavano con i pazienti per identificare i parchi dei dintorni. I medici potevano così stampare le descrizioni di una pagina per i pazienti da portare a casa che evidenziava i servizi del parco, le caratteristiche, la sicurezza, le indicazioni e altre informazioni pertinenti.

Nel 2014, i parchi statali hanno iniziato a offrire un pass giornaliero gratuito attraverso la presentazione di una prescrizione medica. Nel 2015, negli Stati Uniti esistevano oltre 100 programmi di PP e l'iniziativa ParkRx ha tenuto in quell'anno il primo *National ParkRx Day*, aiutando i parchi a evidenziare al pubblico il legame tra le loro visite ai parchi e la loro salute. Utilizzando invece un modello di prescrizione sociale, *Prescribe-a-bike*, lanciato nel 2016, fornisce ai pazienti sia la prescrizione dell'attività fisica sia il trasporto nel centro di Brooklyn. La prescrizione fornisce anche un abbonamento gratuito di un anno al bike sharing, un casco gratuito, una fascia da braccio riflettente, l'accesso alle corse di gruppo e un diario per riflettere sulle esperienze. Sempre nel 2016, in California, è stato convocato *The Health Outdoors!* Forum, riunendo 200 agenzie di parchi e di sanità pubblica, organizzazioni basate sulla comunità e istitu-

zioni accademiche di tutta la Bay Area per discutere le migliori pratiche per PP in collaborazione con i partner locali. Lo slancio e le iniziative della California hanno contribuito a sviluppare un dibattito nazionale sui PP, con l'iniziativa ParkRx che, nel 2017, è diventata appunto un'organizzazione no profit, con la missione di "ridurre il peso delle malattie croniche, aumentare la salute e la felicità e promuovere l'ambiente". Attualmente, le prescrizioni del parco promuovono sia l'attività fisica sia l'esposizione alla Natura. Se, infatti, le ricerche sugli esiti diretti sulla salute delle persone con malattie in atto restano difficoltose, è sempre meglio descritto come la connessione con la Natura induca comportamenti più salutari⁸. Pur non essendo un PP, anche il programma *Walk with a Doc* (WWAD) si concentra sul cambiamento del comportamento, e i partecipanti al WWAD intervistati hanno indicato di sentirsi più istruiti, di fare più esercizio fisico e di apprezzare l'interazione con i medici al di fuori della clinica⁹. Considerando che la motivazione al cambiamento di comportamento e il cambiamento di comportamento stesso sono antecedenti gli esiti di salute fisica e mentale, questo può rappresentare un ambito di ricerca interessante.

Dal punto di vista dei parchi la "prescrizione" rappresenta un modo per promuovere la loro frequentazione, ma il messaggio risulta efficace anche al pubblico e agli operatori sanitari, perché la "prescrizione" comprende sia il concetto di istruzione scritta da un medico che autorizza un paziente a ricevere un farmaco o un trattamento, sia "una raccomandazione fornita da una persona autorevole". Però la prescrizione induce a ritenere autorevole anche la persona che guiderà il trattamento, e questo può rappresentare un rischio laddove gli operatori non sono adeguatamente preparati o vengono proposte attività e modalità senza provata efficacia. Va infatti sottolineato che i PP hanno una grande varietà di parti interessate e diverse prospettive che possono essere in contrasto tra loro persino dal punto di vista terminologico. Un professionista di attività nei parchi, un istruttore sportivo, un funzionario della sanità pubblica e un medico possono avere percezioni e usi diversi per termini quali esercizio, attività fisica, gioco, sport e parco. Gli operatori sanitari potrebbero cercare di aumentare la forma fisica attraverso l'esercizio mentre i professionisti dei parchi parlano di gioco e sport, pensando di condividere lo stesso significato. Questo può scoraggiare le prescrizioni da parte dei medici ma, al contempo, una terminologia troppo tecnica potrebbe allontanare i pazienti.

Attualmente, il movimento PP immagina un futuro in cui le aree naturali pubbliche sono collegate al Sistema Sanitario americano, che potenzialmente incentivi i pazienti a essere fisicamente attivi in contesti all'aperto, promuovendo al contempo una corretta gestione dei terreni pubblici, aumentando la salute dei suoi componenti e generando consapevolezza sulla Natura. Si tratta ormai di un movimento non solo locale, ma globale, per aumentare la salute di persone di tutte le età. Resta tuttavia la necessità di migliorare l'evidenza degli esiti sanitari delle PP, le cui specifiche sono necessarie agli

operatori sanitari per l'invio dei propri pazienti. Resta anche il limite che il termine "ParkRx" è nato in contesti prevalentemente urbani, dove i parchi nelle vicinanze sono i mezzi più facilmente disponibili ai quali i residenti possono avere un accesso quotidiano, e i residenti urbani possono percepire i parchi come sinonimo di Natura. Nelle aree non urbane, tuttavia, i parchi non sono necessariamente presenti né, se ci sono, è scontato che si tratti delle aree migliori per le attività outdoor. Nelle aree rurali, i quartieri sono spesso costituiti da forme diverse di spazi verdi (cortili, percorsi verdi, aree naturali, foreste, giardini, arboreti, riserve e così via) che non sono etichettati come parchi, e pertanto potrebbe non essere considerati coerenti con ParkRx.

Infine, dal punto di vista pratico, molti operatori sanitari lamentano il fatto di avere poco tempo da dedicare a istruire i pazienti su come approcciare il contatto e le attività in Natura, e sono riluttanti a prescriverli se non sono certi che i pazienti aderiranno con costanza. Dunque si delinea spesso la necessità di una organizzazione diversa delle PP, ad esempio attraverso l'invio ad operatori sanitari "intermedi", come accade nelle Prescrizioni Sociali, in grado di fornire ai pazienti le corrette informazioni, orientarli meglio alle attività più opportune e sostenerli per superare eventuali barriere di accesso, come la mancanza di tempo, di mezzi di trasporto, ecc, garantendone dunque la compliance. Una considerazione chiave di questo tipo di processo di riferimento è tuttavia che ci sia un sistema di *follow-up* in base al quale il reparto ParkRx riferisce all'operatore sanitario in merito alla conformità del paziente con la prescrizione.

Nature on Prescribing, Shetland ed Edinburgo

I medici di Medicina Generale delle isole Shetland, nel Regno Unito, hanno iniziato a prescrivere attività in Natura ai loro pazienti utilizzando un calendario dedicato, chiamato *Nature Prescription*¹⁰, sul quale è possibile spuntare le attività più indicate per ciascun paziente e anche la lunghezza di eventuali percorsi. Il progetto è guidato dal *National Health Service* (NHS)-Shetland, un sistema sanitario finanziato con fondi pubblici nel Regno Unito, e dalla *Royal Society for the Protection of Birds* (RSPB) scozzese. La *Nature Prescription* è stata lanciata nell'ottobre 2018 e rappresenta un incentivo per i pazienti perché interagiscano quotidianamente con la Natura, proponendo attività da completare individualmente, diverse per ogni mese. Il calendario suggerisce inoltre attività stagionali aggiuntive, luoghi da visitare e fauna selvatica da osservare in ogni periodo dell'anno. Per quanto venga tenuto conto dei bisogni di salute personali, l'obiettivo principale di questi materiali è quello di incoraggiare i pazienti a esplorare modi per scoprire autonomamente i benefici della Natura per sé stessi, piuttosto che essere orientati a obiettivi specifici. In questo approccio, dunque, la finalità è soprattutto la connessione con la Natura e l'impegno con essa, piuttosto che semplicemente esercitarsi all'aperto con la Natura come "sfondo". Questo ha aiutato i medici che, altrimenti, non avrebbero saputo cosa raccomandare di specifico né dove inviare i propri pazienti

Nel 2020, *Nature Prescription* è stata replicata ad Edinburgo con un progetto pilota che ne ha testato l'approccio nel contesto urbano. Durante le prime consultazioni pre-pilota con i medici di base, alcuni di loro hanno affermato di non essere della zona in cui lavoravano e, in effetti, sentivano di aver bisogno di una maggiore conoscenza della Natura circostante. Pertanto, ai prescrittori sono stati forniti non solo i foglietti illustrativi e i calendari, ma anche una mappa di spazi verdi e blu locali. Le mappe messe a disposizione comprendono aree di particolare interesse vicine agli ambulatori e possono essere fotocopiate per i pazienti e/o inserite nel sito web dello studio medico, e a cui è possibile accedere da remoto. Inoltre, sono state fornite risorse e pacchetti extra per i prescrittori, insieme a poster per sensibilizzare i pazienti al progetto pilota e versioni più grandi del calendario mensile da inserire nelle sale di attesa.

I materiali utilizzati nel progetto pilota di Edimburgo sono stati dunque sviluppati adattando al contesto urbano il volantino e il calendario creati per le Shetland, coinvolgendo a tale scopo direttamente gli operatori sanitari e considerando le aree naturali locali, ma anche la letteratura scientifica più aggiornata sulla connessione con la Natura e su come essa può sostenere al meglio la salute e il benessere. Il volantino di Edimburgo fornisce infatti una serie di suggerimenti per relazionarsi con la Natura di prossimità e con i parchi locali, compresi percorsi a piedi e in gruppo, visite ai boschi o al mare, e anche altre attività da svolgere a casa. I pazienti sono incoraggiati a stare con la Natura e notare l'esperienza stessa piuttosto che concentrarsi su aspetti cognitivi, quindi sulla conoscenza della Natura. Studi che esplorano la relazione tra connessione con la Natura, benessere e comportamenti pro Natura hanno infatti dimostrato che la conoscenza della Natura è meno importante del notare e dell'interessarsi ad essa attraverso le attività quotidiane¹¹, e che notare e sperimentare la bellezza della Natura è fortemente correlato con i benefici della connessione con la Natura¹², compreso l'aumento di emozioni positive, il senso di meraviglia e il sentire di far parte di qualcosa più grande di sé stessi. Accanto a questo, il materiale messo a disposizione offre ulteriori suggerimenti per attuare azioni di cura per la Natura, come creare una casa per la fauna selvatica, piantare bulbi o fare volontariato in un parco o ripulire un torrente. I pazienti sono inoltre incoraggiati a constatare come si sentono e cosa provano, ad esempio rispondendo a domande come "Qual è stata la tua esperienza preferita?", "Come ti senti ora mentre la ricordi?". In effetti, incorporare atteggiamenti di consapevolezza può approfondire la connessione e le esperienze della natura, ma può anche migliorare la salute psicologica e il senso di benessere dei pazienti. Nel complesso, i materiali mirano dunque a ispirare i pazienti (e i prescrittori) per esplorare e godere dei semplici piaceri di stare con la Natura e trovare modi affinché coinvolgerla sia reciprocamente vantaggioso.

Nel 2022 sono stati pubblicati gli esiti di questo progetto pilota¹³: quasi 350 pazienti di tutte le fasce d'età

hanno ricevuto una Nature Prescription, sono state fornite prescrizioni per 32 condizioni di salute differenti, il 69% con indicazioni per la salute mentale, 17% per supportare la salute fisica e il 10% per entrambi. Inoltre, quasi i tre quarti dei pazienti che hanno fornito un feedback hanno affermato di averne tratto beneficio, con la maggior parte che ha dichiarato di continuare a connettersi con la Natura ogni settimana, e l'87% di loro afferma che è probabile o molto probabile che continuerà a farlo in futuro. La prescrizione formale è stata gradita perché dava ai pazienti il "permesso" e la motivazione per interagire con la Natura, ed era un'alternativa sicura e senza farmaci che pensavano funzionasse. Va sottolineato che, se in questo modello, un elemento cruciale sono i materiali stessi, cioè il depliant *Nature Prescriptions* e il calendario mensile di attività, oltre ad ulteriori idee su cosa fare con e nella Natura, questa strategia era già affine ad altre risorse messe a disposizione localmente, come il calendario sugli animali selvatici da osservare nei vari mesi dell'anno, dunque ben si inseriva nelle abitudini e nella cultura locale.

Prescrizioni Sociali Verdi – Regno Unito

In linea con i principi dei modelli di cura per le malattie croniche, è quello delle Prescrizioni Sociali Verdi, considerato una buona pratica anche da Interreg Europe¹⁴. Il percorso *Green Health Prescription* è stato lanciato in Scozia nel 2019¹⁵, e ha offerto ai pazienti la possibilità di ricevere una prescrizione da un professionista sanitario, un servizio comunitario oppure di scegliere un servizio o un'area naturale in modo autonomo. Il percorso consente ai pazienti di contattare un consulente, tramite un servizio telefonico, che è in grado di orientarlo ad un programma che il paziente ritiene possa essere piacevole e che si adatti alle sue esigenze di trattamento. In Scozia, la politica *Our Natural Health Service* (ONHS) è stata sviluppata da *NatureScot*, l'agenzia scozzese per la Natura. La strategia mira ad affrontare i problemi di salute mentale, l'inattività fisica e le disuguaglianze sanitarie con l'obiettivo di affrontare i problemi di salute pubblica attraverso un'azione intersettoriale, aumen-

tando l'accesso all'impegno all'aperto e al contatto con la Natura. Di conseguenza, sono state sviluppate partnership diverse per la "salute verde" che implementano l'ONHS a livello locale.

La Prescrizione Sociale Verde (PSV) consente agli operatori sanitari di indirizzare i pazienti con problemi di salute fisica e mentale a una serie di servizi locali non clinici che incorporano l'essere nella e l'interazione con la Natura. Le PSV prevedono inoltre "link operators" che collegano i pazienti ai gruppi e alle agenzie della comunità (vedi Figura 1) per il supporto pratico ed emotivo, sulla base di una "conversazione su ciò che conta per te". I potenziali beneficiari di questa iniziativa sono molti, in particolare per le persone vulnerabili che non hanno accesso o il reddito disponibile per scoprire e frequentare gli ambienti naturali in modo autonomo. Il coinvolgimento delle Amministrazioni comunali è a sua volta fondamentale per il riconoscimento del ruolo della Natura per sostenere la salute fisica e mentale dei residenti. I Comuni devono infatti coinvolgere e riunire operatori sanitari e gruppi della comunità per far sì che le Prescrizioni Sociali Verdi si realizzino.

Nel 2020 il governo del Regno Unito ha investito oltre 4 milioni di sterline in un'iniziativa SPG "test and change" in sette regioni dell'Inghilterra, in risposta all'aumento dei problemi di salute mentale durante la pandemia di Covid-19¹⁶. È seguita una valutazione della capacità di erogazione e della percezione dell'SPG tra il pubblico e i medici. Ciò ha incluso un sondaggio di 4.000 membri del pubblico in generale e 501 operatori sanitari, inclusi 370 medici generici. Sia gli operatori di collegamento che i medici generici ritenevano che l'SPG potesse essere utile come integrazione ad un approccio olistico, in particolare per i problemi di salute mentale, ma che ancora non era stata resa efficiente come avrebbe dovuto. Ad esempio, è stata riscontrata la difficoltà di mantenersi aggiornati sui tipi di servizi offerti, tenendo conto che questi dipendono anche da fattori stagionali. Inoltre, i servizi offerti non descrivono sempre gli obiettivi specifici di salute che possono affrontare, e molti link operators finivano con l'indirizzare più spesso

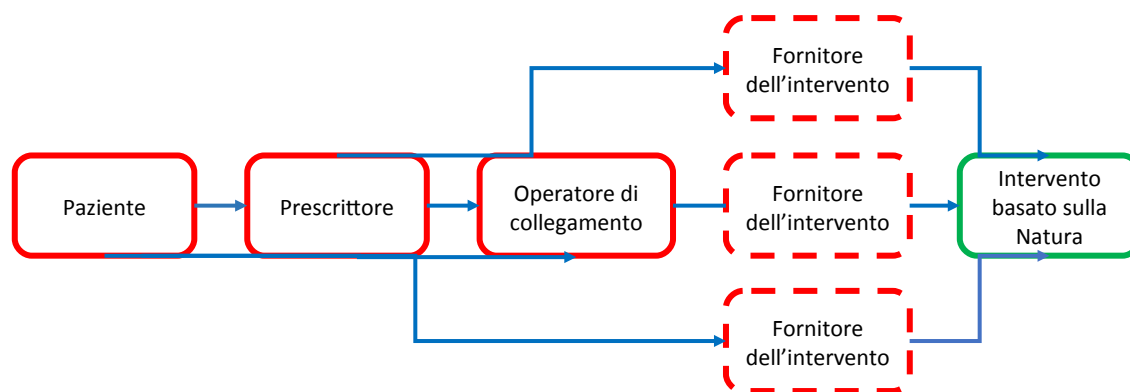


Figura 1 Percorsi possibili del paziente nelle Prescrizioni Sociali Verdi. Operatori di collegamento e fornitori di servizio sono comunque sempre coordinati con il prescrittore

i pazienti ad attività motorio-sportive all'aperto piuttosto che alla completa diversità e opportunità degli IbN. Non ultimo, molti dei fornitori di IbN hanno riferito di aver dovuto accogliere pazienti con condizioni di salute molto complesse (come gravi malattie mentali o gravi disabilità fisiche) che non erano formati né attrezzati per affrontare, trovandosi in difficoltà loro stessi e mettendo a rischio i pazienti coinvolti. A fronte dei limiti denunciati, nel loro insieme, i sette siti di test e apprendimento hanno dimostrato un grande potenziale della SPG, con anche la capacità di affrontare alcune delle problematiche emerse durante la pandemia, e la possibilità delineare sempre meglio modelli replicabili.

Prescrizioni per la salute planetaria, Finlandia

La città di Lahti, nella Finlandia meridionale, con 120.000 abitanti, è stata nominata Capitale verde dell'UE 2021 per il suo lavoro a lungo termine per un ambiente sostenibile. In tal senso ha anche avviato un programma regionale per la salute e l'ambiente, *Nature Step to Health 2022–2032*¹⁷, che integra la prevenzione delle malattie croniche, la perdita della Natura e la crisi climatica nella prospettiva della "salute planetaria"¹⁸. Le malattie non trasmissibili scelte come indicatori specifici per il Programma di Lahti sono asma, diabete, obesità e depressione, ma vengono seguiti anche i dati relativi alle malattie cardiovascolari e autoimmuni. Le azioni pratiche riguardano tutti i cittadini per favorire un'alimentazione sana, aumentare l'attività fisica e la mobilità, migliorare l'ambiente abitativo e favorire i contatti con la Natura. Queste azioni sono anche prescrizioni per la salute planetaria, con uno sforzo educativo congiunto della sanità e il pubblico laico. Nel 2021 è stato creato il sito Web con informazioni sulla salute planetaria e i relativi progetti di ricerca, i procedimenti, le migliori pratiche e risultati dei progetti. Queste informazioni e pubblicazioni o eventi sono condivisi anche tramite piattaforme di social media per rivolgersi a diversi gruppi di interesse. Al fine di raggiungere un pubblico più ampio, vengono sviluppati podcast, conferenze e materiali didattici, in coerenza al successo ottenuto da queste strategie nel programma finlandese per le allergie 2008-2018, riconosciuto dalla Commissione europea tra le migliori pratiche delle malattie non trasmissibili nel 2021. L'autorità congiunta Päijät-Häme per la salute e il benessere attua il programma insieme alla città e al campus universitario di Lahti. I dati raccolti vengono utilizzati dai registri ufficiali e vengono effettuati sondaggi tramite questionari. Vengono promosse ricerche trasversali, nuovi servizi e soluzioni basate sulla Natura per la sostenibilità ambientale. Per avviare l'attuazione del programma, nel 2022, è stata organizzata una campagna basata su video chiamata *Planetary Prescription*, invitando cinque abitanti del posto di diverse fasce d'età a testare un "piano di salute planetaria" pilota personalizzato della durata di due mesi, creato da un medico specializzato, per verificare se le scelte più ecologiche sono anche salutari. Le prescrizioni planetarie comprendevano raccomandazioni sull'esercizio fisico da svolgere in ambienti naturali, la

dieta, e il rafforzamento dei legami con la Natura attraverso attività specifiche. Durante l'esperimento, sono stati misurati e valutati i cambiamenti nell'impronta di carbonio e nella salute dei partecipanti. In media, l'impronta di carbonio è diminuita del 17%, il benessere generale è migliorato del 16% e i punteggi di esaurimento mentale sono diminuiti del 36%. Gli esiti del progetto pilota sono stati pubblicati anche sulla rivista scientifica *The Lancet*¹⁹.

■ **Conclusioni**

In un recente indagine australiana, attuata allo scopo di analizzare i bisogni, le preferenze, gli ostacoli e i fattori abilitanti per l'implementazione delle PV²⁰, sono stati discussi i domini e le tematiche ritenute più rilevanti dalla letteratura scientifica internazionale e confermati dalle analisi delle diverse esperienze (vedi Tabella 1). In sintonia con le conclusioni di tale dibattito e analizzando le diverse esperienze internazionali, si può concludere che non può esistere un unico Modello di Prescrizioni Verdi, probabilmente neppure all'interno di una singola Nazione, dove la presenza di mare, foreste, laghi e fiumi, la disponibilità di parchi urbani o di aree rurali, condiziona di volta in volta gli IbN che è possibile e utile implementare per garantire accesso e continuità delle cure ai pazienti, e benefici per l'intera popolazione e gli ambienti naturali stessi. In tal senso è indispensabile che i servizi offerti siano progettati in una prospettiva di salute globale, prevenendo gli impatti negativi sull'ambiente, comprese flora e fauna, ma anzi favorendo il restauro e il mantenimento di una sana biodiversità. La costruzione di partenariati, reti e percorsi è fondamentale e deve essere adattata alle risorse, esigenze e cultura locale, così come deve potersi integrare con le infrastrutture e l'organizzazione sanitaria presente. I prescrittori devono essere coinvolti già in fase progettuale, sia per agevolare il loro lavoro sia per aiutarli ad aumentare la propria consapevolezza sui benefici della Natura e poterla così trasferire ai propri pazienti. I fornitori delle IbN devono essere sostenuti perché possano superare la prospettiva competitiva

Dominio 1	
Comunità: Consultazione e Personalizzazione	
Temi	Adattamento ai bisogni specifici e insoddisfatti della popolazione
	Adattamento per l'accessibilità alle attività di prescrizione in natura
	Coinvolgimento e costruzione della fiducia con la comunità
Dominio 2	
Sistemi: costruire partenariati e reti	
Temi	Stabilire connessioni e costruire percorsi
	Creare risorse adeguate al territorio e modelli di cura del paziente
	Integrare le infrastrutture nei sistemi e con lo scopo
Dominio 3	
Prescrittori: coltivare la consapevolezza e la capacità di attuazione	
Temi	Consapevolezza e familiarità del medico prescrittore con la prescrizione naturale e i suoi benefici
	Allineamento con la consultazione delle cure primarie e il modello medico
Dominio 4	
Prescrizioni: Riconoscere i Fondamenti	
Temi	Consegna centrata sulla persona
	Sostenere il cambiamento comportamentale per l'adozione e la sostenibilità
	L'impegno sociale come fattore abilitante e risultato
Dominio 5	
Impostazione esterna: interfaccia tra ambienti sociali e naturali	
Temi	Risposta adattiva alle sfide e ai cambiamenti ambientali
	Aumentare il profilo della prescrizione naturale

Tabella 1. Domini e temi per la progettazione e l'attuazione delle Prescrizioni verdi. Adattato da Foley H, et al (2023)

di mercato e possano invece organizzare un'offerta di servizi corrispondente alle reali necessità del territorio, descrivendo quindi precisamente e realisticamente quali risultati sono in grado di ottenere, e possano anche formarsi e attrezzarsi adeguatamente per affrontare i pazienti anche complessi che potrebbero essere loro inviati. Trattandosi di interventi su bisogni specifici e che devono essere personalizzati, eventuali operatori di collegamento potrebbero essere importanti per orientare meglio i pazienti ai servizi più adatti a ciascuno, sollevando i medici da questa attività e garantendo al contempo una maggior compliance.

Per quanto ciò appaia complesso, le esperienze internazionali stanno dimostrando che il bilancio costi benefici è davvero vantaggioso sotto tutti gli aspetti, compresi quelli economici.

Bibliografia

1. Van den Berg, A. E. (2017). From green space to green prescriptions: challenges and opportunities for research and practice. *Frontiers in psychology*, 8, 268.
2. Nguyen, P. Y., Astell-Burt, T., Rahimi-Ardabili, H., & Feng, X. (2023). Effect of nature prescriptions on cardiometabolic and mental health, and physical activity: a systematic review. *The Lancet Planetary Health*, 7(4), e313-e328.
3. Robinson, J. M., & Breed, M. F. (2019). Green prescriptions and their co-benefits: Integrative strategies for public and environmental health. *Challenges*, 10(1), 9.
4. Busk, H., Sidenius, U., Kongstad, L. P., Corazon, S. S., Petersen, C. B., Poulsen, D. V., ... & Stigsdotter, U. K. (2022). Economic Evaluation of Nature-Based Therapy Interventions—A Scoping Review. *Challenges*, 13(1), 23.
5. Wagner, E. H., Austin, B. T., & Von Korff, M. (1996). Organizing care for patients with chronic illness. *The Milbank Quarterly*, 511-544.
6. Stone, E. A., & Roberts, J. D. (2020). Park spaces and the user experience: reconsidering the body in park analysis tools. *Nature and Culture*, 15(2), 123-133.
7. National Recreation and Park Association. (2012). Parks build healthy communities: Success stories. Scaricabile da <https://www.nrpa.org/contentassets/f768428a39aa4035ae55b2aaff372617/healthy-communities-success-stories.pdf>
8. Loureiro, N., Calmeiro, L., Marques, A., Gomez-Baya, D., & Gaspar de Matos, M. (2021). The role of blue and green exercise in planetary health and well-being. *Sustainability*, 13(19), 10829.
9. Sallis, R., Franklin, B., Joy, L., Ross, R., Sabgir, D., & Stone, J. (2015). Strategies for Promoting Physical Activity in Clinical Practice. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 57(4), 375-386.
10. <https://www.rspb.org.uk/natureprescriptions>
11. Lumber R, Richardson M, Sheffield D. (2017) Beyond knowing nature: contact, emotion, compassion, meaning, and beauty are pathways to nature connection. *PLOS One*, 12: e0177189
12. Capaldi C A, Passmore H A, Nisbet E K, Zelenski J M, Dopko R L. (2015) Flourishing in nature: A review of the benefits of connecting with nature and its application as a wellbeing intervention. *International Journal of Wellbeing*, 5(4)
13. Bradley E. (2022), Nature Prescriptions RSPB Scotland A report on the outcomes of an urban pilot of Nature Prescriptions in Edinburgh
14. <https://www.interregeurope.eu/good-practices/green-social-prescribing>
15. Marx, V., & More, K. R. (2022). Developing Scotland's first Green Health Prescription Pathway: A one-stop shop for nature-based intervention referrals. *Frontiers in Psychology*, 13, 817803.
16. Frost, H., Tooman, T., Hawkins, K., Aujla, N., & Mercer, S. W. (2023). Green social prescribing: challenges and opportunities to implementation in deprived areas. *British Journal of General Practice*, 73(733), 342-343.
17. Hämäläinen, R. M., Halonen, J. I., Haveri, H., Prass, M., Virtanen, S. M., Salomaa, M. M., ... & Haahtela, T. (2023). Nature step to health 2022-2032: interorganizational collaboration to prevent human disease, nature loss, and climate crisis. *The Journal of Climate Change and Health*, 10, 100194.
18. Horton, R., & Lo, S. (2015). Planetary health: a new science for exceptional action. *The Lancet*, 386(10007), 1921-1922.
19. Thornton, J. (2022). Prescriptions for the planet. *The Lancet*, 400(10365), 1756.
20. Foley, H., Leach, M., Feng, X., Astell-Burt, T., & Brymer, E. (2023). Towards Key Principles for the Design and Implementation of Nature Prescription Programs. *Sustainability*, 15(12), 9530.

Ugo Corrieri

Alberi e boschi sono vere medicine

Serva me, servabo te



Marina di Grosseto, la Pineta del Tombolo
Oasi San Felice, Sito SIC SIR ZPS ZSC "Natura 2000"

Alberi e boschi sono vere medicine

- Un libro di Ugo Corrieri

Il volume è tratto dalle lezioni che Ugo Corrieri ha svolto come Professore a Contratto di Medicina Forestale presso l'Università della Tuscia, Sede di Rieti, per l'A.A. 2021/2022. Citando centinaia di evidenze scientifiche, mostra come gli alberi e i boschi siano fondamentali per la vita sulla Terra, svolgano numerose azioni benefiche ed abbiano anche veri e propri effetti terapeutici. Tra gli altri, hanno un potente effetto anticancerogeno; migliorano le funzioni cardiocircolatorie e respiratorie, il sistema immunitario, il benessere, la salute psicologica, la resistenza alle malattie, specialmente a quelle cronico-degenerative, così come la capacità di relazionarsi e collaborare con gli altri. Inoltre, contrastano l'inquinamento e i cambiamenti climatici. In particolare, hanno questi poteri le foreste naturali, di cui occorre favorire la crescita su tutto il pianeta, mentre dobbiamo cessarne il taglio indiscriminato: tagliare alberi esistenti per piantarne di nuovi è fallimentare e controproducente, perché sono proprio gli alberi più grandi e più vecchi che producono i maggiori benefici, mentre se li bruciamo come biomasse per produrre energia causano gravissimi problemi di salute a noi stessi e al nostro Pianeta.

EDUARDO MISSONI



CAMPESINA

un medico italiano nel Nicaragua rivoluzionario



libreriauniversitaria.it



MISA Campesina

- Un libro di Eduardo Missoni

“Misa Campesina. Un medico italiano nel Nicaragua rivoluzionario” di Eduardo Missoni, Edizioni Borla, esce con una terza ristampa, dopo ventidue anni dalla prima edizione, profondamente rivisto nel formato e contestualizzato nella situazione attuale di quel paese.

Eduardo aveva deciso di dedicare la sua vita come medico al servizio delle popolazioni più neglette dell'Africa sulle orme di Albert Schweitzer da cui trasse ispirazione. Il destino volle però che si trovasse ad operare in comunità rurali tra le più povere del Nicaragua. È là che, oltre a confrontarsi per la prima volta con nuovi contesti sociali e culturali, dovette affrontare le sfide più diverse di medicina e salute comunitaria – un tema purtroppo ancora oggi assente dagli insegnamenti universitari – nonché della medicina generale, l'ostetricia, la pediatria, la piccola chirurgia. Ai pochi mezzi a disposizione, sopperisce con entusiasmo e dedizione. Ma in Nicaragua il nostro protagonista si trova immerso – come scrive nella prefazione Isabel Allende Bussi – in “una delle due più importanti esperienze trasformatrici dell'America Latina nell'ultimo terzo del secolo XX”, quella cilena guidata da suo padre Salvador e la

rivoluzione sandinista, che l'autore fa rivivere al lettore attraverso l'esperienza diretta.

Oggi il presidente del Nicaragua è di nuovo Daniel Ortega, che all'inizio degli anni '80 guidava il governo di ricostruzione nazionale dopo il trionfo della rivoluzione sandinista contro la trentennale dittatura della famiglia Somoza.

Oggi il regime "orteguista" del presidente Ortega e sua moglie, la vicepresidente Rosario Murillo, governano con il "terrore e la menzogna" piegando le istituzioni al proprio servizio personale. La rivolta popolare del 2018 soffocata nel sangue di centinaia di giovani ha segnato anche l'inizio di una progressiva intensificazione della repressione di qualsiasi espressione della società civile nicaraguense. Il regime ha messo al bando oltre tremila organizzazioni, tra cui la Caritas e la Croce Rossa, ha chiuso università e azzerato la libertà d'informazione, ha incarcerato e costretto all'esilio gli oppositori, privandoli persino della nazionalità. Tra questi anche i compagni della lotta rivoluzionaria e del periodo di ricostruzione. Tra quelli anche Sergio Ramirez, allora vice-presidente, e Dora María Tellez, la ex-comandante "uno" poi divenuta ministro della sanità, che come l'autore racconta nel libro, già nel 2001 condannava senza mezzi termini il tradimento "dell'etica rivoluzionaria" da parte dell'ex-compagno di lotta, che aveva già perso ogni contatto con l'esperienza politica e soprattutto sociale e culturale di prima del 1990, lasciando intuire la tragica trasformazione di cui oggi è protagonista.

Che senso ha leggere (o rileggere) "Misa Campesina" (Messa contadina) a quarant'anni dal trionfo di quella rivoluzione che aveva alimentato una solidarietà internazionale senza precedenti di migliaia di giovani che come Eduardo ambivano, ciascuno con le proprie motivazioni e la propria storia, ad "un mondo un po' migliore", per poi dover giungere ad amare conclusioni?

Gli ideali che animarono il nostro protagonista sono gli stessi che da sempre animano i giovani di tutte le età che rivendicano per sé e per le generazioni che verranno un futuro sostenibile, di giustizia e di pace tra i popoli e con la madre terra. Oggi più che mai quei giovani sono coscienti del fallimento della società dei consumi, accumulatrice e devastatrice di risorse naturali.

Allora, "Misa Campesina" non è solo il solo racconto avvincente di un medico e delle sfide quotidiane umane e professionali che deve affrontare nel condividere la realtà delle popolazioni delle povere aree rurali del Paese centroamericano che ha deciso di servire; non è solo quello del sogno di migliaia di giovani, e poi di una rivoluzione tradita. Offre piuttosto un invito alla riflessione su quella vicenda storica da un osservatorio privilegiato.

Il vissuto che racconta l'autore, e che nella lettura scorre via come fosse un romanzo, insegna anche che bisogna essere preparati individualmente e collettivamente

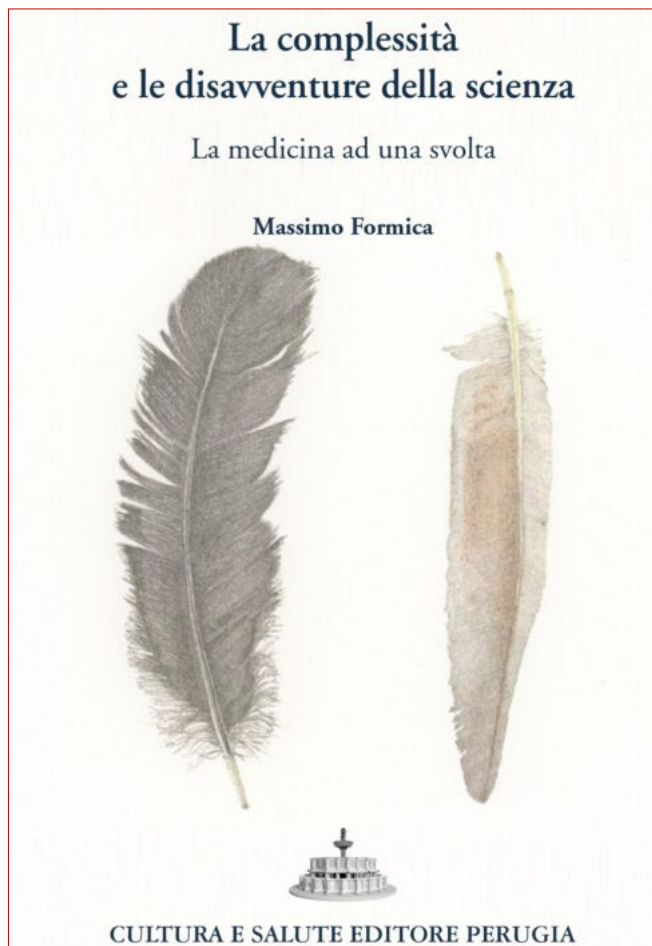
ad affrontare ostacoli, tradimenti, sconfitte. Sempre pronti, però, a ripartire, senza perdere di vista l'ideale che motiva le nostre scelte.

Eduardo Missoni (n. Roma 1954), è medico, specialista in Medicina Tropicale, docente di salute globale, sviluppo e management delle organizzazioni internazionali presso diverse università e istituti di ricerca in Italia e all'estero. Dopo l'esperienza come medico volontario in Nicaragua, è stato funzionario dell'UNICEF in Messico e per quindici anni esperto responsabile dei programmi della Cooperazione Italiana in sanità in America Latina e Africa Sub-sahariana.

Dal 2004 al 2007 è stato il Segretario Generale dell'Organizzazione Mondiale del Movimento Scout.

“La complessità e le disavventure della scienza. La medicina ad una svolta.” Cultura e salute editore Perugia

- Un libro di Massimo Formica



Il testo di Massimo Formica elenca con linguaggio tecnico irto di citazioni bibliografiche, glossario quasi assente e abbondanti rinvii a testi di pubblicazioni in lingua inglese, una grande quantità di sintomi della disgiunzione globale tra conoscenza e prassi, focalizzandosi su salute e sanità.

Le acquisizioni relative all'epigenetica ed alla fluidità del genoma rappresentano il terreno su cui si innestano una serie di evidenze scientifiche relative a interferenti endocrini, metabolomica, proteomica, nutraceutica, nutrigenomica, psico-neuro-endocrino immunologia, tossicologia, farmacotossicologia, caratteristiche dei microbiomi virali, batterici e fungini delle principali sedi corporee, così come delle barriere placentare ed emato-encefalica e molti altri campi di sapere; il tutto converge nella ricostruzione della estrema delicatezza dei sistemi biologici grazie ai quali viviamo e nel mettere in guardia circa l'enorme probabilità di alterarli intervenendo con esposizioni a rischio involontarie e volontarie, regimi alimentari non rigorosi, trattamenti preventivi (tra cui troneggiano i rischi da sieri a RNA, ma anche avvertenze sugli effetti di numerosi adiuvanti) e uso di farmaci.

Per l'autore l'intervento medico alla luce di tali conoscenze è appropriato solo se riesce a tenere conto delle esposizioni pregresse ed attuali alla luce delle finestre di sensibilità ed alle numerose interazioni non lineari che l'introduzione di sostanze a diverso titolo può determinare: se questo caveat viene continuamente rafforzato con riferimenti alla "disavventura" vaccinale cui siamo stati esposti nel corso della sindemia, occorre considerare che esso riguarda certamente non solo quella pratica preventiva, ma, appunto tutto l'intero arco di azioni mediche, restituendoci l'immagine di un paziente come unicum biologico da studiare nelle sue peculiarità e rispettare nelle sue finestre di suscettibilità.

Il testo si compone:

- a) di primi tre capitoli dedicati a presentare, con un linguaggio specialistico, il grande corpo di evidenze disponibili sulle nuove conoscenze scientifiche: l'introduzione ne offre una prima panoplia nel quadro di una lettura diacronica, per poi passare ad approfondimenti tematici nel primo capitolo, dedicato alla "Epigenetic landscape", alla "microbiomica" e alle infezioni, mentre il secondo capitolo affronta il tema dell'inflammosoma.
- b) vi è un capitolo centrale dedicato alla "Rete della complessità del dentro e fuori di noi" titolo che rende bene il senso di quanto sappiamo sulla rete di interazioni e retroazioni che permettono la vita, l'omeostasi dinamica degli organismi viventi ed il loro continuo confrontarsi e rimodellarsi sulla base delle condizioni e delle interazioni con il mondo esterno, a sua volta in dinamica evoluzione;
- c) due capitoli finali - "Le vere emergenze"; "Ulteriori considerazioni e conclusioni" - in cui si tirano le fila dei discorsi fatti per scendere sul terreno del che fare e del che non fare - con due grandi punti di ricaduta:
 - la pratica medica, chiamata a superare la povertà in-

formativa dell'approccio anamnestico classico, per tenere finalmente conto della "filo-onto epigenesi sistemica" ;

- la Pubblica Amministrazione, tanto chiamata ad applicare in modo informato e aggiornato il principio di precauzione quanto richiamata a tenere conto dei risvolti etici nelle opere -mancate- e nelle omissioni - tragicamente frequenti.

Si rilevano alcuni limiti nelle pagine del che fare, dove ci si affida al dover essere, ai richiami all'etica, ai poteri taumaturgici delle condotte che nutrono la spiritualità, cioè all'idealismo della cui capacità di cambiare il mondo reale in cui ci troviamo a vivere ed a lottare, non vengono però fornite adeguate evidenze né sulla base materiale delle forze evocate né sulla loro capacità di invertire nella pratica e con l'urgenza dei tempi una situazione di condivisa gravità.

Tesi di neolaureati e neospecializzati

Chirurgia green: sostenibilità in sala operatoria *Green Theatre: sustainability in the operating room*

Dott. Tommaso Pupi pupi.tommaso@gmail.com

Data discussione della tesi: Firenze il 12/07/2022

Relatore: *Prof. Antonino Morabito*

Correlatori: *Dott. Flavio Facchini, Dott. Stefano Gitto*

Parole chiave: Sostenibilità, Sala Operatoria, Lavaggio senza acqua

Keywords: Sustainability, Operating Room, Waterless hand rub

Premesse: I cambiamenti climatici rappresentano una minaccia per la salute globale e influenzeranno la popolazione mondiale nei prossimi decenni, mettendo a rischio il benessere di miliardi di persone. Le strutture sanitarie, in particolare le sale operatorie, hanno un forte impatto ambientale e contribuiscono ai cambiamenti climatici. In ambito chirurgico i principali fattori sono l'anestesia, i materiali di consumo, la sterilizzazione preoperatoria e il vassoio chirurgico.

Obiettivo dello studio: Valutare il livello di consapevolezza del personale di sala operatoria riguardo al contributo al riscaldamento globale dovuto alle attività chirurgiche.

Materiali e metodi: Durante un periodo di 3 settimane, abbiamo distribuito il nostro questionario validato al personale infermieristico che lavora nelle sale operatorie dell'ospedale pediatrico AOU Meyer attraverso l'intervista diretta.

Risultati: Dei 35 infermieri facenti parte dello staff, 23 hanno risposto. Mentre il 91,3% era a conoscenza dell'effetto serra, nessuno ha saputo identificare correttamente tutti i gas implicati. Per ridurre l'impatto dei gas anestetici, più della metà degli intervistati utilizza un circuito respiratorio chiuso almeno di frequente e il 73,9% utilizza flussi ridotti; inoltre, il 60,9% ha un sistema di purificazione dell'aria nella propria sala operatoria. La stragrande maggioranza (82,6%) preferisce abitualmente l'aria all'N2O, con il 47,8% degli intervistati che la usa sempre. Nessuno preferisce la sanificazione delle mani tramite soluzione idroalcolica; il personale si divide tra il 56,5% che preferisce usare la clorexidina e il 43,5% lo iodopovidone. Molti infermieri (65,2%) hanno valutato che nei loro vassoi chirurgici ci sono strumenti in eccesso e una percentuale ancora più alta (78,3%) è favorevole a rivederli per eliminare gli strumenti non utilizzati. È stato evidenziato un sostanziale equilibrio nella preferenza fra teli monouso (52,2%) e riutilizzabili (47,8%).

Conclusioni: È importante modificare alcune pratiche in sala operatoria per ridurre l'impatto ambientale. Di solito, gli aspetti principali a cui prestare attenzione sono il sistema di illuminazione, i materiali di consumo e l'anestesia. Nelle sale operatorie dell'AOU Meyer, sarebbe importante modificare la procedura di lavaggio delle mani e semplificare il vassoio chirurgico. La cosa più importante è sensibilizzare il personale sanitario; la responsabilizzazione del personale è fondamentale per questa transizione.

Background: Climate change is a threat to global health and will affect world population in the next decades putting the well-being of billions of people at risk. Healthcare facilities, especially operating rooms, generate a significant amount of pollution around the world and contribute to environmental changes. Among the main contributors to the surgical carbon footprint, there are anaesthesia, consumables, pre-operative sterilisation and the surgical tray.

Objective: Explore the awareness level among the OR's working staff, regarding the global warming contribution due to

the surgical activities.

Materials and Methods: During a 3 weeks period, we distributed our questionnaire to the nursing staff working in the AOU Meyer paediatric hospital operating rooms through the direct interview.

Results: Of the 35 nurses making part of the staff, 23 responded. While 91.3% were aware of the greenhouse effect, nobody could correctly identify all the greenhouse gases. To lower the impact of anaesthetic gases, more than a half of the respondents use a close breathing system at least frequently and 73.9% use low flows; in addition, 60.9% have a scavenging system in their OR. The vast majority (82.6%) routinely prefer air to N₂O, with 47.8% of respondents always using it. Nobody prefers waterless hand rub; the staff split with 56.5% preferring chlorhexidine and 43.5% povidone-iodine scrub. Many nurses (65.2%) assessed that there are instruments in excess in their surgical trays and a much higher percentage (78.3%) is favourable to revising them to remove unutilised tools. A substantial balance has been shown in the preference between disposable (52.2%) and reusable (47.8%) textiles.

Conclusion: It is important to change some practices in the OR to lower its carbon footprint. Usually, the main aspects to pay attention to are the lighting system, consumables, and anaesthesia. In AOU Meyer ORs, it would be important to change the hand washing procedure, and streamline the surgical tray. Most important is to raise awareness among healthcare workers; staff empowerment is crucial for this transition.

Norme editoriali

Il Cesalpino è la Rivista medico-scientifica promossa dall'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Arezzo. Pubblica lavori originali, di carattere medico scientifico con periodicità quadrimestrale. La rivista accoglie varie tematiche e rubriche scientifiche in particolare quelle attinenti a Appropriata in Medicina e Ambiente e Salute.

Struttura degli articoli

• I lavori devono essere indirizzati a:

redazionecesalpino@gmail.com

Le relazioni dovranno essere scritte in programma Word con massimo di 4/5 pagine comprese tabelle, grafici e fotografie. Il lavoro deve iniziare con il seguente ordine:

- **Titolo** in italiano e in inglese.
- **Autore** nome cognome, qualifica di tutti gli Autori (professione e sede di lavoro).
- **Indirizzo** e-mail per la corrispondenza.
- **Riassunto/Abstract** in italiano e inglese (250 parole circa).
- **Parole chiave** in italiano e inglese (da 3 a 5 parole).
- **Negli articoli di Ricerca Scientifica** il lavoro va strutturato in: Introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione e conclusioni (usare font times new roman e comunque caratteri convenzionali in corpo 12). Si precisa che tutte le sigle e acronimi, scritti nel testo, devono riportare la definizione per esteso alla loro prima chiamata.
- **Negli articoli di Revisione della Letteratura o Altra Segnalazione Scientifica** il lavoro va strutturato in: Introduzione, Capitoli del Testo, Conclusioni (usare font times new roman e comunque caratteri convenzionali in corpo 12). Si precisa che tutte le sigle e acronimi, scritti nel testo, devono riportare la definizione per esteso alla loro prima chiamata.
- **Figure e Tabelle** se opportune. Per le figure è necessaria la didascalia. Per le tabelle il titolo. Per entrambe il riferimento nel testo e, se opportuno, la fonte. Tutte le figure vanno inviate separate dal testo in formato digitale ad alta risoluzione. Immagini di qualità non idonea possono venir omesse, previa comunicazione all'Autore. Nel caso in cui fosse necessario pubblicare immagini riconoscibili del paziente, l'Autore deve richiedere il consenso informato alla pubblicazione al paziente o alla famiglia compilando l'apposito modulo.
- **Bibliografia** le citazioni bibliografiche vanno riportate nel testo in apice secondo la numerazione araba (1,2,...) oppure tra parentesi (1) con corrispettivo riferimento alla bibliografia scritta in fondo all'articolo, per un massimo di 15-20 citazioni. Gli Autori vanno citati tutti quando non superano il numero di 6. In caso contrario citare i primi 3, seguiti dall'abbreviazione et al. A segui-

re, nell'ordine, il titolo dell'articolo o del libro, il nome della rivista secondo le abbreviazioni internazionali, l'anno, il volume, la prima e l'ultima pagina del testo. Lo schema è il seguente: 1. Cognome N, Titolo articolo. Titolo rivista (secondo le abbreviazioni internazionali) anno;volume:pagine. Es: 1. Fraser GE, Phillips RL, Harris R. Physical fitness and blood pressure in school children. N Engl J Med 1983;67:405-10.

Per gli articoli su Internet dovrà essere indicato il link del sito.

La segreteria redazionale (Segretaria redazionale, Coordinatore redazionale e Direttore responsabile) valuta la conformità degli articoli alle norme editoriali e provvede ad inoltrarli per la loro revisione ad alcuni membri del Comitato Scientifico.

• La segreteria si fa carico di richiedere agli Autori le modifiche al testo secondo le osservazioni dei revisori. Gli Autori sono tenuti a fornire le correzioni entro 15 giorni e prima della pubblicazione online sarà a loro inviata l'ultima stesura definitiva. Le correzioni devono essere inviate a: redazionecesalpino@gmail.com

• La segreteria invia i lavori corretti al Comitato di Redazione che ha il compito di approvare il numero della rivista e suddividere gli articoli pervenuti secondo le diverse rubriche.

La proprietà dei lavori pubblicati è riservata ed è vietata la riproduzione anche parziale degli articoli e delle illustrazioni non autorizzate dall'Editore. I lavori accettati sono pubblicati gratuitamente.

Editore: Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Presidente Ordine dei Medici Arezzo: Lorenzo Droandi

Direttore responsabile: Roberto Romizi

Coordinatore Redazionale: Amedeo Bianchi

Comitato Redazionale:

Borghesi Simona, Grifagni Marcello, Linoli Giovanni, Magi Ezio, Nanni Sara, Nassi Rossella, Parca Gino, Pieri Piero, Rinnovati Andrea, Sereni Paolo.

Comitato Scientifico e Revisori

Ambiente e salute: Bianchi Fabrizio, Borghesi Simona, Di Ciaula Agostino, Gentilini Patrizia, Lauriola Paolo, Maurello Maria Teresa, Romagnoli Carlo, Sallese Domenico, Tamino Gianni.

Appropriatezza in medicina: Bonaldi Antonio, Donzelli Alberto, Murgia Vitalia, Parca Gino, Vernerio Sandra.

Altri lavori scientifici: Grifagni Marcello, Linoli Giovanni, Magi Ezio, Martini Marco, Nanni Sara, Nassi Rossella, Pieri Piero, Andrea Rinnovati, Sasdelli Mauro, Sereni Paolo.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΚΣΕΟΥ ΙΑΤΡΟΥ ΠΑΛΛΙΟΤΑ=

Ἴν, πῶς τῶν ἄλλων κερνυοῖται, βίη
ἐνὶ ἀνθρώποις.



PRO

BEN



Il Cesalpino - Periodico quadrimestrale

Direttore Responsabile Roberto Romizi - Aut. Trib. n°7 - 2001/del registro stampa n°522/2001