

INNOVATION STARTING-POINT

Prospettive passate e future in Sanità

Francesco Saverio Mennini^{1,6}, Chiara Bini³, Eugenio Di Brino^{2,6}, Giulia Falasca², Alessandra Fiore², Agostino Fortunato², Marzia Gallo², Paolo Sciattella³, Matteo Scortichini³, Alessandro Sorrone⁴, Marco Trabucco Aurilio⁵



¹ Research Director EEHTA-CEIS, Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" Institute for Leadership and Management in Health, Kingston University, London, UK

² Ricercatore, Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitarie (ALTEMS) –UCSC

³ Ricercatore, CEIS-EEHTA, Facoltà di Economia, Università di Roma "Tor Vergata"

⁴ Segretario Generale Fondazione Mesit – Medicina Sociale e Innovazione Tecnologica

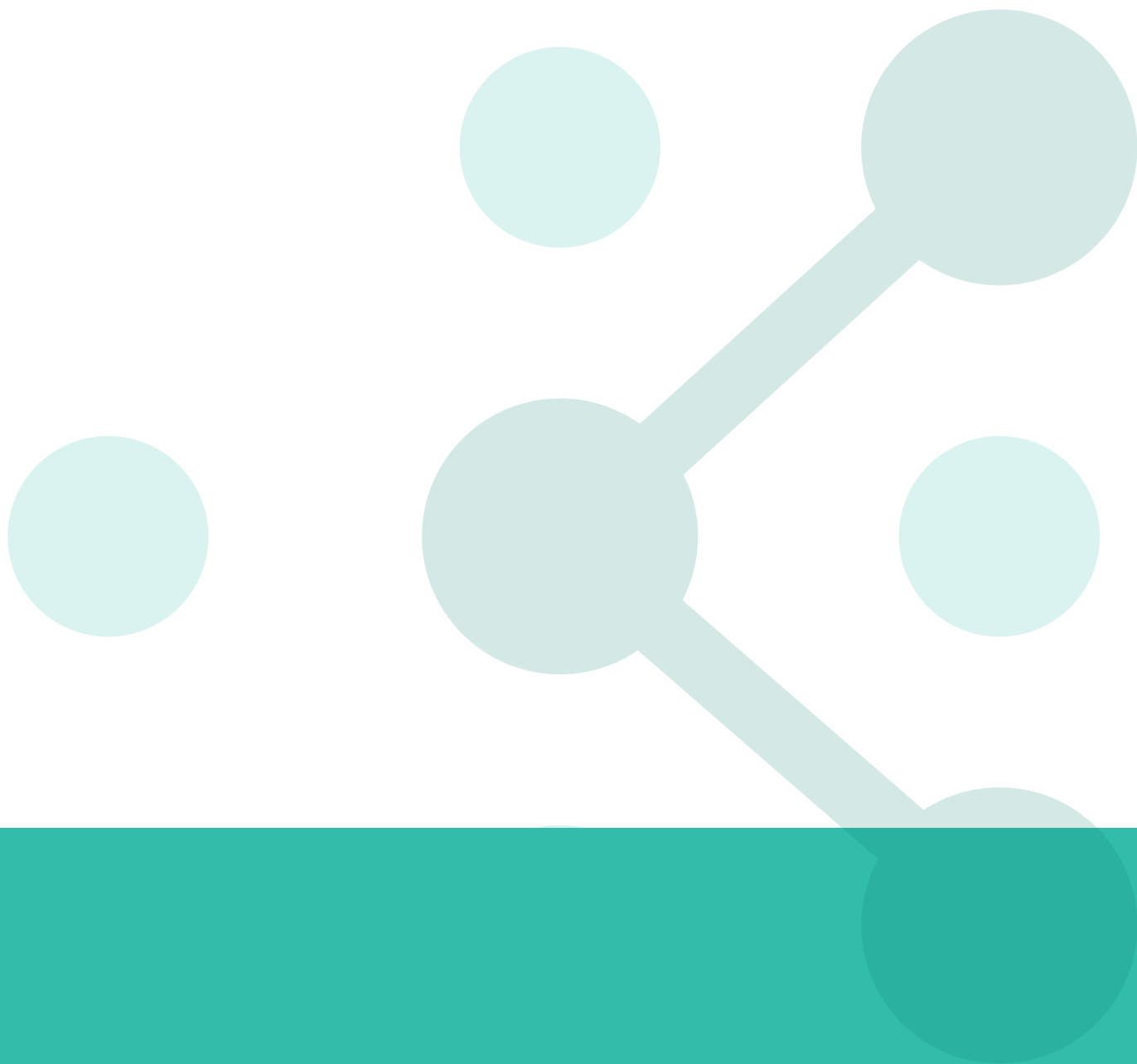
⁵ Presidente Fondazione Mesit – Medicina Sociale e Innovazione Tecnologica

⁶ Comitato Scientifico Fondazione Mesit – Medicina Sociale e Innovazione Tecnologica

NOVEMBRE 2023



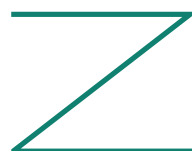
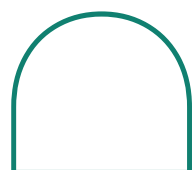
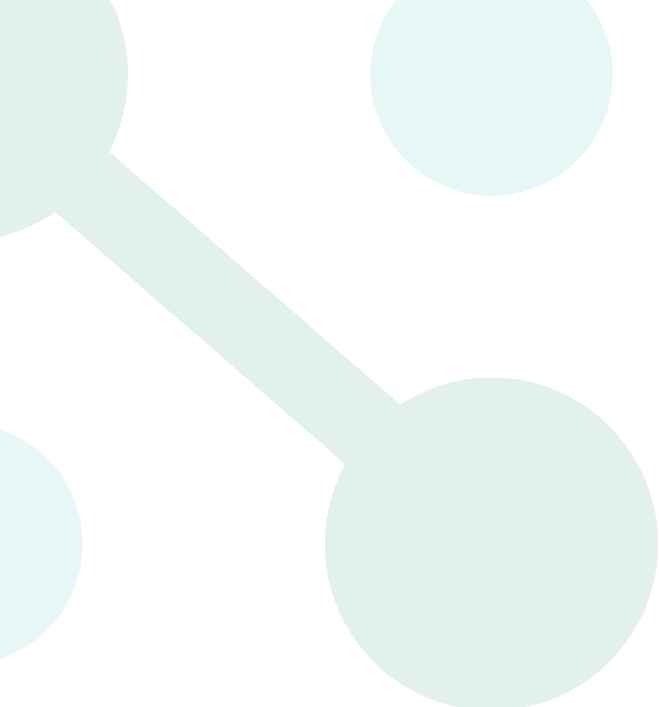
**Health Innovation
Show**



I contenuti sono da considerarsi a tutti gli effetti proprietà e Copyright della Fondazione Mesit. Non possono essere in alcun modo utilizzati o ceduti per finalità diverse da quanto esplicitato nel presente documento. La divulgazione, la copia o la diffusione sono vietate a chiunque altro ai sensi delle normative vigenti.



**Health Innovation
Show**



2

Introduzione

3

L'innovazione e il suo ruolo
in Sanità

8

Il tumore alla mammella

12

Le vaccinazioni

29

L'emofilia

35

Le malattie ischemiche del
cuore

43

Il diabete

49

Bibliografia

Background

In questo particolare momento storico è necessario trovare un luogo, creare un'occasione, aprire una riflessione che con spirito costruttivo porti a sottolineare gli aspetti negativi del nostro sistema così come a valorizzare i punti di forza e le storie positive per dare una direzione allo sviluppo del nostro Paese. A tale scopo, la Fondazione Mesit ha istituito l'Health Innovation Show (HIS) che vuole essere un luogo di confronto, approfondimento, studio e ricerca nel quale gli esponenti più importanti ed influenti del mondo della Sanità si confrontano per il governo del sistema anche al fine di realizzare nuovi modelli di integrazione tra il mondo della salute e quello del welfare. L'obiettivo è creare le condizioni ideali per costruire strategie intersettoriali e intergovernative a lungo termine per affrontare le disuguaglianze sanitarie, valorizzare le risorse messe a disposizione per rendere il SSN maggiormente resiliente e in grado di riconoscere l'innovazione attraverso una valutazione puntuale e appropriata per l'efficientamento del SSN, e contestualmente supportare e incentivare la ricerca scientifica al fine di migliorare la salute della collettività e il benessere per tutti. Il fine ultimo è quello di mettere in connessione tutti i fattori più importanti che determinano e caratterizzano i bisogni di salute.

Obiettivi del documento

L'obiettivo del presente documento è quello di fornire, partendo dalla definizione di innovazione, elementi di background che possano aiutare ad individuare proposte atte a promuovere e identificare l'innovazione in ambito sanitario in modo da indirizzare istituzioni e privati verso output appropriati in termini di dotazioni infrastrutturali e di definizione degli ambiti di cura e designazione di percorsi diagnostico-assistenziali, al fine di migliorare la qualità di vita dei pazienti. Sono stati individuati degli ambiti di analisi per 5 aree terapeutiche: Oncologia, Vaccinazioni, Cardiovascolare, Malattie Rare e Malattie Metaboliche, e per ogni ambito di analisi è stata realizzata una timeline delle innovazioni che hanno maggiormente impattato nell'ambito diagnostico terapeutico, unitamente alla valutazione di alcuni indicatori epidemiologici.

L'innovazione e il suo ruolo in Sanità¹

Il concetto di Innovazione è identificato come uno dei principali fattori che consentono di aumentare la capacità delle organizzazioni di creare Valore. Ma cosa si intende per Innovazione e più specificamente per Innovazione in Sanità?

In "*Leading Innovation: Identifying Challenges and Opportunities using MIT's Three Lenses*"¹ viene descritta l'innovazione quale "un fenomeno osservabile" che offre "approcci pratici per costruire comportamenti innovativi efficaci e capacità di innovazione a lungo termine nelle loro organizzazioni". L'innovazione viene, conseguentemente, intesa come il processo che porta un'idea dall'inizio all'impatto finale. In questa definizione, l'innovazione è esclusivamente un processo e non una tecnologia o una soluzione. La definizione di "innovazione" come "processo" è utile e nega l'uso del termine "innovazione" in sostituzione di un campo tecnico o di una tecnica emergente. L'innovazione, in linea generale, viene esclusivamente interpretata come un processo che coniuga un problema con una soluzione per creare un impatto.

Questa definizione ben si sposa con la branca dell'Economia definita "Economia dell'Innovazione". L'Economia dell'innovazione infatti si concentra sull'innovazione, insieme allo studio della tecnologia, della conoscenza e dell'imprenditorialità. Il suo scopo è capire da dove nascono le nuove idee e come possiamo proporre politiche che incoraggino lo sviluppo di nuovi modi di pensare. Poiché molte nazioni si allontanano da un modello di produzione industriale per passare a un'economia basata sulla conoscenza, l'Economia dell'Innovazione diventa sempre più importante.

Alla luce di quanto descritto sopra, qual è il ruolo dell'Innovazione nel settore sanitario e come si sposa con il concetto che la vede come un processo che coniuga un problema con una soluzione? L'esperienza degli ultimi anni ci ha dimostrato come la Salute sia un fattore determinante per la crescita e lo sviluppo di un Paese e la valenza strategica dell'innovazione scientifica è la chiave per garantire la sicurezza nazionale e rispondere ai bisogni di salute della popolazione. Si sente dunque forte l'esigenza di costruire strategie intersettoriali e intergovernative a lungo termine per affrontare le disuguaglianze sanitarie (che hanno caratterizzato il nostro sistema negli ultimi 10-15 anni) e per valorizzare le risorse

¹ Fiona Murray e Phil Budden, "Leading Innovation: Identifying Challenges and Opportunities using MIT's Three Lenses", Massachusetts Institute of Technology (MIT).

messe a disposizione al fine di rendere il SSN maggiormente resiliente, così da realizzare nuovi modelli di integrazione tra il mondo della Salute e quello del *welfare* ².

Nel contesto sanitario, molto spesso si tende ad associare alla parola “Innovazione” la parola “Costi”, trascurando i costi derivanti dalla “Non innovazione”, sia a livello di Salute pubblica sia in termini di mancata crescita economica. Inoltre, un altro aspetto da considerare è il supporto che l'innovazione tecnologica fornisce alla capacità del sistema Salute di soddisfare i bisogni di salute in termini di anni di vita guadagnati e di impatto sociale ed economico.

E' necessario, quindi, valutare i maggiori costi, tanto diretti quanto indiretti, che il sistema sanitario, e quello economico nel complesso, sosterebbero in assenza delle innovazioni correntemente disponibili. Ma ancora di più è importante comprendere se il sistema Salute è in grado di inglobare l'innovazione nell'attuale scenario organizzativo. In caso negativo, è necessario comprendere quali cambiamenti organizzativi dovremmo mettere in atto per creare strutture ed equipe adatte ai nuovi bisogni di Salute.

In ambito sanitario, le innovazioni possono aiutare a rispondere alle necessità in termini di bisogni di Salute determinati dai cambiamenti demografici. L'elevato numero di tecnologie sanitarie innovative immesse nel mercato e i vincoli di bilancio imposti alla Sanità pubblica comportano l'individuazione di modelli atti ad ottimizzare l'adozione e la diffusione di tecnologie sanitarie che contestualmente siano più efficienti e sicure del comparatore in uso. Ne consegue che, l'identificazione e la comprensione dei fattori sottostanti questi processi siano importanti non solo da un punto di vista teorico, ma anche dal punto di vista delle politiche pubbliche³.

Promuovere l'adozione di tecnologie che introducano benefici dal punto di vista della sicurezza e dell'efficacia, che riducano le duplicazioni e i costi e che contestualmente migliorino gli *outcome*, è una priorità per i decisori in ambito sanitario. Questi interventi sono molto complessi da implementare poiché le innovazioni nel campo della Salute sono spesso il risultato di una combinazione originale di più tecnologie e la loro adozione potrebbe comportare modifiche nell'assetto organizzativo del sistema sanitario. Ancora, l'adozione e la diffusione di una tecnologia sanitaria in un determinato contesto, comporta il coinvolgimento di una varietà di soggetti interessati ed è influenzato dalla natura e dalla

² Mennini FS, Il Sole 24Ore, 2023.

³ Cicchetti A, Fiore A, Iacopino V, Coretti S, Marchetti M, Mennini FS INDIVIDUARE, FINANZIARE E COMUNICARE L'INNOVAZIONE IN SANITA': IL RUOLO DELL'HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. Health Policy Forum SiHTA, 2017.

complessità dell'intervento, dalle caratteristiche del sistema sanitario, dal contesto locale e dalla percezione degli utilizzatori⁴.

Ma quali sono le caratteristiche dell'Innovazione? Con riferimento alle caratteristiche proprie dell'innovazione, la letteratura, oltre ad identificare come criterio guida per la scelta di adozione la valutazione dei suoi benefici e dei costi, individua il cosiddetto vantaggio relativo, da intendersi come la capacità di un potenziale adottante di giudicare se i vantaggi dell'utilizzo di un'innovazione superano i rischi, e la consapevolezza acquisita che l'innovazione sia in grado di migliorare la tecnologia esistente. Il vantaggio relativo dipende (i) dall'avversione al rischio degli adottanti; (ii) dalla predisposizione individuale ad adottare; nonché (iii) dalla avversione al rischio percepito e (iv) dal livello di accettazione dell'innovazione⁵.

Vanno poi considerati i fattori ambientali, che con riferimento alle tecnologie sanitarie, si traducono nei criteri di rimborsabilità per l'utilizzo della tecnologia e che inevitabilmente possono influenzare il ritmo di diffusione di un'innovazione. Le caratteristiche della domanda e del mercato, unitamente alla normativa di riferimento, inevitabilmente giocano un ruolo cruciale sulle scelte di adozione⁶.

Discussione

Lo scenario economico degli ultimi anni ha prodotto un tasso di crescita negativo della spesa sanitaria. Il tentativo di convertire tale trend si è tradotto in una serie di interventi di politica sanitaria che dovrebbero garantire la sostenibilità nel medio - lungo periodo.

Tra i vari interventi e le azioni da mettere in campo, l'HTA ricopre un ruolo essenziale. L'introduzione di tecnologie innovative nelle strutture del nostro SSN dovrebbe essere condizionata alla loro capacità di produrre un valore terapeutico/diagnostico superiore alla tecnologia in uso nella pratica clinica corrente. L'introduzione di una tecnologia innovativa si associa, inoltre, a cambiamenti organizzativi e/o dei processi e a una conseguente rimodulazione dei costi, con un impatto in termini sia di allocazione della spesa per l'SSN che di una più accurata programmazione sanitaria per le Regioni.

⁴ Institute of Health Economics (IHE) (2015). Optimizing adoption and diffusion of medical devices at the system level. Disponibile su: <https://www.ihe.ca/publications/optimizing-adoption-and-diffusion-of-medical-devices-at-the-system-level>.

⁵ Cicchetti A, Leone F, Mascia D. Ricerca Scientifica e Trasferimento Tecnologico. Generazione, valorizzazione e sfruttamento della conoscenza nel settore biomedico. Franco Angeli/Sanità Ed. 2007.

⁶ Rye BC and Kimberly JR. The adoption of Innovations by Provider Organizations in Health Care. Medical Care Research and Review, 64(3): 235-278. 2007.

Per quanto riguarda i dispositivi medici, l'utilizzo delle logiche di HTA rappresenta un elemento imprescindibile poiché la loro adozione comporta un riassetto organizzativo più o meno marcato. Ancora, diviene necessaria una collaborazione a tutti i livelli nel caso in cui l'identificazione dell'attributo "innovativo" non fosse di facile assegnazione. Si evidenzia, quindi, la necessità nel breve periodo di definire uno strutturato sistema di comunicazione, diversificata a seconda degli stakeholder a cui è diretta.

Per i farmaci, con specifico riferimento al riconoscimento dell'innovazione, alcuni ulteriori criteri di definizione dell'innovazione potrebbero essere esplicitati. La definizione del bisogno terapeutico dovrebbe andare di pari passo con la Programmazione Sanitaria in capo al Ministero della Salute e dovrebbe essere effettuata a monte, costituendo il contesto in cui la nuova tecnologia potrà innestarsi, collegandosi in questo modo al concetto di innovazione latu sensu introdotto con l'Economia dell'Innovazione.

Per i programmi di sanità pubblica, che dovrebbero rappresentare l'esempio paradigmatico del concetto di Innovazione, viene identificato il riconoscimento dell'innovazione con la possibilità di contare su soluzioni organizzative nuove in grado di supportare i programmi di sanità pubblica stessi. A fronte di questa esigenza, viene qui ancora ribadita l'esigua adozione delle metodiche di HTA nel contesto attuale, pur riconoscendo che tali strumenti, essendo basati sulle evidenze e prevedendo un ampio coinvolgimento delle parti interessate, sarebbero utili al disegno di politiche efficaci, ad estendere al massimo il commitment degli operatori e la partecipazione degli utenti (cruciale in questi casi), e alla definizione delle priorità⁷.

Questa è la principale sfida che bisogna affrontare. Programmare il futuro della Sanità coniugando l'innovazione. Risulta quindi importante introdurre metodi e modelli che sappiano catturare le diverse implicazioni dell'Innovazione e restituire ai decisori una misura del "Valore dell'innovazione" per garantire scelte di Innovazione sostenibile. Dove in un sistema universalistico come quello Nazionale, con Innovazione sostenibile si intende la produzione del massimo Valore di Salute per i singoli con costi 'accettabili' per la società e 'sostenibili' per i sistemi pubblici.

Da quanto detto se ne deduce che:

- l'Innovazione contribuisce in modo significativo alla crescita;
- che vi sono significative ricadute tra Paesi, imprese e industrie, e in misura minore dalla ricerca finanziata dal governo;

⁷ Cfr. Cicchetti A, Fiore A, Iacopino V, Coretti S, Marchetti M, Mennini FS INDIVIDUARE, FINANZIARE E COMUNICARE L'INNOVAZIONE IN SANITA': IL RUOLO DELL'HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. Health Policy Forum SiHTA, 2017.

- queste ricadute tendono a essere localizzate, con le economie estere che traggono dall'innovazione nazionale vantaggi significativamente inferiori rispetto alle altre imprese nazionali.

Ciò suggerisce che, sebbene il "recupero" tecnologico possa agire per equiparare la produttività tra i Paesi, il processo sarà probabilmente lento e incerto e richiederà un notevole sforzo innovativo a livello nazionale. A questo proposito, alle Istituzioni è assegnato un duplice ruolo: se, da un lato, ad esse attengono le decisioni di inserimento delle tecnologie nel contesto di riferimento, dall'altro, emerge la necessità di garantire una tempestiva e trasparente attività di valutazione, al fine di accelerare l'identificazione di quelle tecnologie che presentano maggiori e più robuste evidenze a beneficio del sistema.

Per quanto riguarda le tecnologie sanitarie (farmaci, dispositivi medici, vaccini e programmi di sanità pubblica), l'utilizzo delle logiche di HTA rappresenta unanimemente un elemento imprescindibile, soprattutto nella fase di riconoscimento (e prioritizzazione) che nella fase del finanziamento. Collaborazione e coinvolgimento degli stakeholder a tutti i livelli, diventa poi cruciale per garantire l'aderenza all'utilizzo delle tecnologie, unitamente alla strategie di comunicazione che devono essere appropriate e diversificate a seconda dei destinatari. Queste dinamiche concorrono al raggiungimento degli obiettivi di efficacia di una tecnologia, in termini di benefici per i cittadini e del sistema nel suo complesso.

Il tumore alla mammella

La *Timeline* del Tumore alla mammella

- ! *Nel 1882 fu effettuata la prima mastectomia radicale. William Halsted documentò pionieristicamente i suoi primi interventi chirurgici, mettendo le basi alle prime linee guida nella chirurgia radicale del tumore alla mammella. Egli introdusse innovazioni cruciali e i risultati ottenuti in termini di sopravvivenza e riduzione delle recidive locali furono straordinari, tanto da far sì che l'intervento di Halsted, fosse eseguito su oltre il 90% delle pazienti affette da cancro al seno negli Stati Uniti fino agli anni '70 del XX secolo (Plesca et al., 2016).*
- ! *Nel 1937 Geoffrey Keynes di Londra dimostrò che la radioterapia e la mastectomia avevano esiti equivoci nella gestione del cancro al seno, e ci fu il primo utilizzo della radioterapia dopo intervento chirurgico (Freeman et al., 2018).*
- ! *Nel 1978 è stato presentato in una conferenza al King's College di Cambridge una nuova strategia per il trattamento del cancro al seno: utilizzare il tamoxifene, un agente palliativo utilizzato negli stadi finali del cancro al seno, come terapia adiuvante a lungo termine (Jordan, 2016).*
- ! *Nel 1984 viene scoperto il gene HER2 e il tumore HER2+ grazie allo sforzo collaborativo di un gruppo di scienziati americani del Robert A. Weinberg Group del Massachusetts Institute of Technology, della Rockefeller University e dell'Università di Harvard, andando a classificare i tumori al seno come Her2-positivi o -negativi (Lakhtakia et al., 2015).*
- ! *Nel 1985 vi è un'importante rivoluzione della chirurgia al seno con la tecnica della lumpectomia, cioè l'escissione di una massa determinata microscopicamente come cancerogena. (Carter, 1986).*
- ! *Nel 1995 analizzando i geni oncosoppressori BRCA1 e BRCA2 si scopre che le mutazioni in questi due geni sono responsabili della sindrome del cancro ereditario del seno e delle ovaie (Miki et al., 1994; Hall et al., 1990; Wooster et al., 1994)*
- ! *Nel 1996 viene approvato il farmaco anastrozolo, un nuovo inibitore orale dell'aromatasi con attività altamente potente e selettiva per l'enzima aromatasi. (Buzdar et al., 1997).*
- ! *Nel 1998, dopo anni di test clinici, trastuzumab è diventato il primo anticorpo completamente umanizzato ad essere approvato dalla Food and Drug Administration statunitense (FDA) nel 1998 per HER2 (Slamon et al., 2001).*
- ! *Nel 2006 il Parlamento europeo ha emanato risoluzione per assicurare la presenza di Centri di Senologia multidisciplinari (recepita in Italia solo nel 2014) (Parlamento Europeo, 2006).*

- ! Nel 2009 è effettuato il primo studio clinico sull'uomo dell'inibitore PARP (olaparib) convalidando clinicamente l'interazione letale sintetica tra l'inibizione di PARP1, un sensore chiave del danno al DNA, e il deficit di BRCA1/BRCA2 (Fong et al., 2009).
- ! Nel 2019 l'FDA approva il farmaco per trattare HER2+ (trastuzumab deruxtecan) come trattamento indicato per pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico che hanno ricevuto due o più precedenti regimi a base di anti-HER2 in ambito metastatico (FDA, 2019).

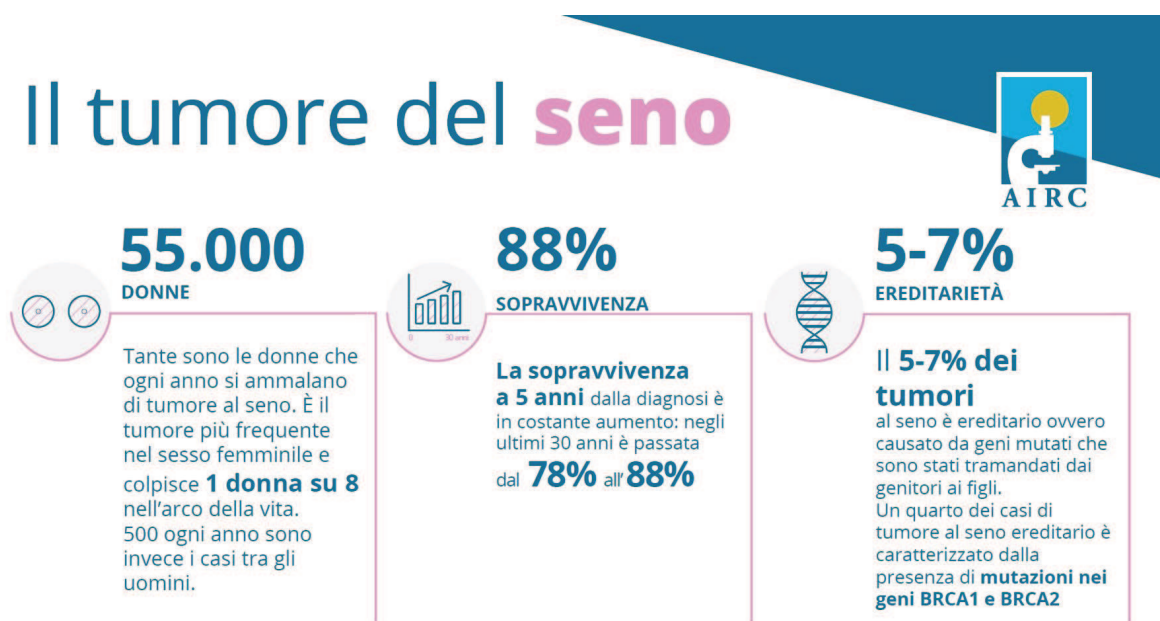
Il futuro

L'innovazione terapeutica per il trattamento e la prevenzione del tumore alla mammella prevede sempre più l'applicazione di un approccio personalizzato. Sul tumore alla mammella in questi ultimi anni si è capito sempre di più che è una malattia con sottotipi che hanno modelli e modi di agire diversi sul corpo. La capacità di isolare geni specifici e classificare il cancro al seno, attraverso i test genomici, rappresenta l'inizio di opzioni terapeutiche più personalizzate.

I dati del tumore alla mammella in Italia

La sopravvivenza del tumore alla mammella in Italia a 5 anni dalla diagnosi, indipendentemente da altre comorbidità, mostra un costante e moderato miglioramento nel corso di molti anni (Rosso et al. 2001; AIRTUM 2007-2011; AIOM).

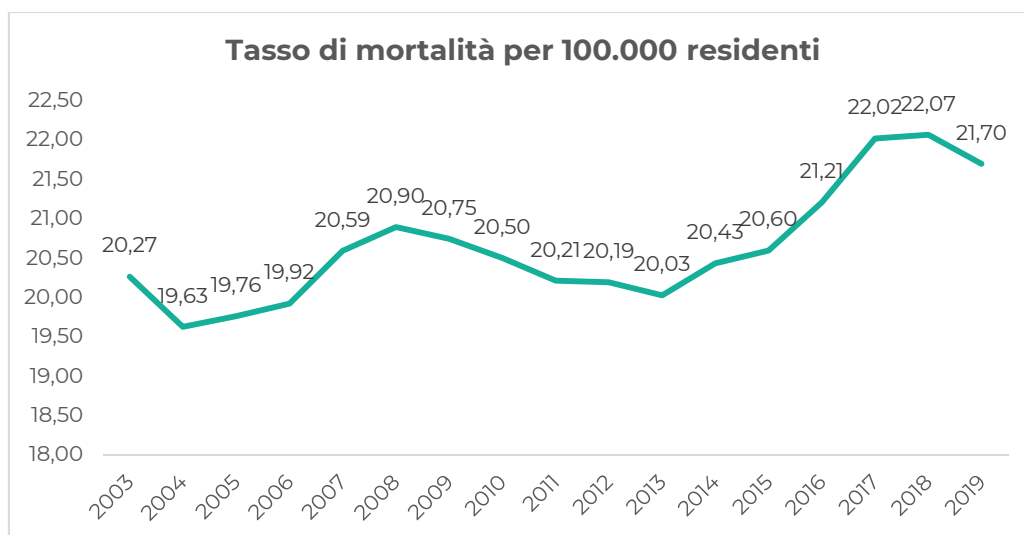
Figura 1 – I dati del tumore alla mammella. Fonte: AIRC



In 30 anni abbiamo guadagnato il 9% in più di sopravvivenza a 5 anni da una diagnosi di tumore alla mammella, passando da un valore del 78% nel 1990 ad un valore del 87% al 2019.

Il tasso di mortalità per tumore alla mammella per 100.000 abitanti dal 2003 al 2019 si è mantenuto pressoché costante, oscillando da valori minimi pari al 19,63% a valori massimo pari al 22,07% (ISTAT)

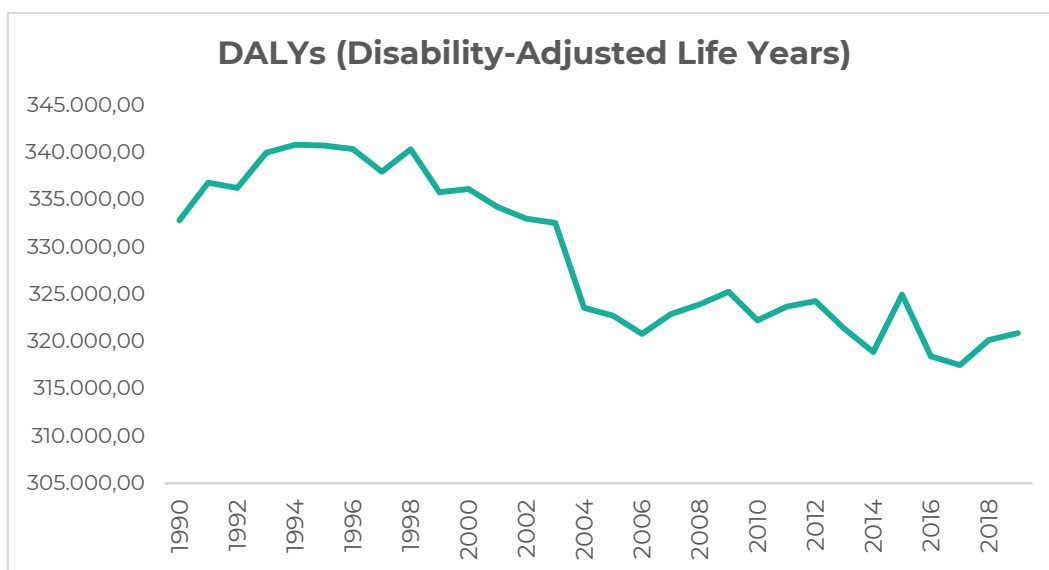
Figura 2 – Tasso di mortalità per 100.000 abitanti per tumore alla mammella (2003-2019).
Fonte: ISTAT.



Questo può essere prudenzialmente dovuto ad una migliore capacità di gestione e di trattamento delle pazienti con tumore alla mammella anche grazie all'innovazione terapeutica in questo ambito. Ad avvalorare ciò è l'aumento del numero di incidenti e prevalenti nel tempo che non inciso in maniera forte sul tasso di mortalità.

In linea con la mortalità, anche i DALYs sono diminuiti nel tempo, passando da 340.850 nel 1994 a 317.534 nel 2017, comportando un differenziale di -23.316 DALYs in 24 anni (GBD).

Figura 3 - DALYs per tumore alla mammella. Italia 1990-2019. Fonte: GBD



Le vaccinazioni

Timeline della vaccinazione in Italia

- ! *In Italia la pratica della vaccinazione si diffuse soprattutto grazie a Luigi Sacco, che dal 1799 promosse l'utilizzo capillare dell'antivaiolosa a Milano, Bologna e Firenze (Quaderni del Ministero della Salute 2017). Utilizzò un ceppo di vaiolo bovino isolato da mucche bruno-alpine tipiche della pianura padana, che fece anche sbarcare in America, ovviamente insieme al vaccino (Quaderni del Ministero della Salute 2017).*
- ! *Nel 1881, veniva introdotto l'obbligo della vaccinazione contro il vaiolo (Vella S. 2017). La diffusione della vaccinazione contro il vaiolo è stata una delle più grandi innovazioni mediche di tutti i tempi; il suo impatto sulla salute umana è stato talmente straordinario che oggi facciamo quasi fatica a ricordare cosa sia questa malattia, dichiarata eradicata dall'OMS nel 1980 (Quaderni del Ministero della Salute 2017).*
- ! *Nel 1939 veniva introdotto l'obbligo della vaccinazione contro la difterite per i bambini con età compresa tra 2 e 10 anni (Pezzotti, Bellino et al. 2018). Fino al 1939, la difterite era una malattia comune, che causava migliaia di morti ogni anno (Pezzotti, Bellino et al. 2018). Dopo la Seconda guerra mondiale, i programmi di immunizzazione su larga scala hanno consentito una rapida diminuzione dei tassi mortalità e morbilità; infatti, mentre fino alla fine degli anni Trenta, i tassi medi di mortalità erano pari a 4,20 e 66,30 rispettivamente nella popolazione generale e nella classe di età da 0 a 4 anni, dopo l'introduzione del vaccino sono scesi a 0,52 e 8,08 (Figura 4) (Pezzotti, Bellino et al. 2018). Allo stesso modo, i tassi di morbilità sono diminuiti drasticamente durante il periodo della vaccinazione (Figura 5) (Pezzotti, Bellino et al. 2018). L'ultimo caso di difterite in Italia è stato notificato nel 1996 (Pezzotti, Bellino et al. 2018).*
- ! *Nel 1959, dopo il picco epidemico nel 1958, veniva raccomandato il vaccino inattivato contro la poliomielite nella popolazione con età 0-20 anni (Pezzotti, Bellino et al. 2018). Nel 1964 viene intrapresa la campagna di vaccinazione contro la poliomielite con il vaccino vivo attenuato per via orale; tale vaccino diventa obbligatorio nel 1966 per i bambini entro il primo anno di età (Pezzotti, Bellino et al. 2018). Prima dell'introduzione della vaccinazione universale contro la poliomielite, ogni anno venivano segnalati migliaia di casi di paralisi flaccida acuta (una delle complicanze più gravi della poliomielite) ed il tasso di morbilità era pari a 17,2 per 100.000, mentre i tassi di mortalità variavano da 4 a 7 per 100.000 tra i bambini da 0 a 4 anni (Pezzotti, Bellino et al. 2018). A seguito dell'introduzione del vaccino, la mortalità e la morbilità sono diminuite drasticamente (Figure 6 e 7), soprattutto tra bambini sotto i cinque anni (Pezzotti, Bellino et al. 2018).*

L'ultimo decesso è stato registrato nel 1978, mentre l'ultimo caso si è verificato nel 1988 (Pezzotti, Bellino et al. 2018).

- ! *Nel 1961 venivano pubblicate le raccomandazioni per la vaccinazione contro la pertosse. Il vaccino è stato offerto gratuitamente in tutta Italia a partire dal 1995 (Pezzotti, Bellino et al. 2018). Nel periodo della vaccinazione, il tasso di mortalità è passato da 46,50 a 0,01 per 100.000 tra i bambini sotto i cinque anni, mentre il tasso di morbilità è passato da 289,42 a 37,65 per 100.000 (Pezzotti, Bellino et al. 2018).*
- ! *Nel 1963 veniva introdotto il vaccino contro il tetano; tale vaccinazione è stata resa obbligatoria nel 1968 per i bambini nel secondo anno di vita (Pezzotti, Bellino et al. 2018). Fino alla metà degli anni Sessanta il tasso di morbilità era pari a 1,3-1,5 per 100.000, mentre all'inizio degli anni Settanta è passato ad essere pari a 0,5-0,7 per 100.000 (Pezzotti, Bellino et al. 2018). Nello stesso periodo, il numero annuo di decessi è diminuito da 500 a 1.000 a meno di 200 (tasso di mortalità pari a 0,4-0,5 per 100.000) (Pezzotti, Bellino et al. 2018).*
- ! *Nel 1972 viene introdotto il vaccino contro la rosolia, inizialmente consigliato solo alle ragazze in età prepuberale. Nel 1999, con l'introduzione del programma nazionale di immunizzazione è stato raccomandato a tutti i bambini nel secondo anno di vita, permettendo una riduzione dei tassi di morbilità (da 35,94 a 2,61 per 100.000 nella popolazione generale e da 148,28 a 8,20 tra i bambini sotto i cinque anni).*
- ! *Nel 1976 il Ministero della Salute raccomanda il vaccino contro il morbillo, ma la copertura vaccinale arriva al 50% solo alla fine degli anni Novanta (Pezzotti, Bellino et al. 2018). Nel 1999, con l'inserimento all'interno del programma di vaccinazione nazionale del vaccino combinato morbillo-parotite-rosolia la copertura vaccinale aumenta rapidamente fino a quasi il 90% (Pezzotti, Bellino et al. 2018). I tassi di mortalità riferiti alla popolazione generale risultavano in diminuzione già prima dell'introduzione del vaccino, mentre per i bambini tale riduzione è risultata evidente solo dopo il 1976 (Pezzotti, Bellino et al. 2018). L'introduzione del vaccino ha permesso una riduzione dei picchi ciclici dell'epidemia; tali picchi si sono ridotti ulteriormente all'aumentare della copertura vaccinale. Nel 2003 è stato lanciato un piano di eliminazione del morbillo con l'obiettivo di interrompere la trasmissione endemica, ma l'incidenza è scesa al di sotto di un caso confermato ogni 100.000 persone solo nel 2015 (Pezzotti, Bellino et al. 2018). Tuttavia, la copertura vaccinale non ha mai raggiunto i livelli necessari per fermare la trasmissione (ovvero il 95%) e le epidemie continuano a verificarsi, come dimostrato dalla recente epidemia avvenuta nel 2017 (più di 4500 casi) (Pezzotti, Bellino et al. 2018).*
- ! *Nel 1982 veniva introdotto il vaccino anti-epatite B per i soggetti ad alto rischio; il vaccino diventa obbligatorio nel 1991 per i bambini nel primo anno di vita e per gli adolescenti con dodici anni di età. In seguito all'introduzione dell'obbligatorietà del vaccino si verifica una drastica riduzione dei casi di malattia, ad eccezione di un picco di casi avvenuto nel 1995 tra i bambini di età compresa tra 0 e 4 anni. Nel periodo della vaccinazione i tassi di morbilità sono diminuiti da 5,52 a 2,53 per 100.000 nella popolazione generale e da 2,33 a 1,40 per 100.000 tra i bambini sotto i cinque anni.*

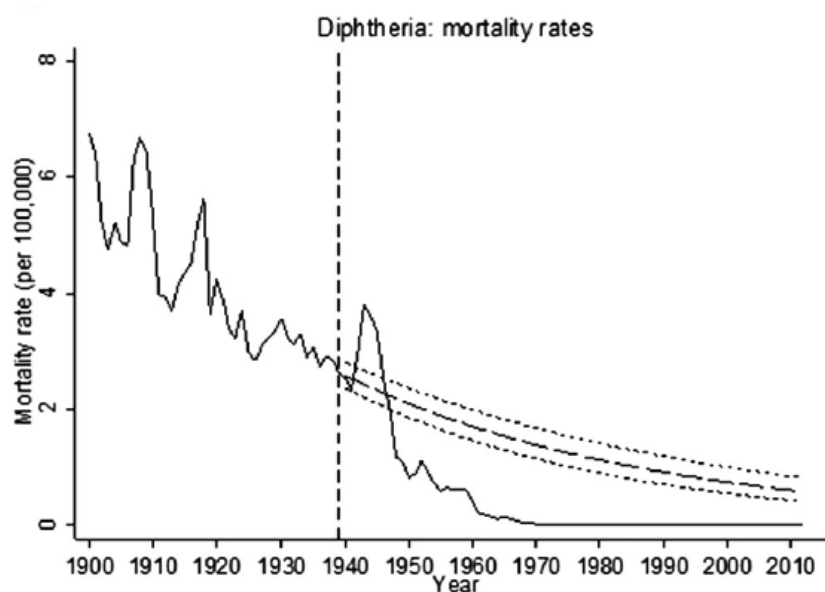
- ! *Nel 1982 viene introdotta la vaccinazione anti-parotite, raccomandata per i maschi in pre e post pubertà (Pezzotti, Bellino et al. 2018). Fino ai primi anni Novanta la copertura vaccinale rimane al di sotto del 50%, mentre risulta in forte aumento dopo l'entrata in vigore nel 1999 del programma nazionale di vaccinazione (Pezzotti, Bellino et al. 2018). I tassi di mortalità risultavano bassi già verso la metà degli anni Ottanta (0-3 decessi ogni anno), mentre l'incidenza della malattia si è ridotta rapidamente negli anni 2000 (meno di 2 casi ogni 100.000 persone) (Pezzotti, Bellino et al. 2018).*
- ! *Nel 1999 viene inserita nel calendario italiano la vaccinazione anti-influenzale (Quaderni del Ministero della Salute 2017). L'applicazione della campagna di vaccinazione attiva e gratuita su tutto il territorio nazionale porta le coperture vaccinali ad un progressivo aumento per circa un decennio. Soprattutto dopo la stagione pandemica 2009-10, si è assistito, invece, a una riduzione dei livelli di copertura per tutte le fasce di età e soggetti target (Bonanni 2012). Dalla pandemia influenzale del 2009-10, sono stati rafforzati ulteriormente i sistemi di sorveglianza dell'influenza per fornire un quadro più dettagliato ed esaustivo dell'impatto dell'influenza sulla popolazione a livello regionale e nazionale.*
- ! *Nel 2003 le regioni iniziarono ad includere nei loro programmi di immunizzazione il vaccino contro la varicella in bambini tra i 13-15 mesi e i 5-6 anni. Il Piano nazionale della prevenzione 2005-2007 raccomandava il vaccino contro la varicella solo nei soggetti ad alto rischio e negli adolescenti suscettibili e lasciava alle regioni la libertà di adottare programmi vaccinali specifici.*
- ! *Nel 2005 è stato introdotto il vaccino anti-meningococco C, incluso nel programma di immunizzazione nazionale solo nel 2012 (Pezzotti, Bellino et al. 2018). Durante questo periodo, la copertura vaccinale è progressivamente aumentata, passando da quasi il 55% a circa il 75% (Pezzotti, Bellino et al. 2018). Dagli anni Novanta, i tassi di mortalità e morbilità associati alla malattia meningococcica invasiva sono rimasti piuttosto stabili, mentre una importante diminuzione dei casi di malattia è stata osservata dopo l'introduzione del vaccino (Pezzotti, Bellino et al. 2018).*
- ! *Nel 2007 viene introdotta la vaccinazione contro l'HPV (ISS 2013). A partire dal 2008 viene offerta gratuitamente e attivamente alle ragazze nel dodicesimo anno di vita (ISS 2013); tale strategia è in linea con le raccomandazioni dell'Organizzazione mondiale della sanità (Oms), che indica come target prioritario della vaccinazione le ragazze tra i 9 e i 13 anni di età (ISS 2013).*
- ! *Nel 2009 vengono effettuate le prime vaccinazioni contro il rotavirus (circa 10.000 bambini, meno del 2% del totale dei neonati) (Bonanni, Conforti et al. 2021). La vaccinazione è stata implementata dapprima a livello regionale, poi a livello nazionale nel 2018 (Bonanni, Conforti et al. 2021). Fino al 2020 circa 1,2 milioni di bambini risultavano vaccinati contro il rotavirus (Bonanni, Conforti et al. 2021).*
- ! *Nel 2010 viene introdotto il vaccino anti-meningococco A, C, W135, Y per i bambini.*

- ! *Nel 2012 viene introdotta la vaccinazione contro la malattia invasiva da pneumococco (Quaderni del Ministero della Salute 2017).*
- ! *Nel 2013 viene introdotto il vaccino anti-meningococco B; il vaccino viene raccomandato a partire dal 2014 (Pezzotti, Bellino et al. 2018).*
- ! *Nel 2015 viene introdotta l'offerta attiva e gratuita del vaccino contro l'herpes zoster nella coorte di 65enni (Giuffrida 2018).*

Mediante la vaccinazione, dal 1900 al 2015 sono stati prevenuti più di 4 milioni di casi di malattia, di cui quasi il 35% tra i bambini nei primi anni di vita (Pezzotti, Bellino et al. 2018). In particolare, il numero di decessi evitati grazie alla vaccinazione contro la difterite, il tetano e la poliomielite (le tre malattie infettive con i più alti tassi di mortalità durante l'ultimo secolo) risulta pari ad oltre 70.000 (Pezzotti, Bellino et al. 2018).

Il 22 dicembre 2020, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato l'immissione in commercio del vaccino anti COVID-19 in Italia per le persone di età pari o superiore a 16 anni (ISS 2021). Il 31 dicembre 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha approvato il vaccino per uso d'emergenza, permettendo così ai Paesi che non hanno enti regolatori propri o i mezzi per valutare in maniera rigorosa efficacia e sicurezza dei vaccini, di poter avviare comunque i programmi di vaccinazione (ISS 2021). Il 28 maggio 2021, l'EMA ha raccomandato di concedere un'estensione di indicazione per il vaccino anti COVID-19, in modo da includere l'uso nei bambini di età compresa tra 12 e 15 anni e il 25 novembre 2021 la raccomandazione è stata estesa ai bambini di età compresa tra 5 e 11 anni (ISS 2021). Il 1° dicembre 2021, l'AIFA ha esteso l'indicazione di utilizzo del vaccino per la fascia d'età 5-11 anni, con formulazione e dosaggio specifici (un terzo della dose autorizzata per adulti e adolescenti, 10 µg rispetto a 30 µg) (ISS 2021).

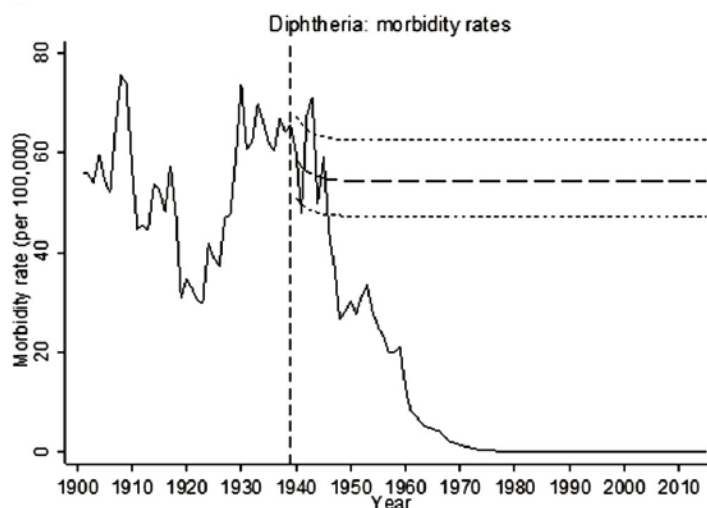
Figura 4 –Tassi annuali di mortalità per difterite 1900–2012 – Italia. Fonte: Pezzotti, Bellino et al. 2018.



Linea tratteggiata verticale: Obbligatorietà della vaccinazione contro la difterite per i bambini di età compresa tra 2 e 10 anni

Linee tratteggiate orizzontali: stime previste (con intervallo di confidenza del 95%) dopo la vaccinazione.

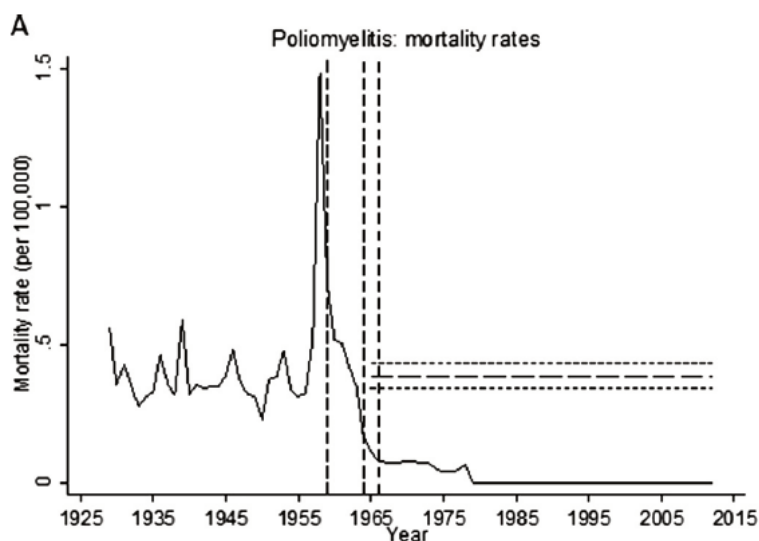
Figura 5 –Tassi annuali di morbilità per difterite 1900–2015 – Italia. Fonte: Pezzotti, Bellino et al. 2018.



Linea tratteggiata verticale: Obbligatorietà della vaccinazione contro la difterite per i bambini di età compresa tra 2 e 10 anni

Linee tratteggiate orizzontali: stime previste (con intervallo di confidenza del 95%) dopo la vaccinazione.

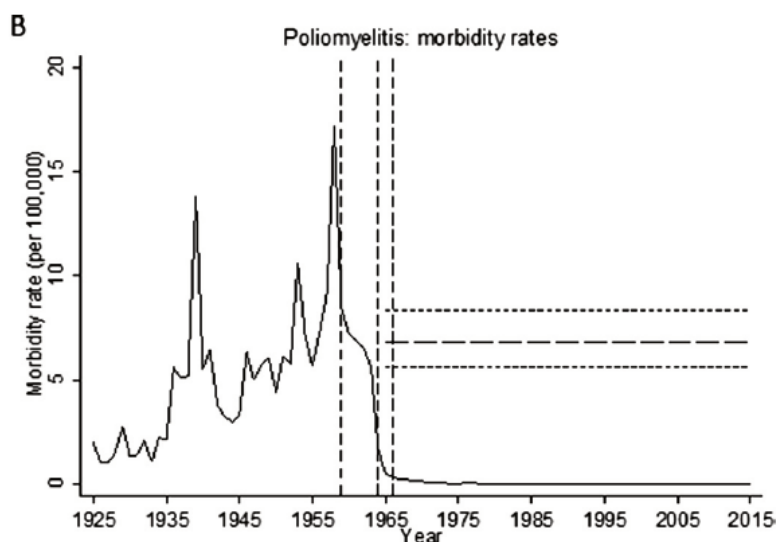
Figura 6 - Tassi annuali di mortalità per poliomielite 1929–2012 – Italia. Fonte: Pezzotti, Bellino et al. 2018.



Linee tratteggiate verticali: 1959 raccomandazione del vaccino inattivato contro la poliomielite nella popolazione con età 0-20 anni; 1964 campagna di vaccinazione contro la poliomielite con vaccino vivo attenuato per via orale; 1966 obbligatorietà del vaccino vivo attenuato per via orale nei bambini entro il primo anno di età

Linee tratteggiate orizzontali: stime previste (con intervallo di confidenza del 95%) dopo la vaccinazione

Figura 7 - Tassi annuali di morbilità per poliomielite 1925–2015 – Italia. Fonte: Pezzotti, Bellino et al. 2018.



Linee tratteggiate verticali: 1959 raccomandazione del vaccino inattivato contro la poliomielite nella popolazione con età 0-20 anni; 1964 campagna di vaccinazione contro la poliomielite con vaccino vivo attenuato per via orale; 1966 obbligatorietà del vaccino vivo attenuato per via orale nei bambini entro il primo anno di età

Linee tratteggiate orizzontali: stime previste (con intervallo di confidenza del 95%) dopo la vaccinazione

Futuro

I progressi nella tecnologia dell'mRNA hanno inaugurato una nuova fase nella ricerca sui vaccini, che può essere applicata a tutte le aree patologiche: cancro, malattie infettive, malattie cardiovascolari, malattie autoimmuni, malattie rare (Osservatorio terapie avanzate 2023). Diverse sono le sperimentazioni in corso per alcuni tipi di tumore, come l'adenocarcinoma duttale pancreatico e il melanoma (Osservatorio terapie avanzate 2023). I vaccini a mRNA ideati per il SARS-CoV-2 contengono però solo la sequenza genetica del virus, ma esiste anche un secondo tipo di RNA di nuova generazione, auto-amplificante o saRNA (dall'inglese "self amplifying RNA") (Osservatorio terapie avanzate 2023). Come dice il nome, questa particolare molecola di RNA è in grado di auto-replicarsi quando viene iniettata nelle cellule, generando numerose copie dello stesso filamento genetico e aumentando fino a 80-100 volte l'espressione dell'antigene. Un nodo cruciale per tutte le piattaforme vaccinali e in particolare per quelle basate sull'RNA, che è una molecola poco stabile e viene rapidamente degradato. I ricercatori hanno iniziato a sperimentare i vaccini a base di saRNA in studi preclinici e clinici contro i virus respiratori, come l'influenza o SARS-CoV-2, e contro le malattie trasmesse da insetti (virus Zika) o da animali (rabbia) (Osservatorio terapie avanzate 2023). L'entusiasmo per i vaccini a RNA ha contagiato anche la ricerca sperimentale relativa all'HIV, ma le risposte immunitarie misurate negli studi clinici di fase I/II sono state finora piuttosto deludenti (Osservatorio terapie avanzate 2023). I saRNA rappresentano una speranza anche per questa e altre malattie croniche, che richiedono la presenza di più copie dell'antigene per stimolare una risposta immunitaria forte.

Infine, il rapido aumento dell'utilizzo dell'intelligenza artificiale nel settore medico, dall'interpretazioni di immagini mediche alla diagnostica, fino alla progettazione di nuovi farmaci e vaccini, ci si aspetta potrà segnare l'inizio di una nuova era nel campo delle tecnologie in campo sanitario.

Vaccinazione pediatrica

In Italia, la prevenzione delle malattie infettive attraverso la vaccinazione dei bambini fin dal primo anno di vita costituisce una priorità di sanità pubblica. Dal 2017 i vaccini previsti obbligatori per legge per i minori di 16 anni di età sono 10: difterite – tetano – pertosse (DTP); epatite B (HBV); Haemophilus influenzae B (HiB); vaccino antipolio inattivato (IPV); Morbillo-Parotite-Rosolia-Varicella (MMRV) (Ministero della Salute). Viene inoltre raccomandata l'offerta attiva e gratuita di quattro vaccini aggiuntivi (vaccino pneumococcico coniugato, PCV; Rotavirus; vaccini meningococcici B e A-CYW) (Ministero della Salute).

Un recente studio condotto al fine di valutare l'impatto epidemiologico ed economico della vaccinazione pediatrica in Italia ha valutato le vaccinazioni infantili di *routine* incluse nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-19 e confermate dal nuovo PNPV 2023-25 (Barbieri 2023). L'analisi è stata condotta mediante lo sviluppo di un modello che, seguendo la coorte di nascita del 2020 sino a morte, ha tenuto conto della mortalità per tutte le cause e delle complicanze della malattia a lungo termine (ove applicabile). I tassi di copertura ministeriali specifici a 24-36 mesi e 5-6 anni (a seconda del vaccino) hanno permesso di stimare i costi del programma di vaccinazione. La diminuzione dell'incidenza di malattia fra epoca pre e post-vaccinale è stata ottenuta confrontando i tassi di incidenza ottenuti da dati specifici per l'Italia (ISS e ECDC Atlas). Mediante tale modello, per la coorte di nascita italiana del 2020 è stato stimato come il programma nazionale di immunizzazione abbia ridotto l'incidenza della malattia dall'era pre-vaccino dal 77% al 100%, con riduzioni del 90% o superiori osservate per 10 dei 13 patogeni modellati fra epoca pre e post vaccinale (Barbieri 2023) (Figura 8). Inoltre, sempre con riferimento alla coorte di nascita italiana del 2020, è stato stimato come il programma nazionale di immunizzazione abbia permesso di evitare circa 3 milioni di casi di malattia e 3.300 morti correlate a malattie; tale programma ha permesso inoltre di guadagnare 48.000 anni di vita e 64.000 QALYs (Barbieri 2023) (Tabella 1).

Con riferimento all'impatto economico, il medesimo studio ha stimato come, per la coorte di nascita italiana del 2020, il programma nazionale di immunizzazione abbia permesso di evitare un costo della malattia a carico del SSN pari a 528 milioni ed un costo a carico della società pari a 1,9 miliardi di euro. I costi sociali evitati sono risultati più elevati per la difterite, l'epatite B e lo *S. pneumoniae*.

Il modello ha inoltre stimato come, a fronte di un costo sostenuto per l'immunizzazione della coorte di nascita del 2020 pari a 294 milioni di euro (*direct vaccination costs*), tenendo conto delle coperture ministeriali, l'immunizzazione abbia permesso di evitare 1,9 miliardi di euro di costi secondo la prospettiva della società, con un conseguente risparmio netto di 1,6 miliardi di euro e un rapporto costi-benefici di 6,3 miliardi. Questo rapporto costi-benefici indica che ogni euro investito nel programma di immunizzazione si tradurrà in un risparmio di quasi € 6 secondo la prospettiva della società e di € 2 secondo la prospettiva del SSN.

Figura 8 - Riduzioni dell'incidenza >90% osservate per 10 agenti patogeni su 13 fra epoca pre e post vaccinale. Fonte: Barbieri 2023

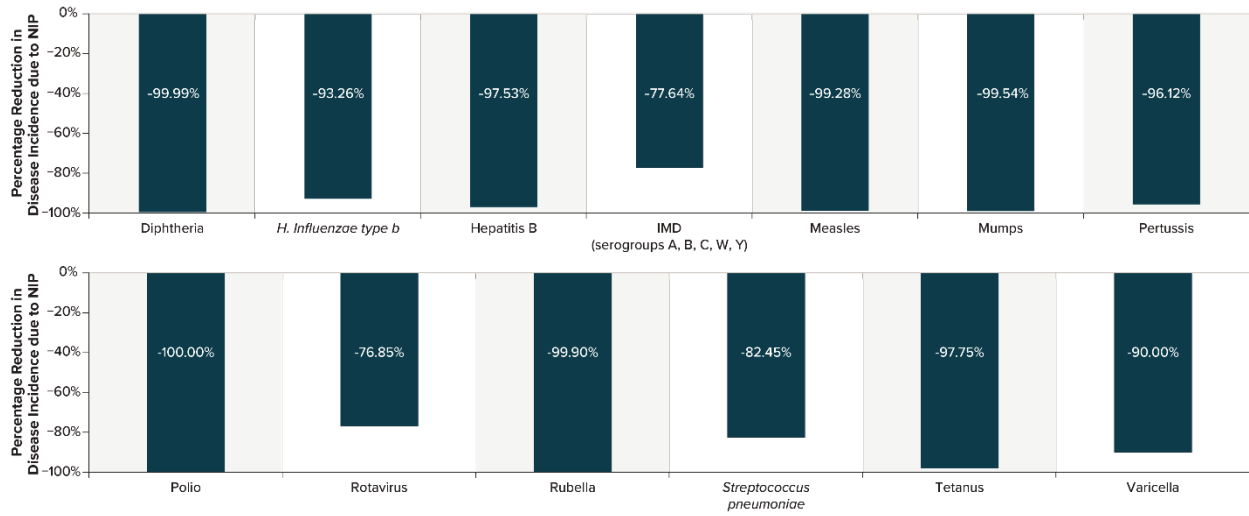


Tabella 1 - Burden delle malattie prevenibili evitato grazie al PNPV. Fonte: Barbieri 2023

| Malattia | Casi evitati (migliaia) | Morti evitate | LY guadagnati (migliaia)^b | QALY guadagnati (migliaia) |
|--|--------------------------------|----------------------|---|-----------------------------------|
| Diphtheria | 5.824 | 1.165 | 27.844 | 26.944 |
| <i>H. Influenzae</i> type b | 199 | 4 | 123 | 293 |
| Hepatitis B | 22.542 | 1.486 | 11.785 | 15.500 |
| Invasive meningococcal disease (serogroups A, C, W, Y) | 288 | 20 | 335 | 782 |
| Measles | 410.406 | 50 | 569 | 1.668 |
| Mumps | 194.625 | 0 | 0 | 704 |
| Pertussis | 136.717 | 76 | 1.918 | 3.510 |
| Polio | 1.704 | 34 | 862 | 1.151 |
| Rotavirus | 308.129 | 5 | 140 | 1.063 |
| Rubella | 73.386 | 2 | 46 | 360 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 1.597.388 | 195 | 883 | 7.384 |
| Tetanus | 668 | 267 | 3.683 | 3.543 |
| Varicella | 371.395 | 6 | 117 | 1.732 |
| Total | 3.123.271 | 3.310 | 48.306 | 64.635 |

Vaccinazione contro il COVID-19

Il sistema sanitario è stato colto di sorpresa dalla prima ondata pandemica da Covid-19. Tra il mese di febbraio e il 31 dicembre 2020 sono stati registrati 75.891 decessi nel Sistema di Sorveglianza Nazionale integrata Covid-19 dell'ISS (ISTAT 2020). Nell'anno 2020 il totale dei decessi per il complesso delle cause è stato il più alto mai registrato nel nostro Paese dal secondo dopoguerra: 746.146 decessi, 100.526 decessi in più rispetto alla media 2015-2019 (15,6% di eccesso) (ISTAT 2020). Il *case-fatality-ratio* (CFR) specifico per ciascuna ondata pandemica è risultato pari a 14,5%, 2,2%, 2,1% e 0,8% rispettivamente per la prima, la seconda, la terza e la quarta ondata (Reno, Sanmarchi et al. 2022). La figura 9, elaborata da Reno et al. 2022 (Reno, Sanmarchi et al. 2022), rappresenta le misure di politica sanitaria adottate, la copertura vaccinale della popolazione e l'incidenza dei casi di COVID-19 (per 100.000 abitanti). La prima ondata della pandemia in Italia è stata caratterizzata da una crescita esponenziale della curva epidemica; tale curva è poi diminuita in maniera altrettanto marcata grazie all'introduzione del lockdown nazionale (Figura 9). A fine aprile 2020 è stato introdotto un sistema di monitoraggio sui dati epidemiologici e sulla capacità di risposta dei servizi sanitari regionali basato su indicatori volti alla valutazione della trasmissione e dell'impatto del Covid-19 sui servizi assistenziali e sanitari territoriali (Reno, Sanmarchi et al. 2022). Questi indicatori miravano ad allentare progressivamente le misure di contenimento in ciascuna regione. Il lockdown è stato allentato a partire dal 4 maggio 2020. Dopo l'allentamento delle misure di contenimento, il lockdown nazionale non è mai stato ripristinato, anche se durante l'estate del 2020 il virus si è diffuso ampiamente all'interno del paese (Reno, Sanmarchi et al. 2022).

A partire da fine settembre 2020 il governo italiano ha progressivamente introdotto maggiori restrizioni volte a promuovere il distanziamento fisico per contenere la diffusione delle infezioni da SARS-CoV-2. Nell'ottobre 2020 è uscito il piano italiano di "Prevenzione e risposta a COVID-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale"; tale documento, partendo dall'analisi delle criticità emerse in Italia durante la prima fase della pandemia, aveva l'obiettivo di fornire un sostegno ai sistemi sanitari a livello regionale, tenendo conto di un possibile aumento dei contagi da SARS-CoV-2 e di diversi scenari potenziali per la stagione autunno-inverno (Reno, Sanmarchi et al. 2022).

Il 6 novembre 2020 il governo italiano introduce il sistema a tre colori, definisce quindi tre livelli crescenti di restrizioni con l'obiettivo di attuare misure di contenimento specifiche per ciascuna delle 21 regioni autonome italiane sulla base di 21 indicatori epidemiologici. Questo era lo scenario in Italia all'inizio della seconda ondata della pandemia, con un numero di casi confermati e decessi in rapido aumento (Reno, Sanmarchi et al. 2022).

La seconda ondata nell'autunno del 2020 è stata caratterizzata da una migliore capacità diagnostica e da una migliore gestione clinica, portando ad una diminuzione del *case-fatality rate* (CFR) (Reno, Sanmarchi et al. 2022). L'introduzione della vaccinazione contro il Covid-19 e le strategie e le politiche adottate per l'attuazione della campagna di vaccinazione hanno generato una sostanziale differenza tra la terza e quarta ondata.

Con riferimento all'impatto epidemiologico associato alla vaccinazione, mediante l'analisi di scenario sviluppata da Marcellusi et al. e pubblicata nel 2022 al fine di simulare l'impatto della pandemia di COVID-19 sul sistema sanitario nazionale italiano nel 2021, è stato stimato come tra gennaio e dicembre 2021, rispetto a uno scenario senza vaccinazione, la vaccinazione abbia comportato una riduzione degli accessi in ospedale pari al 37,7% (-2.379.144) ed una riduzione dei ricoveri in terapia intensiva pari al 34,5% (-259.224) (Figura 10). Con riferimento ai decessi, il medesimo modello ha stimato, sempre con riferimento allo stesso periodo e rispetto all'assenza di vaccinazione, una riduzione del numero di decessi pari al 45,2% (52.115 morti evitate) (Figura 10). Lo studio è stato condotto mediante l'impiego dei dati epidemiologici forniti dall'ISS e dall'ISTAT e replicando le tendenze epidemiologiche registrate nel 2020 per il periodo 2021 (in base all'aspettativa di un numero crescente di infezioni a partire dal 19 agosto 2021).

Con riferimento all'impatto economico sul SSN della vaccinazione, lo studio di Cicchetti et al. pubblicato nel 2022 ha fornito una stima del costo sostenuto dal SSN per i non vaccinati tra il 4 agosto 2021 e il 9 febbraio 2022 (Cicchetti. A. 2022). Tale studio, mediante le informazioni pubblicate dal Sito Ufficiale della Protezione Civile, dal Ministero della Salute e dal Governo italiano circa la quota di persone vaccinate nella popolazione generale, la quota di casi di infezione da SARS-CoV2, il numero di casi di ospedalizzazione ed il numero di deceduti per stato vaccinale negli ultimi 30 giorni, ha stimato, per il periodo tra il 4 agosto 2021 e il 9 febbraio 2022, l'impatto economico settimanale sul SSN delle ospedalizzazioni dovute alle mancate vaccinazioni. In particolare, il totale dei costi delle ospedalizzazioni in Area Medica è stato stimato pari ad un minimo di circa € 15,9 milioni per la settimana del 4/08/2021 a un massimo di circa € 99 milioni per la settimana del 9/02/2022, mentre il totale dei costi delle ospedalizzazioni in Area Critica (Terapia Intensiva) è stato stimato pari a un minimo di circa € 4 milioni della settimana del 4/08/2021 a un massimo di circa € 41,4 milioni della settimana del 2/02/2022 (Tabella 2). Il totale delle due voci spesa (Area Medica + Area Critica) è stato stimato pari ad un minimo di € 19,8 milioni stimato per la settimana del 4/08/2021 ad un massimo di circa € 140,4 milioni stimato per la settimana del 2/02/2022 (Tabella 2).

Lo studio di Mennini et al. pubblicato nel 2021 ha fornito una stima dell'impatto economico della vaccinazione contro il COVID-19 sul PIL nazionale (Mennini, Magni et al.

2021). In particolare, partendo dalle previsioni di crescita del PIL italiano per il 2021 e 2022 pubblicate dal Fondo monetario internazionale (FMI), tale studio ha ipotizzato tre scenari di analisi:

1) **base case**, in cui la vaccinazione del 75% della popolazione italiana sopra i 70 anni si concluderà entro il terzo trimestre del 2021;

2) **worst case**, in cui la vaccinazione della popolazione italiana sopra i 70 anni sarà completata entro il quarto trimestre del 2021, stimando un ritardo di un quarto a causa della disponibilità delle dosi di vaccino;

3) **best case**, in cui la vaccinazione della popolazione italiana sopra i 70 anni sarà attuata dal secondo trimestre del 2021, un trimestre prima di quanto previsto nel caso base.

Simulando uno scenario in cui il ritardo della vaccinazione dovuto alla disponibilità delle dosi di vaccino consenta il verificarsi di una terza epidemia nel 2021 (*worst case + outbreak*), con conseguente raggiungimento della vaccinazione completa solo alla fine del 2021, secondo quanto stimato da tale studio, la perdita complessiva in due anni (2021 e 2022) risulterebbe pari a circa 270 miliardi (130 miliardi nel 2021 e 140 miliardi nel 2022) (Tabella 3). Simulando uno scenario in cui la vaccinazione sarà stata completata dal 75% della popolazione solo tra il terzo e il quarto trimestre del 2021 (quindi tra ottobre e dicembre) (*worst case*), la perdita sarebbe pari a circa 96 miliardi nel 2021 e pari a 104 miliardi nel 2022 (200 miliardi complessivi nei due anni) (Tabella 3). Infine, simulando il raggiungimento di una copertura ottimale tra il 62% e il 75% tra il secondo e il terzo trimestre del 2021 (quindi entro settembre), (*best case*), lo studio ha stimato come non solo le perdite stimate negli altri scenari si annullerebbero, ma si assisterebbe ad una piccola crescita pari a 4,7 miliardi nel 2021 e pari a 4,9 miliardi nel 2022 (Tabella 3).

L'analisi dimostra inequivocabilmente che se c'è un trimestre di ritardo nella vaccinazione, non è sufficiente a posticipare le stime di crescita. Il mancato contenimento della pandemia genera un'inerzia nella crescita del PIL che annullerebbe anche l'impatto delle risorse che dovrebbero provenire dal fondo di ripresa.

Questo studio chiarisce quanto sia importante accelerare il più possibile con la vaccinazione per garantire l'avvio della ripresa economica del Paese alla fine del secondo trimestre del 2021. Una corretta analisi dei tempi economici eviterebbe scelte avventate e costose per il Paese.

Oggi più che mai la politica è chiamata a prendere decisioni che determineranno la vita del nostro Paese e la struttura organizzativa, gestionale ed economica del nostro sistema di *Welfare* nel suo complesso negli anni a venire. Nella stagnazione dell'emergenza, si rischia

di non prevedere cosa accadrà domani. L'intervento dello Stato deve essere perentorio per rispondere alla crisi del momento ed evitare crisi future ancora più drammatiche e garantire una sostenibilità economica duratura.

Figura 9 - Misure di politica sanitaria, copertura vaccinale della popolazione e incidenza del COVID-19 (per 100.000 abitanti) – Italia. Fonte: Reno, Sanmarchi et al. 2022.

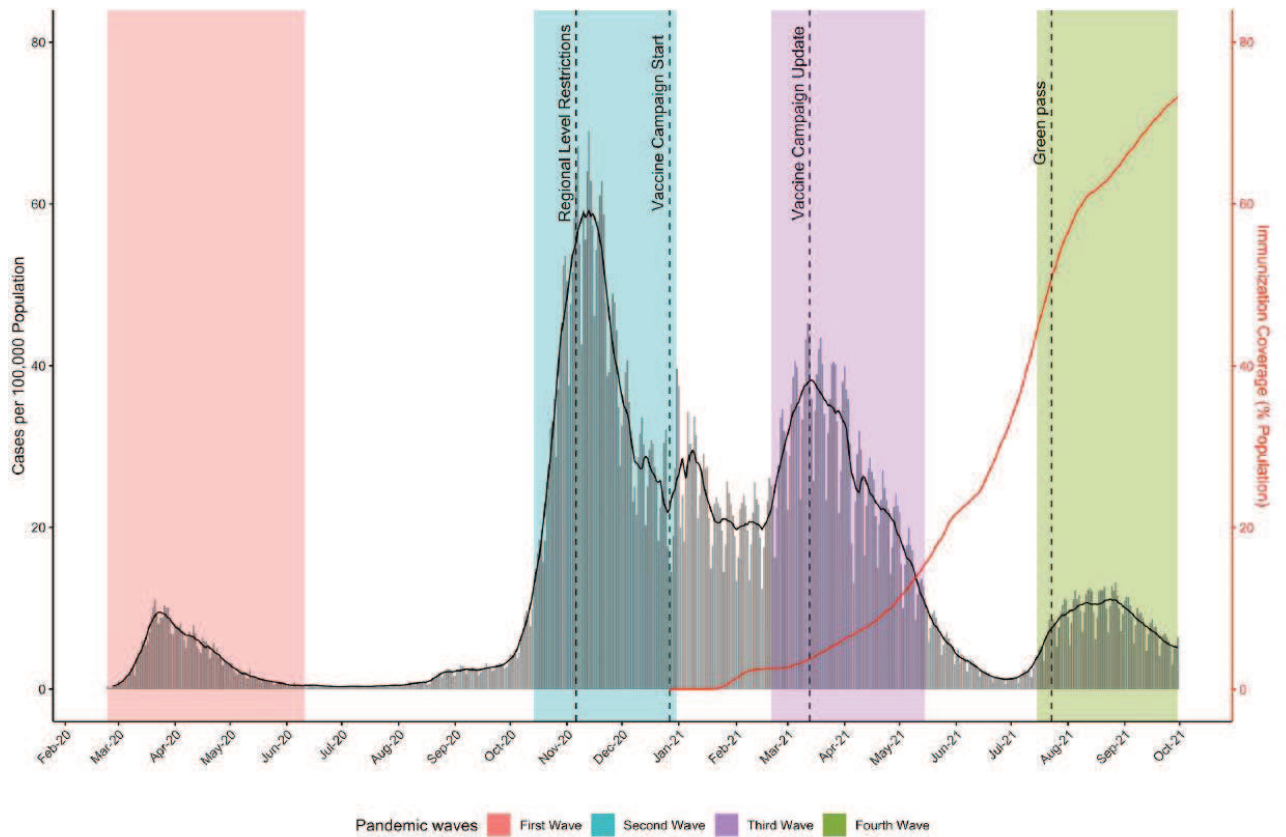
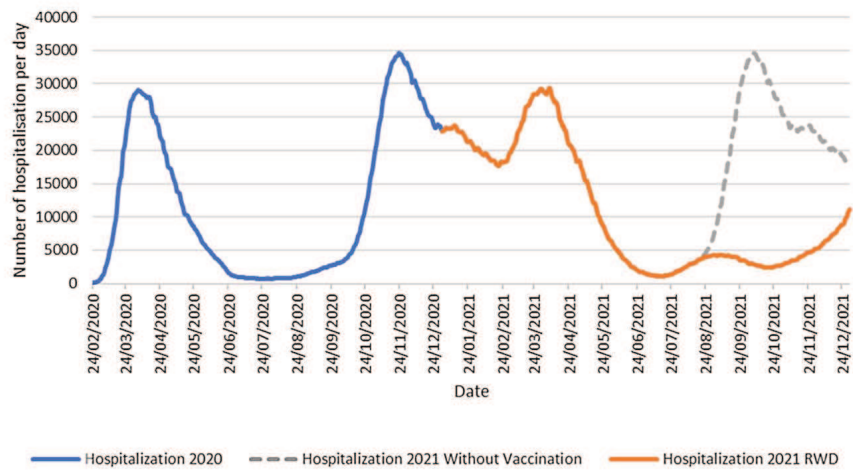
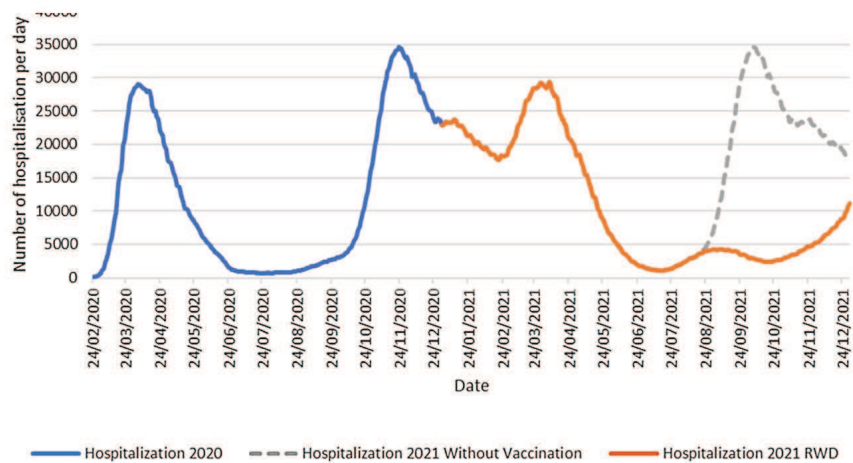


Figura 10 - Eventi associati al COVID-19 (1 gennaio 2020–31 dicembre 2021) – Italia. Fonte: Marcellusi, Fabiano et al. 2022.

Hospitalisation



ICU Admissions



Deaths

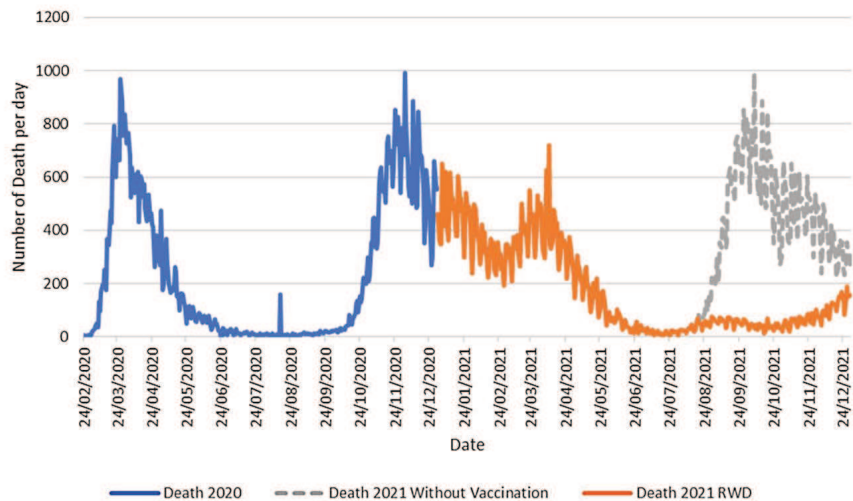


Tabella 2 - Impatto economico delle mancate vaccinazioni nel periodo tra il 4 agosto 2021 e il 9 febbraio 2022. Fonte: Cicchetti, A. 2022.

Tabella 9. Impatto economico sul SSN delle mancate vaccinazioni

| Data | Costi Ospedalizzazione (Area Medica) | Costi Ospedalizzazione (Area Critica - TI) | Costi Totali (Medica + Critica) |
|------------|--------------------------------------|--|---------------------------------|
| 2021-08-04 | € 15.891.471 | € 3.968.221 | € 19.859.692 |
| 2021-08-11 | € 22.252.747 | € 5.869.774 | € 28.122.521 |
| 2021-08-18 | € 30.123.709 | € 8.021.283 | € 38.144.992 |
| 2021-08-25 | € 38.800.416 | € 12.001.751 | € 50.802.167 |
| 2021-09-01 | € 45.215.922 | € 15.396.525 | € 60.612.447 |
| 2021-09-08 | € 49.896.694 | € 17.114.975 | € 67.011.669 |
| 2021-09-15 | € 52.090.101 | € 19.016.468 | € 71.106.569 |
| 2021-09-22 | € 51.618.876 | € 18.728.636 | € 70.347.513 |
| 2021-09-29 | € 46.912.932 | € 17.309.766 | € 64.222.698 |
| 2021-10-06 | € 39.810.247 | € 14.535.638 | € 54.345.885 |
| 2021-10-13 | € 32.366.437 | € 12.397.613 | € 44.764.050 |
| 2021-10-27 | € 21.380.166 | € 7.953.282 | € 29.333.448 |
| 2021-11-03 | € 20.059.556 | € 7.614.783 | € 27.674.340 |
| 2021-11-10 | € 21.493.332 | € 8.804.976 | € 30.298.308 |
| 2021-11-17 | € 23.798.270 | € 10.067.205 | € 33.865.475 |
| 2021-11-24 | € 27.427.581 | € 12.077.310 | € 39.504.891 |
| 2021-12-01 | € 27.397.886 | € 12.968.580 | € 40.366.466 |
| 2021-12-07 | € 32.422.540 | € 14.595.962 | € 47.018.502 |
| 2021-12-15 | € 37.331.257 | € 17.734.638 | € 55.065.895 |
| 2021-12-21 | € 43.448.434 | € 21.091.714 | € 64.540.148 |
| 2021-12-28 | € 50.987.804 | € 24.043.741 | € 75.031.545 |
| 2022-01-05 | € 60.237.897 | € 28.319.623 | € 88.557.520 |
| 2022-01-12 | € 69.452.459 | € 32.458.475 | € 101.910.934 |
| 2022-01-19 | € 82.450.755 | € 36.933.735 | € 119.384.490 |
| 2022-01-26 | € 96.546.490 | € 41.361.176 | € 137.907.666 |
| 2022-02-02 | € 98.988.801 | € 41.413.061 | € 140.401.862 |
| 2022-02-09 | € 99.019.683 | € 39.015.308 | € 138.034.990 |

Fonte: Elaborazione degli autori su dati Struttura Commissariale anti covid-19

Tabella 3 – Impatti sul PIL della vaccinazione contro il COVID-19. Fonte: Mennini, Magni et al. 2021.

| Table 5 Summary of economic impact: the enormity of potential GDP losses indicates that the national vaccination plan against COVID-19 represents the single most significant risk for the recovery of the Italian economy | | | | | | | | | |
|---|--------------------------------------|---|------------------------------|---------------------------|---|------------------------------|--------------------------|---|------------------------------|
| <i>Scenario impact</i> | <i>2021 Forecast (FCST) €billion</i> | <i>Absolute value change vs base case €bill</i> | <i>% Change vs base case</i> | <i>2022 FCST €billion</i> | <i>Absolute value change vs base case €bill</i> | <i>% Change vs Base case</i> | <i>2021 –2022 Impact</i> | <i>Absolute value change vs BASE case €bill</i> | <i>% Change vs base case</i> |
| Base case | 1,620.6 | | | 1,678.9 | | | 3,299.5 | | |
| Worst case vaccination delay | 1,524.4 | -96.2 | -5.9 | 1,574.8 | -104.1 | -6.2 | 3,099.2 | -200.3 | -6.1 |
| Worst case delay plus new outbreak | 1,489.3 | -131.3 | -8.10 | 1,538.6 | -140.3 | -8.36 | 3,027.8 | -271.7 | -8.2 |
| Best case | 1,625.3 | 4.7 | 0.29 | 1,683.8 | 4.9 | 0.29 | 3,309.0 | 9.5 | 0.3 |

L'emofilia

Definizione

L'emofilia è una malattia ereditaria dovuta ad una carenza o disfunzione di alcune proteine della coagulazione del sangue; in base al fattore di coagulazione carente, si distingue in emofilia A (deficit del fattore VIII) ed emofilia B (deficit del fattore IX).

L'emofilia è una malattia a trasmissione recessiva legata al cromosoma X, per questo motivo si manifesta generalmente negli uomini, mentre le donne coinvolte, salvo rare eccezioni, non manifestano la malattia, ma possono esserne portatrici sane (Mannucci, 2020). La riduzione del FVIII o FIX causa una ridotta capacità di arrestare il sanguinamento con conseguente aumento del rischio emorragico, spontaneo e/o a seguito di ferite o traumi anche di lieve entità (Peyvandi et al. 2016).

Timeline dell'emofilia

- ! *Nel 1803, John Conrad Otto, un medico di Philadelphia, pubblicò il primo articolo che descriveva un disturbo emorragico ereditario presente in alcune famiglie e che colpiva principalmente gli uomini. Otto chiamò gli uomini affetti da tale disturbo "bleeders" (Otto, 1996)*
- ! *Nel 1828, Friedrich Hopff e Johann Lukas Schönlein coniano il termine "emorrafilia", successivamente abbreviato in "emofilia", per descrivere la patologia (Ingram, 1976).*
- ! *Ad inizio 1900, era disponibile alcun trattamento per l'emofilia, l'unico approccio terapeutico consisteva nella trasfusione di sangue intero fresco da un familiare, in quanto non era possibile conservare il sangue (Mannucci, 2020).*
- ! *Nel 1937 ricercatori dell'Università di Harvard scoprirono che la somministrazione di plasma privo di piastrine poteva correggere il problema di coagulazione legato alle piastrine difettose, probabile causa dei disturbi emorragici. Chiamarono questa sostanza globulina antiemofilia, ora nota come fattore VIII (Franchini, 2012).*
- ! *Nel 1947, il Dr. Alfredo Pavlosky di Buenos Aires, Argentina, scoprì che quando il sangue di una persona con emofilia veniva mescolato con il sangue di un'altra persona con emofilia, a volte si verificava una coagulazione del sangue quasi normale. Anche se non fu pienamente riconosciuto all'epoca, ciò era dovuto al livello normale di fattore VIII nel plasma dei pazienti con emofilia B che correggeva il difetto in quelli con emofilia A e*

viceversa. L'osservazione di Pavlosky portò al riconoscimento progressivo dell'emofilia A e dell'emofilia B come due malattie distinte (Franchini, 2012).

- ! Nel 1952, un team di ematologi guidato da Rosemary Biggs di Oxford pubblicò un articolo sul *British Medical Journal*, in cui descrissero sette persone che sembravano avere l'emofilia, ma il cui sangue coagulava più rapidamente quando mescolato con quello di altre persone con emofilia. Gli autori chiamarono questo nuovo tipo di emofilia, oggi nota come emofilia B, "malattia di Christmas", dal nome del primo paziente Stephen Christmas (Biggs, 1952).
- ! Negli anni '50, l'emofilia e altri problemi emorragici venivano ancora trattati con sangue intero o plasma fresco e con la frazione antiemofilia per i pazienti con emofilia A. Queste terapie, comunque, non contenevano abbastanza proteine del fattore VIII o IX per fermare emorragie interne gravi. Molte persone con emofilia grave, e alcune con forme lievi o moderate, avevano ancora una probabilità elevata di morire in età infantile o nella prima età adulta (Mannucci, 2020).
- ! Nel 1958, l'ematologa svedese Inga Marie Nilsson e i suoi colleghi Margarita Blömbäck e Olof Ramgren descrissero il caso di tre ragazzi con grave emofilia A che furono i primi a essere trattati con un nuovo approccio: la profilassi. Gli autori dimostrarono come dosi regolari di frazione antiemofilia erano in grado di fornire sufficiente fattore di coagulazione per abbassare il rischio di sanguinamento da grave a moderato, riducendo il numero di giorni trascorsi in ospedale (Nilsson, 1962).
- ! Nel 1964, in una lettera alla rivista *Nature*, MacFarlane, descrisse il complesso processo di coagulazione del sangue, definendolo "cascata di coagulazione". L'autore riassunse le varie fasi della coagulazione in un diagramma in cui le proteine, ossia i fattori di coagulazione, venivano mostrate attivate in una sequenza di otto passaggi, ciascuno dipendente dal precedente. La cascata di MacFarlane, molto vicina al modello attuale, spiegava come un singolo evento potesse causare un aumento rapido e marcato della coagulabilità del sangue e perché la coagulazione non continuasse ad espandersi oltre il sito della lesione (MacFarlane, 1964).
- ! Nel 1965, Judith Graham Pool, una fisiologa presso l'Università di Stanford in California, pubblica un articolo storico in cui descriveva che il crioprecipitato, precipitato ottenuto dallo scongelamento del plasma, conteneva fattore VIII in una concentrazione 50 volte superiore rispetto al plasma. La scoperta di Pool rivoluzionò il trattamento dell'emofilia, in quanto le persone con emofilia non avevano più bisogno di ricevere grandi quantità di plasma per ottenere il fattore di coagulazione necessario. Inoltre, le banche del sangue potevano iniziare a produrre e conservare il crioprecipitato, rendendo le operazioni di emergenza e gli interventi elettivi per i pazienti emofilici più sicuri e pratici (Pool, 1965).
- ! Negli anni '70, divennero disponibili concentrati liofilizzati in polvere contenenti il fattore VIII o IX. A differenza dei crioprecipitati, che dipendevano dai donatori e potevano essere conservati e somministrati esclusivamente all'interno di strutture ospedaliere, i concentrati liofilizzati potevano essere conservati a lungo e in casa, inoltre erano molto

più semplici da somministrare. I prodotti plasmaderivati rivoluzionarono la cura dell'emofilia perché le persone con emofilia potevano ora autoinfondere i prodotti, riducendo drasticamente la necessità di visite in ospedale e migliorando significativamente la qualità di vita (Mannucci, 2020).

- ! Nel 1982, vengono segnalati i primi tre casi di pazienti con emofilia che avevano sviluppato quella che qualche anno più tardi venne definita sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS). L'HIV era entrato nel sistema di approvvigionamento del sangue negli Stati Uniti perché venivano accettate donazioni da persone appartenenti a gruppi ad alto rischio. Tra il 1981 e il 1984, più della metà di tutte le persone con emofilia negli Stati Uniti erano state infettate dall'HIV. I virus dell'epatite e l'HIV minacciano l'approvvigionamento mondiale di sangue. Per combattere questo problema, i produttori di concentrati di fattori di coagulazione derivati dal plasma cercano di eliminare i virus con calore secco, trattamento con solventi-detergenti e pastorizzazione. Vengono anche sviluppati metodi di screening, come il test ELISA (Evatt, 2006).*
- ! Nel settembre 1982, un team di ricerca dell'Università di Oxford riferì di aver clonato parzialmente il gene umano per il fattore IX. Dopo due mesi, ricercatori dell'Università di Washington descrissero il completo clonaggio del gene del fattore IX, noto come pHfIX1 (Choo, 1982; Kurachi, 1982).*
- ! Nel 1984, il gene umano per il fattore VIII fu completamente clonato da alcuni ricercatori che lavoravano presso una startup biotech statunitense. Questo fu il passo che aprì la strada alla produzione di fattore VIII umano ricombinante, fornendo un'alternativa più sicura rispetto ai prodotti derivati dal plasma allora in uso (Gitschier, 2004).*
- ! Negli anni 90, il trattamento per l'emofilia è a un punto di svolta; i prodotti plasmaderivati sono migliorati e diventati più sicuri grazie all'implementazione di rigorosi metodi di screening e all'uso di avanzati metodi di inattivazione virale. Parallelamente, vengono prodotti i primi fattori della coagulazione ricombinanti, approvati dall'FDA nel 1992 (FVIII) e 1997 (FIX) (Mannucci, 2020).*
- ! Nel 2015, viene approvato in Europa il primo fattore VIII a emivita estesa (EHL), ossia fattori di coagulazione che sono stati modificati aggiungendo catene laterali alla molecola, rallentando il tasso di eliminazione dal corpo. Ciò significa che una dose dura più a lungo, prolungando il tempo tra somministrazioni.*
- ! Nel 2022 e 2023, vengono approvate in Europa le prime terapie geniche per l'emofilia A (2022) ed emofilia B (2023), che agiscono fornendo attraverso una singola infusione del farmaco, un gene funzionale che è progettato per consentire all'organismo di produrre una quantità sufficiente di fattore VIII e FIX senza la necessità di ricorrere a una terapia cronica di profilassi (Mannucci, 2023).*

Il futuro

I prodotti di FVIII attualmente disponibili prolungano in maniera limitata l'emivita plasmatica e sono quindi necessarie almeno due iniezioni endovenose settimanali, a differenza dei corrispondenti prodotti di FIX che si possono somministrare una volta o anche più raramente (Mannucci, 2023). Un possibile scenario futuro, per l'emofilia A, potrebbe essere rappresentato dallo sviluppo di farmaci per a emivita marcatamente estesa, con somministrazione settimanale o superiore.

Parallelamente, aumenterà l'attenzione e la ricerca basata su terapie geniche al fine di limitare sempre di più il ricorso a terapia cronica di profilassi.

I dati dell'emofilia in Italia

L'emofilia è una patologia rara, il tasso di incidenza dell'emofilia A è pari a 1 su 5.000 nati maschi, mentre per l'emofilia B a 1 ogni 30.000 nati maschi (Franchini, 2012). In Italia, secondo i dati del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (Abbonizio, 2020), la prevalenza, distinta per patologia, risulta:

- Emofilia A: 6,8/100.000 abitanti (intervallo di confidenza 95%: 6,6-7,0) e 13,8/100.000 maschi (intervallo di confidenza 95%: 13,4-14,2).
- Emofilia B: 1,5/100.000 abitanti (intervallo di confidenza 95%: 1,4-1,6) e 2,9/100.000 maschi (intervallo di confidenza 95%: 2,8-3,1).

Nel registro è riportata, inoltre, la distribuzione dei pazienti per severità. I soggetti con emofilia A erano 4.109: il 43,8% dei quali con la forma grave, il 13,6% con la forma moderata e il 42,6% con la forma lieve. I pazienti con emofilia B in totale erano 882: il 33,9% affetti dalla forma grave, il 21,2% dalla forma moderata e il 44,9% dalla forma lieve. In Italia, quindi, il numero di pazienti affetti da emofilia è poco inferiori a 5.000.

Negli ultimi 50 anni la ricerca e il progresso tecnologico hanno rivoluzionato la cura delle persone affette da emofilia, migliorandone la qualità della vita e gli esiti. L'emofilia, infatti, era caratterizzata da elevata mortalità e conseguentemente da una forte riduzione dell'aspettativa di vita dei pazienti rispetto alla popolazione generale.

Un recente articolo (Mejia-Carvajal, 2006) ha ripercorso l'evoluzione della speranza di vita dei pazienti emofilici sintetizzando i dati di alcuni studi condotti prevalentemente in Svezia e Olanda. Dal 1900 al 1942, l'aspettativa di vita dei pazienti con emofilia, in Svezia, era di 16,5 anni per la forma grave e di 29 anni per la forma lieve. Tra il 1943 e il 1957, i pazienti con

malattia grave vissero fino a 23,2 anni e quelli con malattia lieve fino a 50 anni. Tra il 1957 e il 1980, l'età mediana alla morte aumentò da 19 a 50 anni nei casi di emofilia grave. Una tendenza simile fu osservata negli Stati Uniti.

In Italia, il trend della speranza di vita dei pazienti con emofilia è stato descritto da uno studio retrospettivo che ha raccolto i dati di 443 pazienti deceduti tra il 1980 e il 2007. L'aspettativa di vita nell'intera popolazione emofilica è aumentata nei periodi 1990-1999 e 2000-2007, passando da 64,0 a 71,2 anni, avvicinandosi a quella della popolazione maschile generale (Tagliaferri, 2010).

Tabella 4 – Speranza di vita dei pazienti con emofilia per anno e severità. Fonte: Nostra elaborazione su Mejia-Carvajal, 2006)

| Autore | Paese | Coorte | Emofilia Severa | Emofilia | Popolazione e generale |
|--------------------|--------------|---------------|------------------------|-----------------|-------------------------------|
| Ramgren (1962) | Svezia | 1900-1942 | | 16.5 | – |
| Ramgren (1962) | Svezia | 1943-1957 | 23.2 | – | – |
| Larsson (1983) | Svezia | 1930-1955 | 19 | – | 75 |
| Larsson (1983) | Svezia | 1956-1980 | 50 | – | 75 |
| Rosendaal (1990) | Olanda | 1972-1985 | 63 | 66 | 71 |
| Rosendaal (1990) | Olanda | 1985-1992 | 61 | 68 | 74 |
| Rosendaal (1990) | Olanda | 1992-2001 | 59 | 67 | 76 |
| Hassan (2021) | Olanda | 2001-2018 | - | 77 | 83 |
| Tagliaferri (2010) | Italia | 1990-1999 | | 64 | 74 |
| Tagliaferri (2010) | Italia | 2000-2007 | | 71,2 | 77 |

L'innovazione nella gestione e trattamento dei pazienti emofilici ha avuto un impatto significativo anche sul controllo delle infezioni. L'efficacia delle procedure di inattivazione virale dei farmaci di derivazione plasmatica e l'avvento dei prodotti ricombinanti, utilizzati

nella terapia sostitutiva, hanno praticamente azzerato il rischio che il trattamento sostitutivo provocasse l'infezione da virus HIV e HCV nei pazienti emofilici.

In Italia, l'abbattimento delle infezioni è stato quantificato nel Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (Abbonizio, 2020). Dei circa 5.000 soggetti analizzati, 234 pazienti risultavano HIV positivi e 1.510 positivi all'HCV (di cui 200 positivi anche all'HIV), ma sia per l'HIV sia per l'HCV, non sono stati registrati nuovi casi dall'anno 2003.

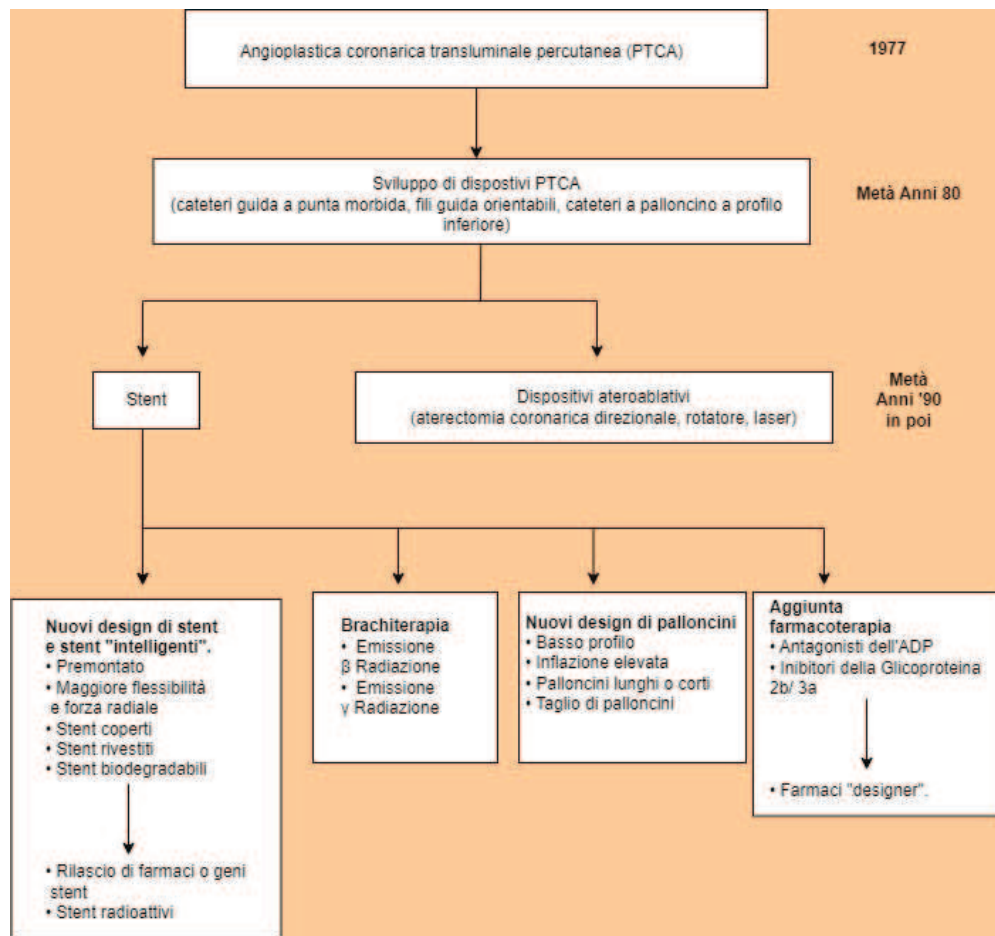
Le malattie ischemiche del cuore

La storia

- ! *La storia della cardiologia interventistica ha origine agli inizi del '900 quando fu eseguita la prima procedura di cateterismo del ventricolo destro. Successivamente, nel 1953, fu espletata la prima procedura percutanea che consisteva nell'introduzione di un catetere in un vaso senza incisione chirurgica, ma effettuando una puntura diretta del vaso attraverso la cute. Nel 1968 sono stati realizzati una serie di cateteri diagnostici che ancora oggi utilizziamo in sala di emodinamica per la semplice coronarografia: Judkins curva sinistra (JL), Judkins curva destra (JR) e catetere pig tail (a coda di maiale) per eseguire la ventricolografia.*
- ! *Nel 1977 venne eseguita la prima angioplastica coronarica percutanea con solo pallone denominata Plain Old Balloon Angioplasty (POBA) su un paziente cosciente e sveglio. Tale procedura consiste nel dilatare un restringimento (stenosi) del vaso tramite un catetere a palloncino che, schiacciando la placca aterosclerotica, ripristina il flusso del vaso ostruito.*
- ! *Nel periodo 1977-86 lo sviluppo tecnologico ha permesso di progettare fili guida, palloncini e cateteri con profili più sottili (miniaturizzazione) e con una maggiore tolleranza alle elevate pressioni inflazionistiche. L'utilizzo di tali dispositivi nella pratica clinica, ha permesso di eseguire una nuova procedura denominata **Angioplastica Coronarica Transluminale Percutanea (PTCA)**. I primi studi però, hanno dimostrato che tale tecnica non presentava un buon profilo di sicurezza a causa del verificarsi di eventi avversi come la chiusura del vaso o una restenosi post-intervento (effetto recoil) (Grech, 2003).*
- ! *La restenosi è la risposta del vaso sanguigno al danno tessutale causato dall'angioplastica ed è legata alla proliferazione della neointima unitamente all'elastic recoil della parete vasale. Per ovviare tali problemi, negli anni '80 furono progettati dei dispositivi per rimuovere il materiale della placca, come il laser ad eccimeri, il sistema di atereotomia rotazionale e i cateteri per estrazione transluminale. I primi studi condotti sull'utilizzo di tali tecnologie hanno dimostrato che sebbene il rischio di chiusura del vaso fosse diminuito, non vi è stata alcuna riduzione significativa restenosi (Sigwart, 1987).*
- ! *Un notevole passo in avanti nel trattamento di tale patologia ischemica è stato effettuato alla fine degli anni 80 con l'introduzione di scaffold metallici, denominati stent, capaci di dare al vaso stenotico il sostegno meccanico necessario per evitare il ricollasso. La procedura di stenting è simultanea a quella di angioplastica; il catetere, posizionato nel tratto occluso, viene espanso portando con sé lo stent che entrerà a contatto con la parete vasale schiacciando la placca e bloccandola in posizione. (Sigwart, 1987, Grech, 2003).*

- ! *Il primo stent era costituito da leghe metalliche biocompatibili e a maglie intrecciate che una volta rilasciato prende la forma di un tubicino grazie alla pressione trasmessa dal palloncino appositamente montato dentro di esso. Il pallone si gonfia dall'esterno con un sistema di gonfiaggio munito di manometro chiamato indeflator, che appunto rilascia lo stent ad alte atmosfere e che con forza a pressione si attacca alla parete del vaso. I primi grandi studi randomizzati hanno dimostrato in modo conclusivo la superiorità dello stent rispetto alla sola angioplastica coronarica, negli esiti clinici e angiografici, incluso una significativa riduzione del 30% dei tassi di restenosi. Nel 1989 il balloon-expandable stent ricevette anche l'approvazione dalla Food and Drug Administration (FDA). (Sigwart, 1987, Grech, 2003).*
- ! *Un evento avverso legato all'impianto dei primi stent è risultato essere l'elevata trombogenicità della maglia metallica di cui è costituito. Per ovviare a tale problematica, è stato rivestito lo stent con materiali polimerici, in modo da aumentarne la biocompatibilità. Sebbene tale modifica apporti miglioramenti sostanziali nella clinica interventistica, attraverso l'utilizzo di dispositivi "ibridi" capaci di combinare le proprietà di sostegno del metallo alla biocompatibilità dei polimeri, una certa percentuale di in-stent restosi è ancora presente. (Bertrand, 1998)*
- ! *All'inizio degli anni 90 è stato sviluppato un nuovo dispositivo combinando le proprietà di sostegno meccanico e di biocompatibilità con la terapia farmacologia. Nascono così gli stent a rilascio di farmaco, o Drug-Eluting Stent (DES), che utilizzano la struttura metallica dello stent come piattaforma per il rilascio locale di farmaci capaci di prevenire e contrastare la restenosi (Grech, 2003). Tale stent deve avere delle caratteristiche specifiche quali la scelta di una geometria ottimale della maglia metallica, l'utilizzo di un farmaco con spiccate proprietà anti-restenosi e di un rivestimento polimerico idoneo capace di rilasciare farmaci idrofili in maniera controllata.*
- ! *Nel 1999 fu impiantato il primo stent medicato, DES (drug eluting stent), uno stent metallico ricoperto da farmaco (Sirolimus) (Grech, 2003).*
- ! *Ad oggi gli stent medicati coronarici sono per la maggior parte balloon expandable e sono considerati la terapia "gold standard" per la risoluzione della sindrome coronarica acuta e cronica.*
- ! *Per quanto riguarda la procedura, fino al 1992 tutte le coronarografie venivano effettuate tramite accesso transfemorale. Nel 1993 anno fu effettuata per la prima volta una procedura di angioplastica tramite l'utilizzo di accesso radiale. Dal 2012 l'utilizzo anche in urgenza dell'accesso radiale fu raccomandato dalle linee guide europee finché nel 2017 divenne mandatorio (Mangieri, 2018).*

Figura 11 – *TimeLine* della procedura di Angioplastica Coronarica Transluminale Percutanea (PTCA. Fonte: Grech, 2003).



Sviluppi futuri

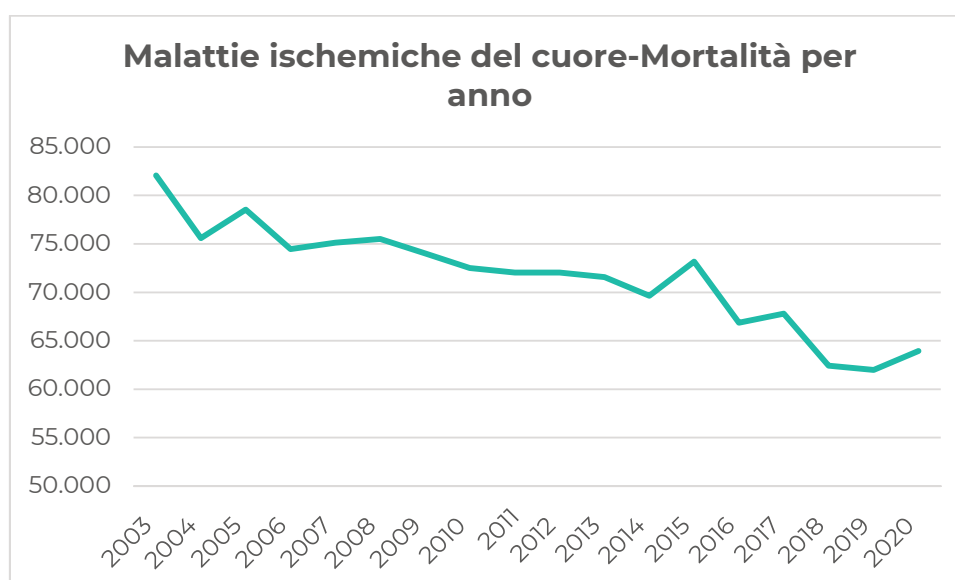
Grazie al progressivo sviluppo di materiali e di tecniche e grazie ad una migliore comprensione riguardo la farmacologia del trattamento della malattia coronarica, oggi il trattamento percutaneo è diventato in molti casi una valida alternativa al bypass aortocoronarico. Ad oggi, si stanno sviluppando nuove procedure per comprendere quale metodologia di visualizzazione intracoronarica sia più adatta a seconda del tipo di placca e delle caratteristiche del paziente. (Tomografia a coerenza ottica vs ecografia intravascolare). Dal punto di vista tecnologico si sono sviluppati dispositivi per eseguire una procedura di atereotomia rotazionale: questa tecnologia si basa sull'utilizzo di una sonda rotazionale che produce un allargamento del lume tramite una rimozione fisica della placca. (Mangieri, 2018)

Le malattie ischemiche del cuore in Italia

Le malattie cardiovascolari costituiscono ancora oggi, in Italia, uno dei più importanti problemi di Salute Pubblica poiché sono tra le principali cause di morbosità, invalidità e mortalità. In queste patologie rientrano le frequenti patologie di origine arteriosclerotica, in particolare le malattie ischemiche del cuore (infarto acuto del miocardio ed angina pectoris). (OsservaSalute, 2023)

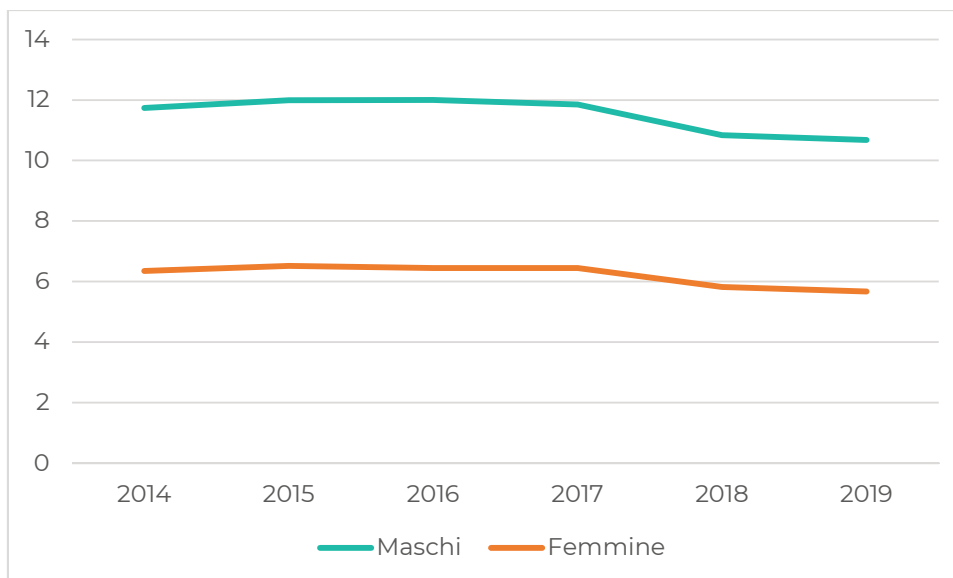
Per quanto riguarda la mortalità, in generale si registra un trend in diminuzione negli ultimi anni, e si passa da 82.059 morti nel 2003 a 63.952 nel 2020. (Nostra Elaborazione ISTAT, 2023)

Figura 12 – Malattie ischemiche del cuore-Mortalità per anno. Fonte: Nostra Elaborazione ISTAT, 2023



In Italia, la mortalità per le malattie ischemiche del cuore (ICD-9-CM 410-414) rappresenta ancora la maggiore causa di morte (circa il 10% della mortalità generale ed il 28% del complesso delle malattie del sistema circolatorio), così come rappresenta una delle maggiori cause di morte in quasi tutti i Paesi industrializzati. In Europa infatti, nonostante si stia assistendo negli ultimi due decenni a un progressivo calo di mortalità da malattie cardiovascolari, sono oltre 4 milioni le persone che ogni anno perdono la vita, delle quali circa un milione prematuramente, cioè prima dei 75 anni. (Osservasalute, 2022)

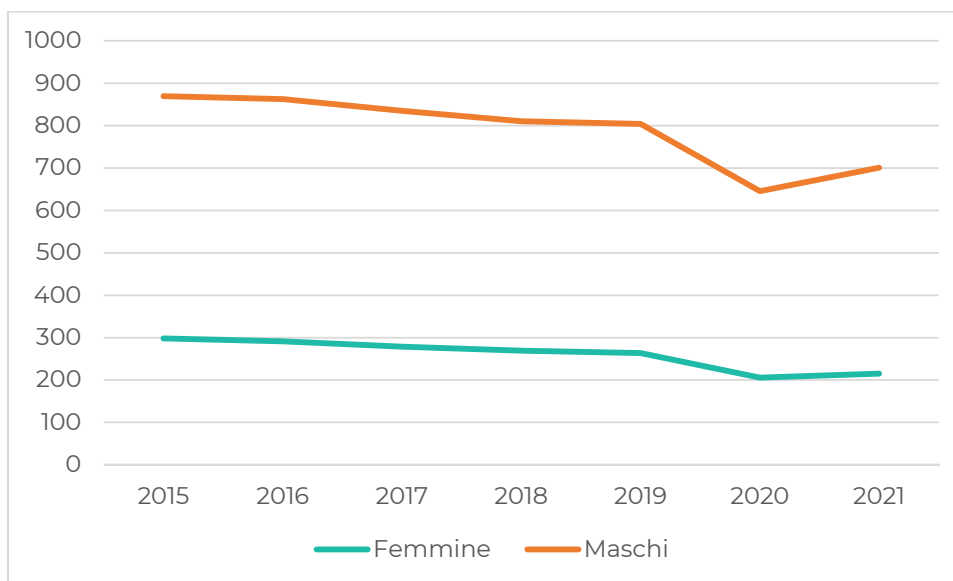
Figura 13 – Tasso (standardizzato e specifico per 10.000) di mortalità per malattie ischemiche del cuore per regione. Maschi e Femmine - Anno 2014-2019. Fonte: Nostra Elaborazione da Osservasalute, 2022



Nel nostro Paese, la mortalità per le malattie ischemiche del cuore continua a colpire quasi il doppio degli uomini rispetto alle donne. Le malattie cardiovascolari si presentano nelle donne con un ritardo di almeno 10 anni rispetto agli uomini. Fino alla menopausa infatti le donne sono aiutate dalla protezione ormonale, tuttavia gli eventi cui vanno incontro sono, invece, più gravi. Il quadro clinico risulta talvolta meno definito, soprattutto il sintomo principale, il dolore, che appare non solo più sfumato, ma anche localizzato in sedi atipiche, determinando così ritardi sia nella diagnosi sia nel trattamento terapeutico. In particolare, nel 2014, si sono registrati 11,74 decessi (per 10.000) fra gli uomini e 6,35 decessi (per 10.000) fra le donne. Nel 2019, si sono registrati 10,68 decessi per 10.000 fra gli uomini e 5,67 decessi per 10.000 fra le donne. Come riportato nel Rapporto Osserva Salute del 2023, continua il trend in discesa dei tassi di mortalità a partire dal 2003 osservato in entrambi i generi, in tutte le classi di età ed in tutte le regioni.

In generale, chi sopravvive ad un evento acuto diventa un malato cronico e con complicazioni che potrebbero causare notevoli ripercussioni sulla qualità della vita. In base all'età, una porzione, compresa tra il 30-40% circa, dei soggetti che subiscono un evento coronarico fatale muore subito dopo l'inizio dei sintomi e prima di arrivare in Ospedale. (OsservaSalute, 2022).

Figura 14– Tasso (standardizzato rispetto alla popolazione del 2017 per 100.000) di dimissioni ospedaliere, da istituti pubblici e privati accreditati, per codici di diagnosi di malattie ischemiche del cuore (ICD-9-CM 410-414) Maschi e Femmine (2015-2021). Fonte: Nostra Elaborazione da Osservasalute, 2022.



Per le malattie ischemiche del cuore il primo dato evidente è che i tassi di ospedalizzazione nel 2021 sono aumentati dell'8,6% rispetto al 2020 negli uomini. (701,2 ricoveri per 100.000 uomini nel 2021 vs 645,6 per 100.000 nel 2020) e del 4,5% nelle donne (215,1 ricoveri per 100.000 donne nel 2021 vs 205,8 per 100.000 nel 2020). Questo aumento, molto probabilmente, è dovuto ad una sorta di ripresa dopo il calo registrato tra il 2019 ed il 2020 imputabile alla pandemia di COVID-19. In generale, i ricoveri per malattie ischemiche del cuore negli uomini continuano ad essere oltre il triplo di quelli delle donne, come negli anni precedenti (nel 2021, 701,2 ricoveri per 100.000 uomini vs 297,9 ricoveri per 100.000 donne). (Osservasalute, 2022)

I tassi di ospedalizzazione negli uomini restano superiori al doppio di quelli delle donne sia per l'IMA (nel 2021, 385,3 per 100.000 negli uomini vs 131,2 per 100.000 nelle donne - ICD-9-CM 410). (OsservaSalute, 2023)

Non considerando il dato "sporco" del biennio 2020-2021, nel 2019 si sono registrati 804 ricoveri per 100.000 negli uomini rispetto a 263,6 ricoveri per 100.000 le donne rispetto ai dati del 2018 dove si sono registrati 812 ricoveri per 100.000 negli uomini rispetto a 269,3 ricoveri per 100.000 le donne. (Osservasalute, 2022)

I DALYs sono diminuiti nel tempo, mentre i YLDs sono aumentati nello stesso periodo. Questi valori ci indicano che c'è stata una diminuzione degli anni di vita persi con conseguente aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti che hanno subito una malattia ischemica del cuore. L'aumento degli anni di vita con disabilità, comporta una maggiore offerta di servizi erogati dal nostro servizio sanitario che deve adattarsi all'aumento del numero di pazienti cronici (Nostra Elaborazione da GBD, 2023)

Figura 15 – DALYs malattie ischemiche. Italia 1999-2019. Fonte: Nostra Elaborazione da GBD.

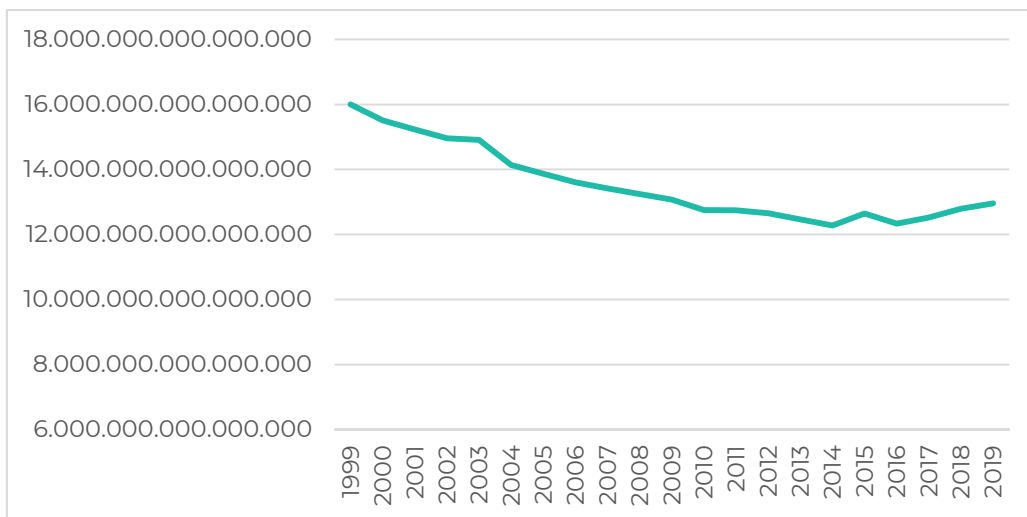
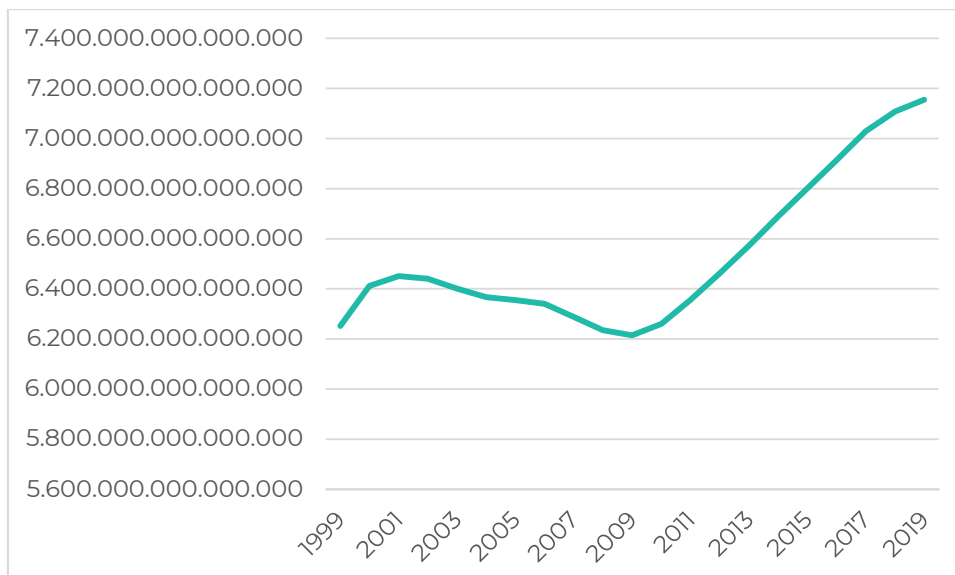


Figura 16 – YLDs delle malattie ischemiche. Italia 1999-2019. Fonte: Nostra Elaborazione da GBD.



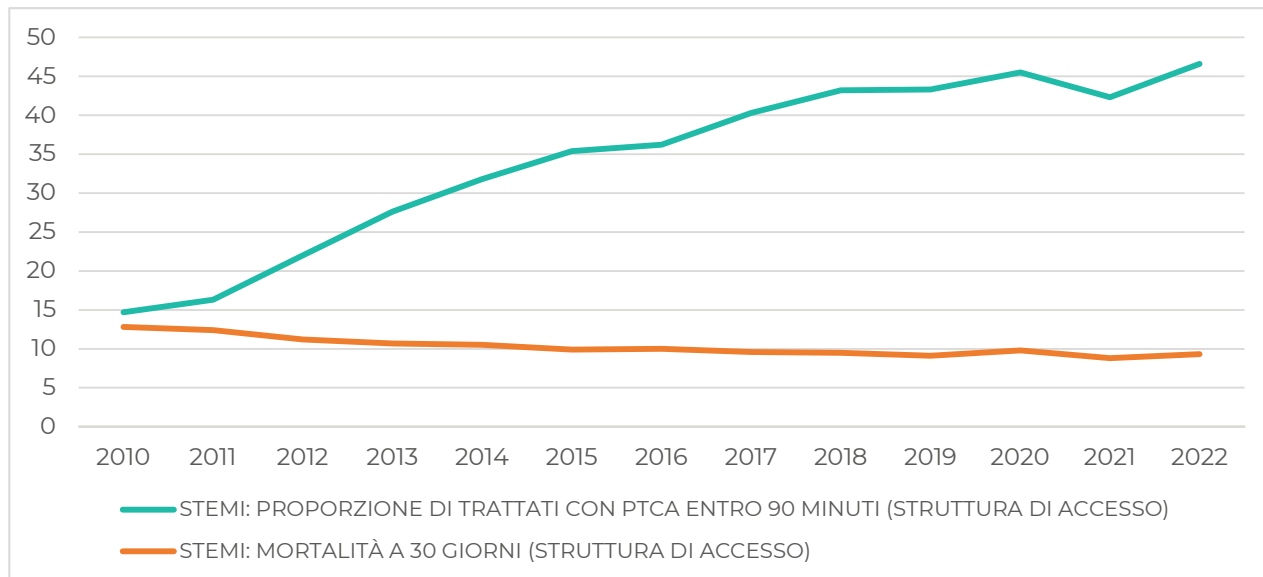
La procedura di PTCA

La PTCA è una metodica mini-invasiva che ha lo scopo di ripristinare in una determinata regione del muscolo cardiaco un adeguato flusso sanguigno, evitando la comparsa degli eventi clinici che caratterizzano l'ischemia miocardica. (Prevale, 2023)

Diversi trial randomizzati controllati e metanalisi hanno mostrato migliori esiti clinici (soprattutto riduzione degli eventi ischemici ricorrenti) nei pazienti con Infarto del Miocardio e sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) assegnati ad una strategia invasiva precoce, inclusa la PTCA. Nei pazienti con STEMI, la PTCA è considerata il trattamento di scelta quando può essere eseguita da personale esperto, in un laboratorio di emodinamica appropriato, entro 90 minuti dal primo contatto con il Servizio Sanitario. Una recente metanalisi ha evidenziato che, nei pazienti con STEMI, il trasferimento per l'esecuzione di una riperfusione meccanica è associato ad una significativa riduzione della mortalità a 30 giorni. (P.Re.Val.E., 2023)

Nel grafico sottostante si riporta l'andamento temporale della mortalità a 30 gg e del numero di PTCA eseguite entro 90 min-confronto nella Regione Lazio.

Figura 17 – Andamento temporale della mortalità a 30 gg e del numero di PTCA eseguite entro 90 min-confronto nella Regione Lazio Fonte: Nostra Elaborazione su dati P.Re.Val.E. (Ultimo accesso 20/11/2023)



Per la Regione Lazio, i dati del P.Re.Val.E. evidenziano che tra il 2010 e il 2019 all'aumentare del numero di pazienti STEMI trattati con PTCA entro 90 minuti dal primo accesso, corrisponde una diminuzione della mortalità a 30 giorni.

Il diabete

La storia

- ! **Nel 1921**, Frederick Banting e Charles Best progettaronο una serie di esperimenti per identificare il coinvolgimento del pancreas nel metabolismo dei carboidrati. Il loro lavoro, pubblicato nel 1922, si basò su scoperte provenienti da studi condotti nei precedenti 50 anni, che dimostravano che il pancreas, e più specificamente le isole di Langerhans, fosse fondamentale per il metabolismo dei carboidrati e potesse essere coinvolto nella patogenesi della malattia che ora conosciamo come diabete di tipo 1 (DT1) (Banting, 1922). Questo lavoro portò all'identificazione dell'insulina. I successivi esperimenti di Banting e Best dimostrarono come la rimozione del pancreas nei cani inducesse negli stessi i sintomi del diabete, tra cui livelli aumentati di glucosio nel sangue e nell'urina. Ai cani furono poi somministrati diversi estratti pancreatici tramite iniezione, con una conseguente riduzione dei livelli di glucosio nel sangue e nell'urina e un generale miglioramento dello stato di salute. Banting e Best notarono che l'entità dell'effetto variava in base alla concentrazione dell'estratto, scoprirono anche che gli estratti contenenti succhi pancreatici avevano un effetto ridotto sui livelli di glucosio. I primi utilizzi dell'estratto pancreatico nei pazienti non ebbero successo, a causa del suo alto contenuto proteico. James Bertram Collip si unì quindi al team per aiutare ulteriormente a purificare l'estratto pancreatico, fino ad ottenere l'insulina.
- ! Nel 1942, Janbon insieme ad altri ricercatori identificò casualmente le proprietà ipoglicemiche del sulfonamide (Janbon, 1942). Successivamente, nel corso degli anni '50, i ricercatori svilupparono derivati delle sulfonamidi specificamente progettati per trattare il diabete. Questi farmaci, noti come sulfoniluree, aumentano la produzione di insulina nel pancreas e migliorano la sensibilità delle cellule all'insulina, portando così ad una riduzione dei livelli di glucosio nel sangue. **Nel 1955** le prime sulfoniluree entrarono in commercio, a partire dalla Carbutamide (Barta, 1945).
- ! Oggi le sulfoniluree di prima generazione non sono più in commercio, avendo lasciato spazio a quelle di seconda generazione. Questi farmaci vengono ancora oggi utilizzati per il trattamento del diabete di tipo 2 (DT2) nelle forme meno avanzate.
- ! **Nel 1961** viene commercializzata la metformina, ancora oggi un farmaco di prima linea per il trattamento del DT2. Le prime tracce della sostanza dalla quale è derivata la metformina risalgono all'uso tradizionale della pianta *Galega officinalis* in Europa. Nel 1918, il chimico francese B. J. Dime-Gélieu isolò e identificò una sostanza chiamata guanidina dalla *Galega officinalis*, dimostrandone gli effetti ipoglicemici. Negli anni '50, Jean Sterne fu tra gli sviluppatori di una molecola derivata dalla guanidina, chiamata

dimetilbiguanide o metformina. La metformina iniziò a essere studiata come possibile agente ipoglicemizzante (Sterne, 1954). Tuttavia, è negli anni '60 e '70 che la metformina inizia ad acquisire importanza come farmaco antidiabetico, soprattutto grazie ai lavori del dottor Sterne. La sua efficacia nel migliorare la sensibilità all'insulina, nel ridurre la produzione di glucosio dal fegato e nel migliorare l'assorbimento del glucosio nelle cellule del corpo ha reso questo farmaco uno dei più prescritti per il DT2.

- ! **Nel 1965** viene prodotto il Dextrostix, primo strumento per la misurazione della glicemia da una goccia di sangue, innovazione che rivoluzionerà la gestione dei pazienti con diabete, mettendo le basi per l'autocontrollo glicemico (Shipp, 1965). Si tratta di una striscia reattiva che viene applicata a una goccia di sangue, di solito prelevata da una piccola puntura sul dito, e questa striscia cambia colore in base al livello di glucosio presente nel campione di sangue. L'introduzione dei Dextrostix ha significativamente semplificato e reso più accessibile il monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue per i pazienti diabetici. Questo strumento ha permesso ai pazienti di avere un maggiore controllo sulla loro condizione, consentendo una gestione più accurata del diabete attraverso il monitoraggio regolare dei livelli di zucchero nel sangue.
- ! **Il 1979** rappresenta un momento fondamentale nella storia del trattamento del diabete, con i primi pazienti trattati per la terapia insulinica intensiva tramite microinfusori. La storia di questa innovazione inizia nel decennio precedente, con la creazione dei primi infusori a pompa, strumenti rudimentali e molto ingombranti. Fondamentale fu il contributo di Slama prima e di Pickup e Keen poi nello sviluppo di questa tecnologia (Slama, 1974, Alberti, 1978). Negli anni successivi, con i progressi nella tecnologia dei sensori e dei dispositivi medici, i microinfusori hanno continuato a evolversi, sia in termini di dimensioni sempre più ridotte, sia nell'avanzamento tecnologico.
- ! **Nel 1997** il Comitato di Esperti nominato dall'American Diabetes Association (ADA), ha riconsiderato i criteri diagnostici relativi al diabete basandosi su studi osservazionali (Kahn, 1997). L'analisi statistica condotta dal Comitato ha rivelato che valori della glicemia a digiuno inferiori a 126 mg/dl (a 2 ore dopo il carico con 75 grammi di glucosio) erano associati a una bassa prevalenza di retinopatia diabetica, mentre valori superiori erano correlati ad un aumento lineare della sua comparsa. Per questo, si è deciso di ridurre il valore soglia glicemico diagnostico da ≥ 140 mg/dl a ≥ 126 mg/dl.
- ! Anche il biennio **2005-2006** è rilevante per il trattamento del DT2. Infatti, fanno la loro comparsa gli analoghi del GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) e gli inibitori del DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase 4). Entrambi i farmaci agiscono sul sistema incretinico, che è coinvolto nel controllo della glicemia. I primi imitano l'azione del GLP-1, un ormone prodotto dall'intestino in risposta all'assunzione di cibo. Il GLP-1 stimola la secrezione di insulina dal pancreas e inibisce la produzione di glucagone, riducendo così i livelli di zucchero nel sangue. Inoltre, rallenta lo svuotamento dello stomaco, riducendo l'appetito e promuovendo la sensazione di sazietà. Gli inibitori del DPP-4 agiscono inibendo l'enzima Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP-4), il quale degrada rapidamente il GLP-1. In questo modo si

prolunga l'azione del GLP-1, il che porta all'aumento della produzione di insulina e alla riduzione della produzione di glucagone, con la conseguente regolazione dei livelli di zucchero nel sangue dopo i pasti (Htike, 2017)

- ! *Nel 2013 viene introdotto l'uso delle gliflozine, conosciute anche come inibitori del co-transportatore del sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2). Questi farmaci agiscono a livello renale, intervenendo sul riassorbimento del glucosio nei reni e aiutando il corpo a eliminare l'eccesso di zucchero attraverso l'urina. Sia la Società Europea di Cardiologia (ESC), sia la Società Italiana di Diabetologia hanno raccomandato l'uso delle gliflozine in prima linea in pazienti con una storia di insufficienza cardiaca o altri eventi cardiovascolari (Cosentino, SID, 2021).*
- ! *Il 2017 coincide con l'ingresso nel mercato dei sensori per il monitoraggio continuo della glicemia (Continuous Glucose Monitoring, CGM). I CGM sono dispositivi medici innovativi che forniscono ai pazienti la possibilità di monitorare i livelli di zucchero nel sangue in tempo reale e continuativo, consentendo una gestione più accurata e tempestiva della condizione. I CGM sono costituiti da un sensore sottocutaneo che misura continuamente i livelli di glucosio nel fluido interstiziale (il liquido che circonda le cellule del tessuto sottocutaneo) e invia questi dati a un dispositivo di visualizzazione, un'importante innovazione rispetto al glucometro classico (Danne, 2017).*

Il futuro

La **medicina di precisione** è un approccio emergente per la prevenzione e il trattamento delle malattie che tiene conto di come la variabilità individuale nei geni, nell'ambiente e nello stile di vita influisca sulla malattia. L'approccio della medicina di precisione consente ai medici e ai ricercatori di predire in modo più accurato quali strategie di trattamento e prevenzione per una particolare malattia funzioneranno in determinate categorie di pazienti. Non esiste un singolo gene per il DT2, ma l'individuazione dei fattori genetici che guidano i molteplici meccanismi biologici che portano al diabete apre a scenari promettenti. Si prevede che una nuova comprensione genomica, collegata ai fenotipi clinici, aiuterà a differenziare sottogruppi di pazienti in base al loro rischio di sviluppare il diabete e della progressione della patologia (Kanwisher, 2021).

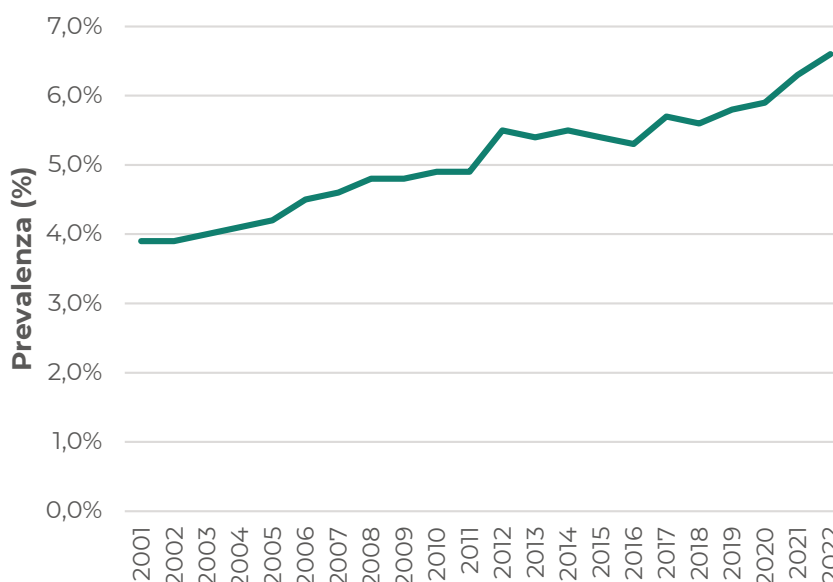
Il trapianto di pancreas o delle isole di Langerhans non solo ripristina la secrezione fisiologica dell'insulina, ma riduce anche il rischio di ipoglicemia mediante il ripristino parziale della secrezione di glucagone. Sia il trapianto di pancreas che quello di isole richiedono un'immunosoppressione a vita per prevenire il rigetto del trapianto. I dati provenienti dai registri di trapianto di pancreas e isole mostrano un tasso più elevato di indipendenza dall'insulina con il trapianto di pancreas rispetto a quello di isole (85% e 50% dopo un anno, rispettivamente), ma comportano anche un'incrementata morbilità a causa

della necessità di interventi chirurgici aperti. Sebbene i tassi di indipendenza dall'insulina a lungo termine siano inferiori, il trapianto di isole è meno invasivo. Purtroppo, la scarsità di donatori ostacola la diffusa implementazione di queste terapie. Tuttavia, i progressi nella tecnologia delle cellule staminali potrebbero colmare questa lacuna in futuro (Mudaliar, 2023)

I dati del diabete in Italia

La prevalenza del diabete in Italia è risultata in continua crescita nel tempo, dal 3,9% (2,2 milioni di pazienti) del 2001 al 6,6% (3,9 milioni, fonte ISTAT) nel 2023. Si è riscontrato un trend positivo pressoché lineare nel tempo (Figura 18), in linea con i dati epidemiologici provenienti da altri paesi del mondo (Guariguata, 2015).

Figura 18 – Prevalenza di pazienti cronici con diabete. Italia 2001-2022. Fonte: ISTAT



Il principale motivo di tale andamento temporale è il costante invecchiamento della popolazione italiana registrato negli ultimi decenni. Infatti, la prevalenza di diabete nella popolazione aumenta con l'età: nel 2022 si va dallo 0,3% registrato nei soggetti under 15, al 20,8% nei pazienti over 74. Confrontando i dati di prevalenza nel 2009 e nel 2022, non si osserva un aumento rilevante della prevalenza di diabete per classe di età, se non nei soggetti più anziani, e comunque non tale da giustificare un incremento pari a quello presentato in Figura 18. L'invecchiamento della popolazione è quindi la determinante

principale di tale fenomeno, infatti i residenti con almeno 55 anni compiuti sono passati dal rappresentare il 32% della popolazione nel 2009, al 39% nel 2022 (figura 19).

Figura 19 – Prevalenza del diabete per classe di età e distribuzione per età della popolazione italiana nel 2009 e nel 2022.

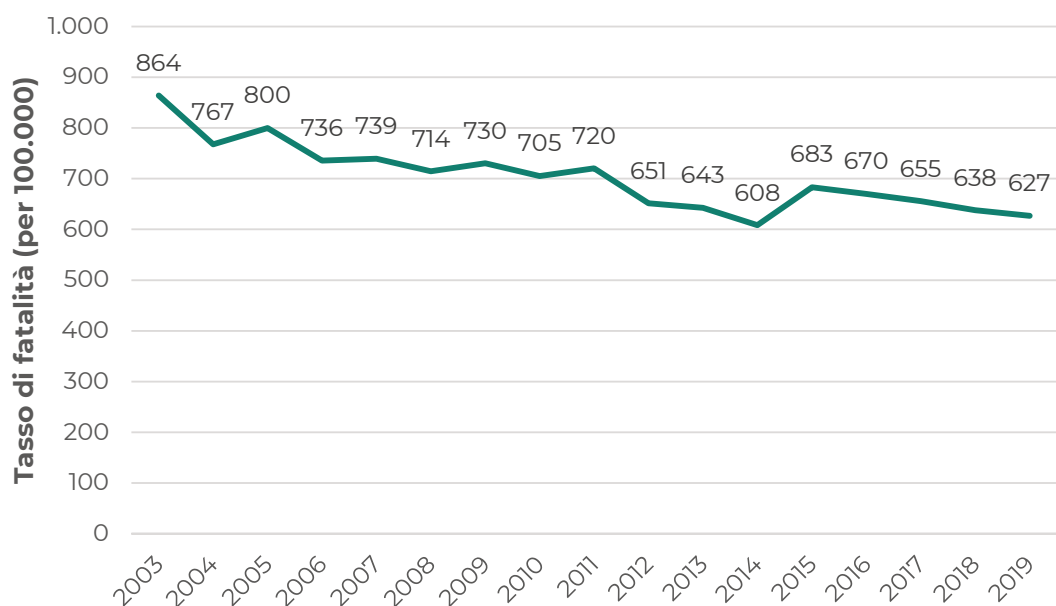


Altri fattori che possono spiegare l'aumento del numero dei casi di diabete in Italia sono:

- L'incremento della prevalenza dell'obesità, uno dei principali fattori di rischio per il diabete (Lauro, 2019).
- Miglioramenti nelle tecnologie diagnostiche e una maggiore consapevolezza della malattia hanno portato a una maggiore identificazione e diagnosi dei casi di diabete.
- L'aumento dell'aspettativa di vita nei pazienti cronici con diabete.

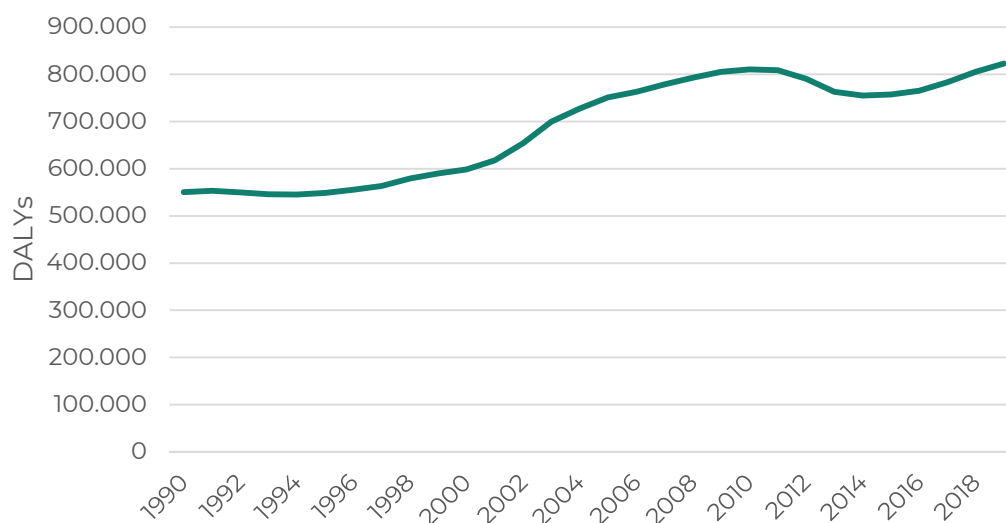
Quest'ultimo punto è confermato dall'analisi del dato di mortalità per diabete fonte ISTAT: il tasso di letalità (numero di decessi per diabete per 100.000 pazienti cronici con diabete, Figura 20) è risultato in netta riduzione negli ultimi anni, passando dagli 864 decessi nel 2003 ai 627 del 2019 (-27,4%)

Figura 20 – Tasso di letalità per diabete (per 100.000 pazienti). Italia 2003-2019. Fonte: ISTAT



In linea con la prevalenza, anche i DALYs sono aumentati nel tempo, passando dai 550 mila del 1990 agli 823 mila del 2019 (Figura 21, fonte GBD). Nella graduatoria del GBD, il diabete è passato dall'essere la quinta causa di DALYs in Italia nel 2000, a raggiungere il terzo posto nel 2019, dietro alle malattie ischemiche del cuore e all'ictus. (Ong, 2023).

Figura 21 – DALYs per diabete. Italia 2003-2019. Fonte GDB



Bibliografia

Abbonizio F, Arcieri R, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) e Giampaolo A. Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2018. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporti ISTISAN 20/14)

Airtum Wg. I tumori in Italia, rapporto 2007: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2007; 31(1): Suppl. 1. Disponibile presso https://www.registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2007Sopravvivenza/013_023-AIRT2007Commenti.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2023

Airtum Wg. I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2011; 26(5-6): Suppl. 1. Disponibile presso https://www.registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2011/001_067_sopr_2011.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2023

Alberti, K. G. M. M. & Keen, H. Continuous subcutaneous insulin infusion: An approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J* 1, (1978).

Banting, F. G. & Best, C. H. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 7, (1922).

Barbieri, M., et al., (2023). "Impatto sulla salute pubblica e ritorno dell'investimento della vaccinazione pediatrica in Italia." Presentato al XVI CONGRESSO NAZIONALE Sihta 2023.

Barta, L. & Simon, G. EFFECTS OF CARBUTAMIDE ON CARBOHYDRATE METABOLISM IN DIABETES. *The Lancet* vol. 269 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(57\)91828-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(57)91828-7) (1957).

Bertrand O.F. et al., Biocompatibility aspects of new stent technology, *J Am Coll Cardiol*, 1998; 32: 562-571

BIGGS R, DOUGLAS AS, MACFARLANE RG, DACIE JV, PITNEY WR, MERSKEY. Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. *Br Med J*. 1952 Dec 27;2(4799):1378-82

Bonanni, P. e. a. (2012). "Vaccinazione antinfluenzale: come incrementare le coperture vaccinali Razionale, strategie e strumenti." *Rivista Società Italiana di Medicina Generale* 4.

Bonanni, P., G. Conforti, E. Franco, G. Gabutti, F. Marchetti, A. Mattei, R. Prato, G. Vitali Rosati and F. Vitale (2021). "Fourteen years' clinical experience and the first million babies protected with human live-attenuated vaccine against rotavirus disease in Italy." *Hum Vaccin Immunother* 17(11): 4636-4645.

Buzdar AU, Jones SE, Vogel CL, Wolter J, Plourde P, Webster A. A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Arimidex Study Group. *Cancer*. 1997 Feb 15;79(4):730-9.

Carter D. Margins of "lumpectomy" for breast cancer. *Hum Pathol*. 1986 Apr;17(4):330-2.

Choo KH, Gould KG, Rees DJ, Brownlee GG. Molecular cloning of the gene for human anti-haemophilic factor IX. *Nature*. 1982 Sep 9;299(5879):178-80.

Cicchetti. A., e. a. (2022). "Analisi dei modelli organizzativi di risposta al Covid-19 in Italia: evidenze da 2 anni di Instant Report Altems." *GIHTAD* 15(2).

Cosentino, F. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 41, (2020).

Danne, T. et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 40, (2017).

Evatt BL. The tragic history of AIDS in the hemophilia population, 1982-1984. *J Thromb Haemost*. 2006 Nov;4(11):2295-301.

FDA approves fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer. Disponibile presso <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-unresectable-or-metastatic-her2-positive-breast-cancer>. Ultimo accesso: 22 novembre 2023

Fong PC, Boss DS, Yap TA et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009; 361(2): 123-134.

Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 May 2;7:24

Freeman MD, Gopman JM, Salzberg CA. The evolution of mastectomy surgical technique: from mutilation to medicine. *Gland Surg*. 2018 Jun;7(3):308-315.

Garasic JM. et al., Stent and artery geometry determine intimal thickening independent of arterial injury, *Circulation* 2000; 101 (7): 812-818

Gitschier J. Remembrances of factor VIII. Part 1: the race to the gene. *J Thromb Haemost.* 2004 Mar;2(3):383-7.

Giuffrida, S. (2018). "VACCINAZIONE ANTI-HERPES ZOSTER: STATO DELL'ARTE VACCINO CARATTERISTICHE EFFICACIA – MODELLI DI OFFERTA DELLE ESPERIENZE REGIONALI. 75° congresso nazionale FIMMG 2018." from <https://www.fimmg.org/index.php?action=pages&m=view&p=21428&lang=it>.

Guariguata, L. et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 103, (2014).

Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA et al (1990) Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 250:1684–1689

Hassan S, Monahan RC, Mauser-Bunschoten EP, van Vulpen LFD, Eikenboom J, Beckers EAM, Hooimeijer L, Ypma PF, Nieuwenhuizen L, Coppens M, Schols SEM, Leebeek FWG, Smit C, Driessens MH, le Cessie S, van Balen EC, Rosendaal FR, van der Bom JG, Gouw SC. Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001-2018. *J Thromb Haemost.* 2021 Mar;19(3):645-653.

Htike, Z. Z. et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab* 19, (2017).

<https://www.dep.lazio.it/prevale2023/#>

Ingram GI. The history of haemophilia. *J Clin Pathol.* 1976 Jun;29(6):469-79

ISS. (2013). "La vaccinazione contro l'Hpv: uno strumento prezioso per la prevenzione del cervicocarcinoma.", from <https://www.epicentro.iss.it/tumori/CancerDayHpv#:~:text=Offerta%20e%20adesione%20della%20vaccinazione,anno%20di%20vita%20dal%202008>.

ISS. (2021, 16 dicembre 2021). "Comirnaty (BNT162b2), il primo vaccino contro il COVID-19 approvato in Europa e in Italia.", from <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-vaccino-pfizer-biontech>.

ISTAT. (2020). "IMPATTO DELL'EPIDEMIA COVID-19 SULLA MORTALITÀ TOTALE DELLA POPOLAZIONE RESIDENTE ANNO 2020." from https://www.istat.it/it/files//2021/03/Report_ISS_Istat_2020_5_marzo.pdf.

Janbon M, C. J. V. A. S. J. Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamidothiodiazol (le VK 57 ou 2254 RP). *Montpellier med* 441, (1942).

Jordan VC. Tamoxifen as the first targeted long-term adjuvant therapy for breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2014 May 6;21(3):R235-46.

Kahn, R. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20, (1997).

Kanwisher, J. Nature milestones in diabetes. *Nature Milestones* vol. 76 Preprint at (2021).

Kurachi K, Davie EW. Isolation and characterization of a cDNA coding for human factor IX. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982 Nov;79(21):6461-4.

Lakhtakia R, Burney I. A Brief History of Breast Cancer: Part III - Tumour biology lays the foundation for medical oncology. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2015 Feb;15(1):e34-8.

Larsson SA, Wiechel B. Deaths in Swedish hemophiliacs, 1957-1980. *Acta Med Scand*. 1983;214(3):199-206.

Lauro, R., Lenzi, A. & Sbraccia, P. 1st Italian Obesity Barometer Report. *OBESITY MONITOR* 6, (2019).

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) La terapia del diabete mellito di tipo 2.

MACFARLANE RG. AN ENZYME CASCADE IN THE BLOOD CLOTTING MECHANISM, AND ITS FUNCTION AS A BIOCHEMICAL AMPLIFIER. *Nature*. 1964 May 2;202:498-9

Mangieri A, Pagliaro B, Colombo A. Tips and tricks: come si fa una buona angioplastica coronarica? Istruzioni per l'uso. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2018 Nov;19(11 Suppl 2):22S-32S.

Mannucci PM. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica*. 2020 Mar;105(3):545-553.

Mannucci PM. Terapia dell'emofilia in Italia: cosa promette un vicino futuro [Hemophilia therapy in Italy: what the near future promises.]. *Recenti Prog Med*. 2023 May;114(5):247-249.

Marano G, Da Cas R, Zito S, Ippoliti I, Fortinguerra F, Pierantozzi A, Menniti-Ippolito F, Trotta F, Cangini A. Terapia dell'emofilia A: spesa e consumo per l'anno 2022 e

scenari di spesa futura [Pharmacotherapy of Hemophilia A: expenditure and consumption for the year 2022 and future expenditure scenarios.]. *Recenti Prog Med.* 2023 May;114(5):268-276.

Marcellusi, A., G. Fabiano, P. Sciattella, M. Andreoni and F. S. Mennini (2022). "The Impact of COVID-19 Vaccination on the Italian Healthcare System: A Scenario Analysis." *Clin Drug Investig* 42(3): 237-242.

Mejia-Carvajal C, Czapek EE, Valentino LA. Life expectancy in hemophilia outcome. *J Thromb Haemost.* 2006 Mar;4(3):507-9.

Mennini, F. S., D. Magni, L. M. Daniele and G. Favato (2021). "Knowledge management in turbulent times: time-based scenario analysis of vaccinations against COVID-19." *JOURNAL OF KNOWLEDGE MANAGEMENT.*

Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266:66-71.

Ministero della Salute. (1 march 2021). "The immunisation schedule." from <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=english&id=5501&area=vaccinazioni&menu=vuoto>.

Mudaliar, S. The Evolution of Diabetes Treatment Through the Ages: From Starvation Diets to Insulin, Incretins, SGLT2-Inhibitors and Beyond. *Journal of the Indian Institute of Science* vol. Preprint at <https://doi.org/10.1007/s41745-023-00357-w> (2023).

NILSSON IM, BLOMBACK M, RAMGREN O. Haemophilia in Sweden. VI. Treatment of haemophilia A with the human antihaemophilic factor preparation (fraction I-0). *Acta Med Scand Suppl.* 1962;379:61-110.

Ong, K. L. et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet* 402, (2023).

Osservatorio terapie avanzate. (2023). "RNA therapies: cosa sono e a cosa servono?", from <https://www.osservatorioterapieavanzate.it/terapie-avanzate/terapie-su-rna/rna-auto-amplificanti-i-vaccini-del-futuro-contro-le-malattie-infettive>.

Osservatorio terapie avanzate. (2023, 25 Settembre 2023). "Digital Health. L'intelligenza artificiale disegnerà i vaccini a mRNA del futuro?", from

<https://www.osservatorioterapieavanzate.it/innovazioni-tecnologiche/digital-health/l-intelligenza-artificiale-disegnera-i-vaccini-a-mrna-del-futuro>.

Otto JC. An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families. Clin Orthop Relat Res. 1996 Jul;(328):4-6.

Parlamento Europeo, Risoluzione del Parlamento europeo sul cancro al seno nell'Unione europea ampliata, 2006, disponibile presso https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/B-6-2006-0528_IT.pdf?redirect.
Ultimo accesso: 22 novembre 2023

Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. Lancet. 2016 Jul 9;388(10040):187-97.

Pezzotti, P., S. Bellino, F. Prestinaci, S. Iacchini, F. Lucaroni, L. Camoni, M. M. Barbieri, W. Ricciardi, P. Stefanelli and G. Rezza (2018). "The impact of immunization programs on 10 vaccine preventable diseases in Italy: 1900-2015." Vaccine 36(11): 1435-1443.

Plesca M, Bordea C, El Houcheimi B, Ichim E, Blidaru A. Evolution of radical mastectomy for breast cancer. J Med Life. 2016 Apr-Jun;9(2):183-6.

Pool JG, Shannon AE. Production of high-potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. N Engl J Med. 1965 Dec 30;273(27):1443-7

Quaderni del Ministero della Salute. (2017). "Vaccinazioni: stato dell'arte, falsi miti e prospettive. Il ruolo chiave della prevenzione. n. 27, marzo 2017." from http://www.quadernidellasalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2586_allegato.pdf.

Ramgren O. A clinical and medico-social study of haemophilia in Sweden. Acta Med Scand Suppl. 1962;379:111-90.

Rapporto Osservasalute 2017. Disponibile on line <https://osservatoriosullasalute.it/rapporto-osservasalute>. Ultimo accesso 23/11/2023

Rapporto Osservasalute 2018. Disponibile on line <https://osservatoriosullasalute.it/rapporto-osservasalute>. Ultimo accesso 23/11/2023

Rapporto Osservasalute 2019. Disponibile on line <https://osservatoriosullasalute.it/rapporto-osservasalute>. Ultimo accesso 23/11/2023

Rapporto Osservasalute 2020. Disponibile on line <https://osservatoriosullasalute.it/rapporto-osservasalute>. Ultimo accesso 23/11/2023

Rapporto Osservasalute 2021. Disponibile on line <https://osservatoriosullasalute.it/rapporto-osservasalute>. Ultimo accesso 23/11/2023

Rapporto Osservasalute 2022. Disponibile on line <https://osservatoriosullasalute.it/rapporto-osservasalute>. Ultimo accesso 23/11/2023

Reno, C., F. Sanmarchi, M. A. Stoto, M. P. Fantini, J. Lenzi and D. Golinelli (2022). "The impact of health policies and vaccine rollout on the COVID-19 pandemic waves in Italy." *Health Policy Technol* 11(2): 100604.

Rosendaal FR, Smit C, Varekamp I, Bröcker-Vriends AH, van Dijck H, Suurmeijer TP, Vandenbroucke JP, Briët E. Modern haemophilia treatment: medical improvements and quality of life. *J Intern Med.* 1990 Dec;228(6):633-40.

Rosso S et al. Sopravvivenza dei casi di tumore in Italia negli anni novanta: i dati dei registri tumori. *Epidemiol Prev* 2001; 25(3): Suppl. 1

Shipp, J. C. & Pawliger, D. F. DEXTROSTIX ESTIMATIONS OF BLOOD-SUGAR. *The Lancet* vol. 286 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(65\)90845-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(65)90845-7) (1965).

Sigwart U. et al, Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty, *N Engl J Med* 1987; 316: 701-706

Slama, G., Hautecouverture, M., Assan, R. & Tchobroutsky, G. One to five days of continuous intravenous insulin infusion on seven diabetic patients. *Diabetes* 23, (1974).

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001 Mar 15;344(11):783-92.

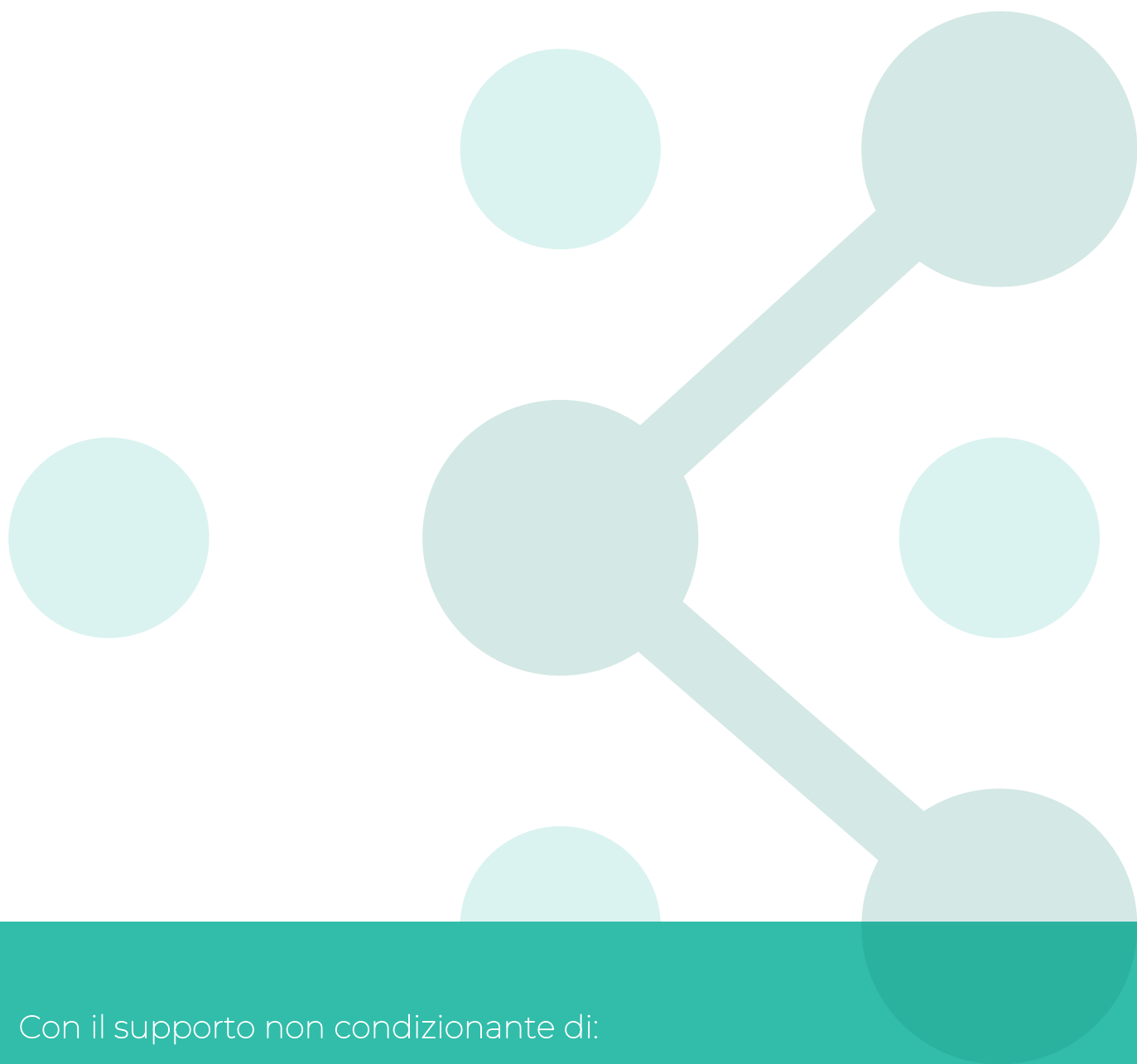
Sterne, J. Du nouveau dans les antidiabetiques. La NN dimethylamine guanyl guanide (N.N.D.G.). *Maroc. Med.* 36, (1957).

Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, Oliovecchio E, Mancuso ME, Morfini M, Rocino A, Mazzucconi MG, Franchini M; Italian Association of Hemophilia Centers; Ciavarella N, Scaraggi A, Valdrè L, Tagariello G, Radossi P, Muleo G, Iannaccaro PG, Biasoli C, Vincenzi D, Serino ML, Linari S, Molinari C, Boeri E, La Pecorella M, Carloni MT, Santagostino E, Di Minno G, Coppola A, Rocino A, Zanon E, Spiezia L, Di Perna C, Marchesini M, Marcucci M, Dragani A, Macchi S, Albertini P, D'Inca M, Santoro C, Biondo F, Piseddu G, Rossetti G, Barillari G, Gandini G, Giuffrida AC, Castaman G. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia.* 2010 May;16(3):437-46.

Vella S. (2017). "Rassegna stampa Repubblica. 22-05-2017." from https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/rassegna/22.05.2017_La_Repubblica-Articolo_Vella_su_vaccini.pdf.

Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science*. 1994;265:2088-2090.

www.istat.it



Con il supporto non condizionante di:

sanofi



**Health Innovation
Show**

