



**SIMG**  
SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE

# Società Italiana di **MEDICINA GENERALE**

Journal of the Italian College of General Practitioners  
and Primary Care Professionals

Scarica l'App



PACINI  
EDITORE  
MEDICINA



[www.simg.it](http://www.simg.it)

**5**  
2019  
VOL. 26

Periodico bimestrale. Poste Italiane SpA - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 conv.in L. 27/02/2004 n°46 art.1, comma 1, DCB PISA  
Aut. min. di Firenze n. 4387 del 12-05-94 - Ottobre 2019 - ISSN 1724-1375 (Print) - ISSN 1724-1383 (Online)



**Direttore Responsabile**

Claudio Cricelli

**SIMG**

Società Italiana di Medicina Generale  
e delle Cure Primarie  
Via Del Sansovino 179 • 50142 Firenze  
Tel. 055 700027 • Fax 055 7130315  
segreteria@simg.it

**Copyright by**

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure  
Primarie

**Edizione**

Pacini Editore Srl  
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa  
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300  
Info@pacinieditore.it

**Divisione Pacini Editore Medicina**

**Andrea Tognelli**  
Medical Projects and Publishing Director  
Office: 050 3130255 • Mail: atognelli@pacinieditore.it

**Fabio Poponcini**  
Sales Manager  
Office: 050 3130218 • Mail: fpoponcini@pacinieditore.it

**Alessandra Crosato**  
Junior Sales Manager  
Office: 050 3130239 • Mail: acrosato@pacinieditore.it

**Manuela Mori**  
Advertising and New Media Manager  
Office: 050 3130217 • Mail: mmori@pacinieditore.it

**Redazione**

**Lucia Castelli**  
Office: 050 3130224 • Mail: lcastelli@pacinieditore.it

**Grafica e impaginazione**

**Massimo Arcidiacono**  
Office: 050 3130231 • Mail: marcidiacono@pacinieditore.it

**Stampa**

Industrie Grafiche Pacini • Pisa



[www.facebook.com/pacinimedicina](http://www.facebook.com/pacinimedicina)

[www.pacinimedicina.it](http://www.pacinimedicina.it)

**Editoriale**

C. Cricelli..... 3

**SIMGLab**

**Sapere. Saper fare. Saper essere**

G. Giacomelli ..... 5

**Lettere alla Rivista SIMG**

**Il senso dell'essere medico**

G. Ressa..... 5

**Dibattito Scientifico Professionale**

**I piani terapeutici in BPCO. Quale razionale?**

F.P. Lombardo ..... 8

**Prescrivere**

**Polmonite a ragion veduta!**

E. Lagolio ..... 11

**Medicina Pratica**

**Babylon Health: il servizio anglosassone di Medicina Generale privato  
basato su app**

A. Malva, V. Zurlo ..... 15

**Influenza, vaccini, cittadini e pazienti**

A. Sessa..... 18

**Il Parere dello Specialista**

**Le cefalee**

P. Barbanti ..... 24

**La malattia diverticolare**

M.C. Neri..... 28

**Effetti collaterali da antidepressivi nel trattamento della depressione maggiore**

A. Cuomo, A. Fagiolini, P.A. Magnani..... 32

**Gestione delle infezioni respiratorie nell'era dell'antibiotico-resistenza**

G. Di Perri, G. Ferlazzo..... 42

**Inserti Speciali**

**Percorri la via migliore! Guida sintetica per il partecipante**

**36° Congresso Nazionale SIMG**

**HS-Newsletter**

**Rivista Società Italiana  
di Medicina Generale**

**Scarica l'App**



Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Novembre 2019. Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, http://www.aidro.org. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 e adeguamenti al Regolamento UE GDPR 2016 (General Data Protection Regulation) a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa. Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web: [www.pacinieditore.it/privacy/](http://www.pacinieditore.it/privacy/). La Rivista SIMG viene inviata a soci, medici, operatori sanitari, abbonati solo ed esclusivamente per l'aggiornamento professionale, informare e promuovere attività e prodotti/servizi strettamente inerenti e attinenti alla professione degli utenti, garantendo sempre una forte affinità tra il messaggio e l'interesse dell'utente. Si prega di prendere visione della Privacy Policy al seguente link: [www.pacinimedicina.it/privacy-policy-informativa-privacy/](http://www.pacinimedicina.it/privacy-policy-informativa-privacy/). Per comunicazioni/informazioni: [privacy@pacinieditore.it](mailto:privacy@pacinieditore.it)

Viviamo i Congressi con attitudini, visioni, aspettative diverse.

I nostri Congressi sono composti prevalentemente da medici giovani spesso neolaureati o in formazione. Partecipano anche molti studenti, assistenti di studio, infermieri.

Siamo la Società delle Cure Primarie e cerchiamo di riflettere e discutere sull'intero complesso delle funzioni e delle prerogative professionali che una volta erano limitate alla Medicina Generale. Oggi con una visione e un approccio più ampio, ad abbracciare panorami e scenari che sono ormai maturi anche nel nostro Paese: integrazione professionale nel Team delle Cure Primarie, allargamento delle competenze e delle funzioni diagnostiche, costante miglioramento qualitativo della presa in carico, uso degli strumenti avanzati, studi con forte attitudine formativa oltre che clinica.

La vecchia Medicina Generale si arricchisce sempre più di funzioni, compiti e servizi.

Nel corso degli anni abbiamo cercato di offrire alla nostra professione un'ampiezza di visione, una capacità di leggere le esperienze evolute, una concretezza nella realizzazione dell'offerta formativa, clinica, degli strumenti di ricerca, informatica, delle Scuole di Medicina.

Questa offerta è in continua evoluzione, nuove scuole tematiche, e in costante sviluppo – sempre più medici coinvolti, tecnologie didattiche moderne che affiancano il metodo classico, strumenti indispensabili per l'insegnamento della medicina pratica, simulatori.

La SIMG deve affrontare la sfida di trasformare un offerta di servizi, di didattica, di formazione sul campo che raggiunga capillarmente la periferia e offra a tutti i medici uguali opportunità di accedere a questa offerta, finora limitata alla fruizione di pochi.

Questo forse è il vero significato e i veri temi di questo Congresso. Non si tratta dell'ennesimo rituale. Non si tratta di quattro giorni intensi che però poi passano e se ne parla un altro anno.

Il Congresso Nazionale è sempre più un punto di snodo, un'area di confronto, una vetrina di servizi di intensa attività professionale.

Un momento in cui la creatività dei medici di famiglia italiani può manifestarsi in tutta la sua capacità espressiva.

Il Congresso è anche un anello della catena dei molti momenti di incontro che a cascata coinvolgono le conferenze regionali e locali, che sempre di più lo affiancano e trasferiscono localmente le idee, la visione e l'innovazione generata all'interno della SIMG.

Costruiamo a Firenze un'anteprima del prototipo che tutte le Sezioni della SIMG potranno utilizzare.

Un formato generale che ciascuno potrà arricchire localmente.

Una simbolica valigetta contenente decine di pacchetti già pronti, elaborati con testi, videoclip, simulatori e apparecchiature, messi a disposizione delle Sezioni e dei nostri medici.

Esistono alcuni aspetti critici in questo progetto. Uno, il più evidente è rappresentato dalle risorse. Troppo poche e insufficienti quelle delle quote sociali. Che sono arricchite dalle attività formative, di ricerca e Congressuali centrali, ma ancora insufficienti a sorreggere un progetto così ambizioso. Occorrerà allora che le attività locali trovino un modello efficace di finanziamento che faccia affidamento su un contributo di SIMG e su risorse locali che gli sponsor ECM possono offrire.

Scrivo mentre il numero dei partecipanti al Congresso Nazionale si avvicina a oltre tremila presenze.

Questi numeri non si sono mai visti prima d'ora. Ma sono numeri che da soli non avrebbero valore senza la crescita parallela di contenuti convincenti, centrati sui bisogni reali di una generazione di medici che sta prendendo possesso della professione e della cura dei cittadini di questo Paese.



Claudio Cricelli

# Sapere Saper fare Saper essere



Per saper essere medico occorre una formazione culturale ed esperienziale volta alla relazione col paziente.

Occorrono doti, come l'empatia e la capacità di ascolto, che possono curare esse stesse il disagio del paziente.

Come disse Balint: "Il medico deve farsi medicina".

Sapere e saper fare sono invece due obiettivi a cui dovrebbe provvedere la formazione universitaria tramite lezioni frontali e tirocini pratici.

Notoriamente in Italia, tendiamo a eccellere sulla formazione teorica dei nostri giovani medici.

*De facto*, ci ritroviamo poi, quasi tutti immersi nel nostro primo turno di "guardia medica".

Adrenalinici, boccheggianti, riusciamo a fatica a prendere aria tra un paziente e l'altro, tra una crisi ipertensiva e una colica renale.

Leggiamo e rileggiamo quei preziosi manuali tascabili che ci suggeriscono come affrontare le principali evenienze che si possono presentare in un presidio di Continuità Assistenziale.

Leggiamo e rileggiamo le schede tecniche dei farmaci che abbiamo a disposizione.

Ci sentiamo "quasi" sicuri.

"Quasi" sicuri finché non ci viene richiesto anche di Saper fare.

Un accesso venoso è più complicato da reperire con mani insicure, così come è più complicato inserire un catetere nel sospetto di un globo vescicale.

Un otoscopio e un oftalmoscopio ti mostrano tessuti danneggiati, quanto più riconoscibili quanto più si è sicuri nell'uso di questi strumenti, ecc.

Da "quasi" sicuri ci sentiamo "quasi piccoli", "quasi inadatti".

Eppure, indietro non si torna. L'università è finita. Adesso non c'è più un tutor/uno strutturato a tenerti per mano.

Adesso non c'è più un galleggiante a tenerti in superficie nella piscina enorme e profonda in cui ti sei tuffato. La nostra è una professione in cui impari prima a non affondare e poi a nuotare sempre più sicuro e senza affanno.

Nasce così nel 2018 in SIMG un progetto tanto oneroso quanto ambizioso: SIMGLab.

Un laboratorio rivolto soprattutto ai giovani medici, offrendo loro la possibilità di usufruire di avanzati simulatori su cui fare esperienza pratica.

Un progetto che nasce secondo il principio Confuciano:

"Se ascolto dimentico, se vedo ricordo, se faccio capisco".

Un principio che quindi aggiunge ulteriore valore al Saper fare.

Sapendo fare, definitivamente possiamo comprendere e andare oltre l'approccio nozionistico del semplice Sapere.

Per questo motivo il progetto SIMGLab, già oggi, non verte solamente sull'uso di simulatori fisici per l'acquisizione di conoscenze pratiche, ma anche su simulazione di casi clinici, sull'esecuzione e refertazione di ECG, spirometrie, esami obiettivi ecc., in piena sintonia con i bisogni formativi dei medici di oggi e domani.

Il SIMGLab consolida il Sapere e modella il Saper fare; condizioni necessarie, queste, in definitiva, per Saper, altresì, Essere Medico.

Gaspere Giacomelli

## Il senso dell'essere medico



Tra le varie possibili risposte alla domanda: "Perché hai fatto il medico?", credo che l'unica valida sia: "Per dare una mano al prossimo".

In realtà sarebbe meglio dire "agli altri" perché non mancano, purtroppo, i medici che interpretano la parola "prossimo" nel senso letterale del termine: e chi più "prossimo" a se stesso della propria persona?

Sono nato, come medico, quarant'anni fa, con il culto della figura del medico "filantropo", in qualsiasi contesto egli operasse: un medico "di cuore", prima di tutto.

Non mancavano gli esempi di un autentico "eroismo" quotidiano, oscuro, lontano dalle luci della ribalta che, invece, illuminano la "Medicina dagli effetti speciali" delle riviste patinate e degli show televisivi.

Per agire in quel modo, capii presto, è necessaria la giusta sensibilità, materia che non si può né insegnare né imparare all'università.

Quegli esempi mi riempivano il giovane cuore: mi tenevano e mi riportavano subito, in alcune occasioni, sul giusto binario, impedendomi il deragliamento verso le strade della vanagloria, dell'auto compiacimento, della soddisfazione del Super Ego.

Da medico adulto ho, quindi, sviluppato una naturale repulsa per gli atteggiamenti che mettono al centro del mondo sanitario il medico al posto del paziente e ora, che ho tutti i capelli bianchi, sono andato oltre: dal fastidio sono passato all'autentica noia per quelli che agiscono nella propria vita professionale in un modo, per me, distorto; mi annoiano profondamente perché non eccitano le corde del mio cuore.

E così ho capito che l'unica risposta alla domanda sul "perché hai fatto il medico" non poteva che essere quella: l'unica che ti dà la soddisfazione immediata, quotidiana, del "sentirsi utile" e di ripagarti dalle fatiche di una vita certamente molto, troppo?, sacrificata.

Il "sentirsi utile" va inteso, si badi bene, nel senso giusto, non come quello che gli avversari di Robespierre dicevano di lui: "Avrebbe pagato qualcuno per farsi offrire del denaro, poterlo rifiutare e affermare che era l'Incorruttibile", a presente e futura memoria di se stesso".

A volte capita, in questo agire, di scontrarsi con le debolezze e le meschinità dell'animo umano; in quei frangenti il medico prova molta delusione e amarezza: si sente impotente di fronte a certi atteggiamenti di pazienti dai quali non pretende la riconoscenza che, come affermava Napoleone, è il sentimento più difficile da sopportare, ma almeno rispetto come essere umano e come medico.

In quelle occasioni il diavolelto, che è in noi, riemerge in superficie e ti chiede "Ma chi te lo fa fare?", riportandoti all'egoismo che è il nemico numero uno del medico: va trafitto immediatamente, come fece S. Giorgio, ma non è per niente facile in quei frangenti.

Fatte salve e date per buone queste premesse, sono sempre più sgomento dagli effetti prodotti dalla Medicina dei nostri giorni: la sottocultura medica, alla quale essa si ispira, è di carattere puramente tecnologico e strettamente pragmatico, impedendo all'"Uomo medico" di svilupparsi grazie all'ibernazione delle sue facoltà intellettuali e umane.

Il "camice bianco", però, non ha di fronte a sé una malattia ma un essere umano che è affetto "anche" da una o più patologie che si vanno a "inserire" nella sua persona: un "unicum" irripetibile, caratterizzato da una propria indole, carattere, affettività, socialità, contestualità nel mondo del lavoro e filosofia di vita. Tutti fattori che condizionano il rapporto del paziente con la malattia, soprattutto se cronica.

La valutazione di tutte queste variabili è fondamentale nel buon operare del medico e, per questo motivo, egli deve essere plastico, dinamico, cercando di ottenere, nei modi e nei tempi che sono variabili da paziente a paziente, il miglior risultato possibile in termine di salute.

Tutto quello che, invece, semplifica questo complesso agire del medico è una banalizzazione pura e semplice del suo difficile ruolo.

Si passa, infatti, da una Medicina “sartoriale” a una Medicina “da grande magazzino” nella quale non ti prendono le misure col metro a nastro, ma ti chiedono che taglia porti.

Una volta si diceva che il medico bravo era colui che percorreva le “scorciatoie diagnostiche”, facendo eseguire meno esami possibili, ora pare sia esattamente il contrario; una volta si diceva che il medico si deve occupare di diagnosi e terapia, condendo il tutto con una forte dose di umanità, adesso sembra diventato un algido “tecnico della salute” con il viso nascosto dietro il monitor del computer e la mano intenta, con il mouse, a biffare le caselline del questionario diagnostico che assomiglia sempre più a un foglio matricolare militare.

Tutti i medici, però, sanno che il loro compito è incastrare i “dati”, cioè i sintomi riferiti dal paziente, i segni clinici rilevati alla visita e le eventuali risultanze degli esami: se le tessere del mosaico non collimano, la diagnosi traballa per cui se non si svolgono, allo stato dell’arte, le tre fasi del ragionamento clinico, l’errore è sempre in agguato.

Il senso di frustrazione del paziente aumenta sempre più e non a caso, ma con evidente paradosso, i libri più astiosi nei confronti dei medici sono scritti proprio da loro, una volta divenuti pazienti.

Il risultato finale è, troppo spesso, la prescrizione di cascate di esami, inutili o ridondanti, con la insulsa conclusione che “Abbiamo fatto tutto, per sicurezza!”.

Siccome, poi, nessun esame è infallibile, ma ognuno di essi è gravato da risultati falsi positivi e falsi negativi, il “volano” della Medicina moderna si autoalimenta il “lavoro”, con grande soddisfazione dei produttori di costosissimi macchinari ipertecnologici (da rinnovare rigorosamente ogni due anni, si intende).

La conflittualità crescente tra medico e paziente ha un suo ruolo in questo contesto: purtroppo il delirio di onnipotenza di questa sottocultura medica ha instillato nei pazienti l’idea che la Medicina sia infallibile e, quindi, se qualcosa va storto, la colpa è, senz’altro, del medico incompetente che va immediatamente denunciato.

Concetti come casualità o pura e semplice sfortuna sono stati aboliti per decreto, come pure la possibilità di morire per circostanze che possono fatalmente accadere, anche se il medico opera “allo stato dell’arte”.

Diceva Eduardo De Filippo: “Credere alla jella è da ignoranti, ma non crederci porta male!”, e ce lo siamo dimenticati.

Che dire poi del corpo umano spezzettato in compartimenti stagni, con lo “specialista d’organo” che sa sempre più cose di sempre meno cose, fino a sapere quasi tutto di quasi nulla? È il risultato di una bestemmia concettuale che divide l’unicità del corpo umano in pezzettini distinti e separati: un insulto alla Biologia che, oltretutto, mortifica il paziente al ruolo di un’argentea pallina di un moderno flipper che rimbalza da un medico all’altro fino ad andare in buca!

E cosa dire della Medicina avvilita a Matematica, con medici travestiti da matematici, comandati da matematici travestiti da medici?

I loro indicatori numerici diventano, senz’altro, dei sensori di salute e di malattia, ma la soddisfazione del medico e del paziente per gli esami preventivi “tutti a posto”, in pazienti con stili di vita non salutari, assomiglia a quella del proprietario di un’utilitaria che fa salire a bordo otto persone e si sente tranquillizzato dal fatto che nessuna spia si accende sul cruscotto.

La vera prevenzione, infatti, poggia su stili di vita sani e non solo sui controlli che sono, troppo spesso, solamente la “fotografia” del momento in cui sono stati eseguiti, senza alcun potere predittivo.

Il problema vero è che, a causa soprattutto di una mancata educazione sanitaria, questi stili di vita salutari spesso non provocano “piacere” e risulta molto più gratificante sdraiarsi sul divano con una sigaretta accesa, con il telecomando del televisore in mano e una montagna di cibo da trangugiare.

La vera prevenzione, con apparente paradosso, la possono fare molto più efficacemente gli educatori nella prima fase della nostra vita, rispetto ai medici i quali si devono rapportare con individui adulti che hanno “dinamiche del piacere” consolidate in senso sbagliato nei riguardi della prevenzione.

Vogliamo, poi, rincorrere le malattie, sulla strada dello sviluppo incessante di nuovi farmaci, per parare gli effetti della vita non sana e antiumana che conduciamo e che, con indifferenza o solo con inconsistenti proteste, accettiamo in nome del “progresso”?

Non sarà mai troppo, nella prevenzione, ricordare ogni giorno l’importanza della bonifica dell’ambiente e della corretta filiera alimentare perché, alla fin fine, siamo il risultato di dove viviamo e di cosa mangiamo.

Questa Medicina moderna, inoltre, non si accontenta di quanto già detto, vuole di più. È partita, inizialmente, come una delle manifestazioni fattuali del progresso tecnologico per poi, rapidamente, trasformarsi in una vera e propria tirannide culturale: essa, cioè, non vuole

limitarsi a essere solo “una parte” della vita di ognuno di noi, ma la vuol condizionare dalla culla alla tomba, invadendo ogni attimo della nostra esistenza.

Come tutte le tirannidi sfrutta appieno il potere dei mezzi di informazione: carta stampata, televisione, internet, riuscendo a raggiungere il suo scopo ultimo che, viene il sospetto, non sia quello di mettersi al servizio dell'uomo ma quello di trasformare il PAZIENTE in un CONSUMATORE.

Questa Medicina non aspetta più il paziente ma lo cerca insistentemente, lo adescia, con lo scopo di trasformarlo in uno sfortunato passeggero di un mezzo di trasporto il quale, una volta salito a bordo, non può più scendere, anche se preme il pulsante di fermata: la sua destinazione finale è il capolinea, lo ha deciso l'autista medico.

Il problema è che, mano a mano che passa il tempo, e aumenta il potere persuasivo e invasivo dei mezzi di informazione, il paziente ha accettato sempre meno criticamente questo modello imposto dalla Medicina moderna arrivando, alla fine, a esserne un entusiastico adepto il quale spende la sua vita anche a fare proseliti: “Hai fatto questo accertamento? Hai fatto quest'altro? NOOO? Sei un irresponsabile, pensa alla tua famiglia...”.

In questa decerebrazione di massa l'entusiastico adepto non si rende conto di essere diventato non solo una buffonesca caricatura di questa sottocultura medica, ma la prima vittima di essa: il senso di frustrazione e di ansia nevrotica sono diventati, infatti, i prevalenti stati d'animo collettivi.

Questo modello di Medicina, sostanzialmente autoritario, è andato anche oltre: non si è accontentato di aver trasformato il PAZIENTE in CONSUMATORE, ma ha voluto creare e imporre nuovi “bisogni”, assimilati addirittura a nuovi “valori”. La Medicina moderna, quindi, non solo ha mutato eventi fisiologici come la gravidanza in una vera e propria malattia, ma ha trasformato le “possibilità” date dalla biologia in veri e propri “diritti” da inserire in una nuova Dichiarazione dell'Uomo, essendo quella della Rivoluzione francese, oramai superata.

E così, dalla sana accettazione del proprio corpo e dallo sviluppo progressivo della propria spiritualità, l'unica che valorizza e caratterizza l'essere umano, si è passati all'edonismo corporeo, al diritto di “essere” diverso da come la Natura ci ha fatti, non rispettando, magari, le dinamiche delle varie fasi della vita umana.

E così vediamo ottantenni che sentono come non negoziabile il “diritto” di fare l'amore come un ardente diciottenne, cinquantenni che passano la loro esistenza su ipertecnologici tapis roulant, guardando con aria di sfida il ventenne che sta al loro fianco.

In questo gorgo di insulsaggini il paziente consumatore si avvita sempre più, perdendo le coordinate vere della vita di un essere umano e, sostanzialmente, rendendola vana.

Giuseppe Ressa  
Medico di famiglia – Internista, Roma

# I piani terapeutici in BPCO. Quale razionale?

Francesco Paolo Lombardo

Macroarea Cronicità SIMG, Coordinatore settore pneumologia

## Un po' di storia...

Nel 1994, l'allora CUF (Commissione Unica del Farmaco) nel definire il prontuario del Servizio Sanitario Nazionale, istituì le note CUF sui farmaci, che nelle edizioni successive, arrivarono quasi a raggiungere il centinaio e i piani terapeutici sui farmaci. Le note, rispondevano all'esigenza di limitare la spesa farmaceutica, anche se erano accompagnate da un *background* con l'intento di evidenziare le indicazioni di appropriatezza e i possibili effetti collaterali. Quello che però fu presto evidente che alla scadenza del brevetto, con la prescrivibilità dei relativi farmaci generici o equivalenti, si assisteva spesso all'abolizione della relativa nota limitativa, confermando, a parere di chi scrive, che l'intento maggiore era quello di limitare la spesa. Ma almeno i farmaci in nota potevano essere prescritti anche dai medici di medicina generale (MMG). La prescrizione dei farmaci con piano terapeutico fu invece limitata alla prescrizione da parte degli specialisti, cosa che ha portato negli anni ad escludere il MMG, dall'informazione medico scientifica su questi farmaci, ma anche molti piani terapeutici negli anni venivano cancellati, dopo la scadenza del brevetto del relativo farmaco (un esempio per tutti il clopidogrel...).

Ma se escludere la Medicina Generale dalla prescrizione di farmaci, per patologie a bassa prevalenza che necessitano di farmaci biologici ad alto costo, o dalla prescrizione dei farmaci usati in oncologia, che comunque vanno quasi sempre utilizzati nel *setting* ospedaliero o comunque di secondo livello, può avere una logica, estendere i piani terapeutici ai farmaci che vengono utilizzati nelle patologie croniche ad alta prevalenza [diabete, BPCO

(broncopneumopatia cronica ostruttiva)...] risponde solo ad un criterio rivolto esclusivamente al risparmio e come vedremo nel caso della BPCO, talvolta non è spiegabile nemmeno col criterio di tipo economico, ma limita l'accessibilità alle terapie dei pazienti diabetici, BPCO, in massima parte gestiti nel *setting* della Medicina Generale.

Analizziamo adesso i piani terapeutici dei farmaci per la BPCO.

Nel 2015 venne istituito il primo piano terapeutico per un LABA (beta-2 agonista a lunga durata d'azione)/LAMA (anticolinergico a lunga durata d'azione), indacaterolo/glicopirronio, con prescrivibilità riservata allo specialista pneumologo, internista, geriatra e allergologo, a livello nazionale (in qualche regione non fu permessa la prescrizione da parte dell'allergologo), seguito successivamente dal piano terapeutico per vilanterolo/umeclidinio, formoterolo/aclidinio e olodaterolo/tiotropio.

Nel 2018 è stato promulgato il piano terapeutico per la triplice ICS (corticosteroide per via inalatoria)/LABA/LAMA in un unico device. Dapprima per formoterolo/beclometasone/glicopirronio e successivamente per vilanterolo/fluticasone furoato, umeclidinio. Qual è il razionale dei piani terapeutici per tali farmaci, che obbligano il paziente BPCO a recarsi dallo specialista di riferimento per la prescrizione e il rinnovo dei piani terapeutici di tali farmaci ogni 6 mesi per i LABA/LAMA e ogni anno per la triplice ICS/LABA/LAMA?

## I LABA/LAMA in unico device

**Viene detto che un piano terapeutico, in generale, risponde a un'esigenza di appropriatezza terapeutica.**

Analizziamo l'indicazione in scheda tecnica dei LABA/LAMA.

Essa recita: "Terapia broncodilatatrice di mantenimento nel sollievo dei sintomi di pazienti affetti da BPCO".

L'unica condizione di appropriatezza nella prescrizione di un'associazione LABA/LAMA è quindi avere effettuato una spirometria con test di broncodilatazione che confermi la diagnosi di BPCO.

La possibilità di effettuare una spirometria in office, nello studio di Medicina Generale, è ormai una realtà accettata in alcuni PDTA regionali, purché sia preceduta dal necessario training e dalla formazione necessaria per eseguirla.

Il piano terapeutico prevede poi che l'utilizzo sia riservato ai pazienti con BPCO da moderata a grave e che presenti dispnea indagata col questionario mMRC (*modified British Medical Research Council Questionnaire*) sulla dispnea e un'ostruzione da moderata a grave secondo la stadiazione di gravità spirometrica, ovvero con FEV1 (volume espiratorio massimo nel 1° secondo) < 80% del predetto (che comprende la stragrande maggioranza dei pazienti affetti da BPCO).

**Viene detto spesso che i piani terapeutici servono a monitorare i possibili effetti collaterali.**

I LABA e i LAMA sono di utilizzo nella pratica clinica ormai da quasi vent'anni, è difficile dire che non se ne conoscano i possibili effetti collaterali... o che il MMG possa non averne conoscenza essendo in uso singolarmente appunto da quasi vent'anni.

**Viene da pensare che il piano terapeutico sui LABA/LAMA risponda a criteri di riduzione della spesa sanitaria...**

Analizziamo i costi delle associazioni LABA/



TABELLA I.

LABA	Prezzo in euro	LAMA	Prezzo in euro	LABA/LAMA	Prezzo in euro	Differenza in euro e in %
Formoterolo	Da 17,64 a 32,34	Acilidinio	48,26	Formoterolo/acilidinio	63,50	Da +2,4 a +17,1 euro/ Da +3,6 a 21,2%
Salmeterolo	32,70					
Indacaterolo	35,75	Glicopirronio	45,37	Indacaterolo/glicopirronio	62,56	+18,56 euro/+22,8%
Olodaterolo	34,86	Tiotropio handihaler	50,29	Olodaterolo/tiotropio respimat	63,50	+21,65 euro/+25,4%
Olodaterolo	34,86	Tiotropio respimat	48,78	Olodaterolo/tiotropio respimat	63,50	+20,14 euro/+24%
		Umeclidinio	45,44	Vilanterolo/umeclidinio	62,56	

LAMA rispetto all'utilizzo delle stesse molecole prescritte, come evidenziato in Tabella I.

Come è evidente, prescrivendo i due farmaci separatamente invece che nello stesso device, il costo medio per confezione è più alto di circa il 20%, l'aumento del costo di formoterolo/acilidinio relativamente inferiore non inganni, è pur vero che esiste una formulazione di formoterolo equivalente dal costo più basso (€ 17,649 vs € 32,34), ma i dati di Health Search, confermando l'importanza dei device, mostrano una prescrizione di farmaci generici o equivalenti per i farmaci in uso nelle patologie respiratorie, che non supera l'1%, eccezione fatta per gli antileucotrieni, in cui sfiora il 20%, ma l'assunzione in tal caso, sappiamo essere per via orale.

### La triplice ICS/LABA/LAMA in unico device

Da pochi mesi è stato varato il primo piano terapeutico per la triplice ICS/LABA/LAMA riguardante formoterolo/beclometasone/glicopirronio seguito poco tempo dopo da quello riguardante vilanterolo/fluticasone furoato/umeclidinio.

Analizziamo l'indicazione in scheda tecnica di entrambe le formulazioni: "Terapia di mantenimento, in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da moderata a severa, per i quali l'associazione di un corticosteroide inalatorio e un beta-agonista a lunga durata d'azione o l'associazione di un beta-2 agonista

a lunga durata d'azione e un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione non costituiscono un trattamento adeguato".

Il piano terapeutico prevede la prescrizione per quei pazienti che abbiano una diagnosi conclamata di BPCO da moderata a severa (cioè con FEV1 < 80% post broncodilatatore), e almeno due riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi, o almeno una riacutizzazione che abbia richiesto ricovero ospedaliero, una dispnea di grado 2 o superiore al questionario mMRC sulla dispnea o un punteggio del questionario CAT - BPCO ≥ 10.

È chiaro il riferimento ad una stadiazione GOLD che comprendendo il grado di ostruzione spirometrica, come tale, non è più in vigore dal novembre 2016.

Intanto sarebbe da chiarire quando un trattamento con ICS/LABA o LABA/LAMA non è più adeguato: a giudizio del medico che segue il paziente? O altro? Probabilmente il criterio dovrebbe essere il persistere delle riacutizzazioni più che della dispnea, ma questo non risulta, a parere di chi scrive, dall'indicazione in scheda tecnica.

Se ragioniamo bene ci troviamo davanti ad una situazione paradossale, i pazienti in trattamento con un LABA/ICS come ad esempio formoterolo/beclometasone, (ma vale lo stesso per altri ICS/LABA) se frequenti riacutizzatori, possono avere prescritto il farmaco, senza piano terapeutico sì, ma con un FEV1 < 50%, i pazienti con una triplice nello stesso device, possono avere prescritto il farmaco, con piano terapeutico sì, ma con un FEV1 < 80%, dopo la diagnosi di BPCO con test di broncodilata-

zione, cioè una terapia più elevata, con un gravità di ostruzione inferiore.

Forse sarebbe il caso, a parere di chi scrive, di rivedere le indicazioni in scheda tecnica degli ICS/LABA e adeguarle alle nuove evidenze della letteratura.

Sul razionale del piano terapeutico, vale quanto detto per i LABA/LAMA nello stesso device per quanto riguarda meccanismo d'azione e effetti collaterali.

L'appropriatezza prevede anche qui principalmente la corretta diagnosi di BPCO e come indicato dal piano terapeutico, le riacutizzazioni frequenti e il livello di sintomi elevato, secondo quanto indicato dalle GOLD.

Cioè, a parere di chi scrive, nulla che non sia alla portata della Medicina Generale e che quindi, non spiega la sua esclusione dalla prescrivibilità di tali farmaci.

La spiegazione del piano terapeutico sta ancora una volta nell'aspetto economico? Analizziamo la Tabella II.

Anche qui come possiamo vedere, anche se in grado minore, rispetto ai LABA/LAMA, prescrivere i farmaci separatamente invece che nello stesso device, costa di più al SSN. La SIMG ha anche provato a estrarre i dati di quanto si potrebbe risparmiare se i pazienti attualmente in triplice terapia con device diversi, assumessero gli ICS/LABA/LAMA in unico device. I dati sono riportati nella Tabella III e sono stati presentati al recente convegno "SIMG Respiro" di Firenze, organizzato da SIMG. I dati parlano da soli.

E allora ritorna la domanda iniziale: qual è la logica dei piani terapeutici per i farmaci per la BPCO?

TABELLA II.

LABA/ICS	Prezzo in euro	LAMA	Prezzo in euro	Triplice ICS/LABA/LAMA	Prezzo in euro	Differenza in euro e in %
Formoterolo/ beclometasone	54,09	Glicopirronio	45,37	Formoterolo/ beclometasone/ glicopirronio	87,09	+12,37 euro/+14,2%
Vilanterolo/ fluticasone furoato	49,51	Umeclidinio	45,44	Vilanterolo/ umeclidinio/ fluticasone furoato	89,42	+5,54 euro/+6,1%

TABELLA III.

Pazienti ( $\geq 40$  anni) con diagnosi di BPCO in triplice terapia LABA-LAMA-ICS nell'anno 2017.

N . pazienti	3532
N. cicli triplice	15.445
Spesa totale cumulata (euro)	2.325.988,61
Spesa media per paziente (euro) (DevSt)	659, 29 (452,63)
Spesa media giornaliera (euro) (DevSt)	3,93 (0,76)
Spesa totale cumulata fissa (euro)	1.735.576,7
Spesa media per paziente fissa (euro) (DevSt)	491,39 (340,2)
Spesa media giornaliera fissa (euro) (DevSt)	2,86
$\Delta$ spesa totale (euro)	590411,91
Riduzione % della spesa totale	-25,38%
$\Delta$ spesa media (euro)	167,90
Riduzione % della spesa totale	-27,23%

Non volendo credere che si voglia escludere la Medicina Generale dalla prescrizione di tali farmaci né tanto meno limitare l'accessibilità alla terapia dei pazienti affetti da BPCO, rivedendo le argomentazioni sopra riportate, chi scrive non può fare a meno di chiedersi, se non sia giunto il momento finalmente di sedersi a un tavolo, Società scientifiche della Medicina Generale, Società scientifiche delle Malattie Respiratorie, Sindacati e Associazioni dei pazienti e proporre all'AIFA non l'estensione dei piani terapeutici dei farmaci per la BPCO alla Medicina Generale, ma l'abolizione stessa dei piani terapeutici, proponendo invece l'assunzione da parte di tutti gli attori unicamente del rispetto dell'appropriatezza clinica, terapeutica e dell'uso dei farmaci nella gestione del paziente affetto da BPCO.

#### Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi.

# Polmonite a ragion veduta!

**Erik Lagolio**

SIMG Formazione Ecografica

## Antefatto

A. è una paziente di 64 anni, fumatrice (un pacchetto al giorno), titolare di un'agenzia di viaggi, affetta da ipertensione, epatopatia cronica HBV correlata (DNA negativo) e artrite reumatoide, per cui assume ramipril 5 mg e prednisone 12,5 mg/die, circa un mese fa, inoltre, ha subito un intervento odontoiatrico. Non è una frequentatrice assidua del nostro studio e la incontro più facilmente in posta o al banco dei salumi.

## Prologo

La signora A. si presenta nel nostro studio un martedì mattina di un piovoso aprile, con la sciarpa arrotolata al collo e confezioni di fazzoletti che spuntano dalle tasche. Si siede e tossisce, esibendo un viso stanco. Lamenta da circa 3 giorni una febbre intermittente, intensa spossatezza e tosse produttiva. Ha assunto solo paracetamolo 1000 mg al bisogno e fa 2 suffumigi al giorno con scarso beneficio.

La visita e nonostante l'udito sia ben allenato si apprezzano a fatica solo minimi e incostanti crepitii alla base polmonare di sinistra con murmure vescicolare normotrasmeso. Il restante esame obiettivo è normale. La frequenza respiratoria è 17 atti/min., la pressione 105/75 mmHg, la frequenza cardiaca 87 bpm ritmica, la pulsiossimetria 93%.

## Ultravista

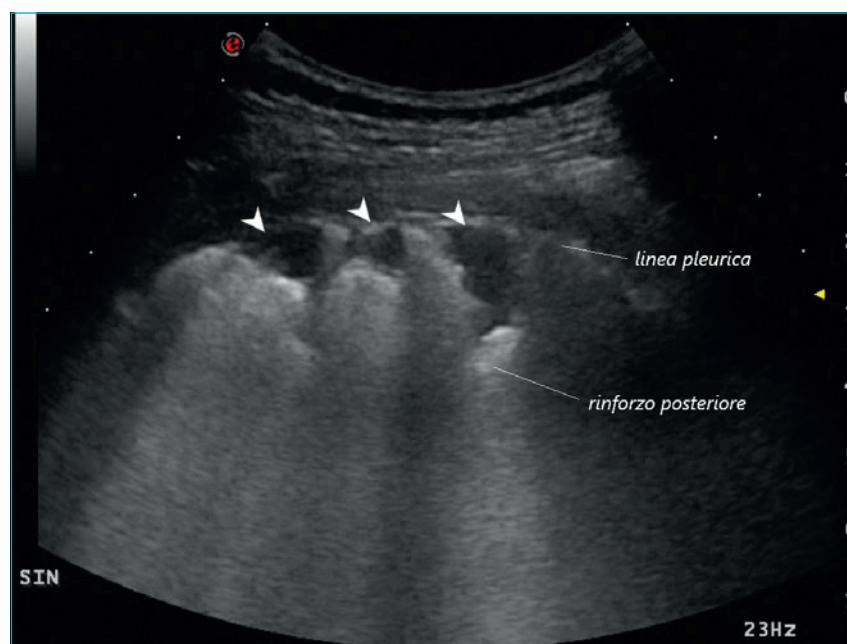
La clinica è suggestiva per un focolaio polmonare se l'auscultazione non mi ha ingannato, ma per fugare ogni dubbio e impostare fin da subito una corretta terapia accendo l'ecografo, chiedo alla paziente di

sedersi sul lettino volgendomi la schiena e posiziona la sonda convex in corrispondenza del seno costofrenico sinistro individuando subito un pattern C<sup>1</sup>: la linea pleurica è interrotta da un'area ipoecogena di circa 3 cm che sostituisce le linee A "fisiologiche" (artefatto di riverbero della linea pleurica) tipiche del polmone normalmente areato, sono visibili multipli spot iperecogeni (dovuti all'intrappolamento dell'aria nei bronchioli) e rinforzo ecogeno posteriore

di natura artefattuale, con aspetto tipico per addensamento parenchimale (il reperto ecografico non consente una caratterizzazione diagnostica dell'addensamento che va pertanto sempre inquadrato nel contesto clinico) (Fig. 1). Per migliore definizione utilizzo anche la sonda lineare ottenendo la conferma dei reperti. Il restante parenchima esplorato non presenta alterazioni e non si evidenzia versamento pleurico. Ormai non ho più dubbi e a fronte di innumerevoli casi

## FIGURA 1.

*La linea pleurica è interrotta da multipli addensamenti sub-pleurici (punte di freccia) con evidente rinforzo ecogeno posteriore di natura artefattuale dovuto all'incremento dell'impedenza acustica al passaggio dalla zona addensata a quella areata del polmone sano sottostante: pattern C.*



**Collegati al video**

[https://simgdigital.it/polmonite-a-raion-veduta/videopolmonite\\_pre.html](https://simgdigital.it/polmonite-a-raion-veduta/videopolmonite_pre.html)



analoghi, nonché delle evidenze in letteratura, riconosco come l'ecografia toracica nella valutazione iniziale degli addensamenti polmonari possa ridurre i tempi diagnostici, se comparata alla radiologia tradizionale, e sia associata a migliore prognosi<sup>1</sup>, consentendo di impostare fin da subito una terapia appropriata.

La diagnosi è completa ma proviamo a fermare gli automatismi prescrittivi imposti dai tempi di visita sempre più contingentati e concediamoci il lusso del RAGIONAMENTO.

## To score or not to score

Tratto a domicilio o invio al Pronto Soccorso per ricovero? Prescribo ulteriori esami o mi accontento della clinica supportata dall'ecografia?

Decido di farmi aiutare nella scelta da uno score prognostico, il DS CRB-65<sup>2,3</sup>. Lo score implementa il già noto CRB-65, utilizzato nel paziente con polmonite comunitaria come supporto decisionale per l'indicazione all'ospedalizzazione, con la valutazione delle

comorbidità (D) [neoplasia, insufficienza cardiaca, epatopatia, nefropatia, cerebropatia] e la misurazione della pulsossimetria (S) in relazione al valore cut-off di SaO<sub>2</sub> 90% (Tab. I). Procedo a un rapido calcolo mentale... score di 1 per l'epatopatia da HBV: non sussiste indicazione assoluta al ricovero, perciò decido di rivedere la paziente entro 2 giorni in studio. Rincorato dalla statistica e dagli ultrasuoni informo la paziente della diagnosi e del suo ritorno a domicilio e torno a concentrarmi sulla terapia.

## Conosci il nemico e te stesso

Ma terapia contro cosa? La diagnosi di polmonite è indubbia, ma contro cosa è necessario fare fuoco? Nella CAP (*Community-Acquired Pneumoniae*) i patogeni più probabili sono *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e virus respiratori<sup>4</sup>. Considerando inoltre il dato anamnestico del fumo aggiungiamo all'elenco la *Moraxella catharralis*.

Il capitano della squadra nemica è senza dubbio lo pneumococco: il patogeno più frequente e maggiormente responsabile di decessi. Nonostante l'Italia detenga il primato europeo per decessi da antibiotico-resistenza va sottolineato un trend di lungo termine in diminuzione dei ceppi di pneumococco non sensibili alle penicilline (15,3% nel 2014; 12,3% nel 2015; 6,5% nel 2016; 10,5% nel 2017)<sup>5</sup>, probabilmente a causa dell'introduzione del vaccino coniugato nei bambini che ha fortemente ridotto la circolazione dei sierotipi più antibiotico-resistenti. La non suscettibilità ai macrolidi rimane invece stabile al 23,4%<sup>6</sup>.

Oltre allo pneumococco, da considerare che anche *Haemophilus influenzae* è divenuto resistente per produzione di beta-lattamasi in almeno il 30% dei ceppi e che la percentuale di resistenza di *Moraxella catarrhalis* per produzione di beta-lattamasi è pressoché totale.

Un'altra classe di antibiotici frequentemente utilizzati nelle infezioni respiratorie sono i fluorochinoloni che iniziano a mostrare anch'essi segnali di resistenza. Cominciano infatti a essere riportati casi di resistenza da parte di *S. pneumoniae* a levofloxacina e ciprofloxacina con mutazioni che interessano uno o entrambi i siti di azione. Inoltre i fluorochinoloni presentano noti effetti collaterali, come ricordato nell'ottobre 2018 dal Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dell'*European Medicines Agency* (EMA)<sup>7</sup>, che ha raccomandato restrizioni nell'uso di antibiotici fluorochinoloni a seguito di una revisione degli effetti indesiderati di lunga durata e invalidanti, sconsigliandone l'uso nei pazienti con infezioni non gravi quando sono disponibili altre opzioni di trattamento e di usarli con cautela, specialmente negli anziani, nei pazienti con problemi renali, nei pazienti che hanno avuto un trapianto di organo o in quelli che sono stati trattati con un corticosteroide sistemico.

La sensibilità alle cefalosporine del pneumococco al contrario rimane superiore al 95%, sia per la formulazione iniettiva che orale<sup>6</sup> (Tab. II). **I dati di una recente revisione pubblicata a novembre 2018 su *Multidisciplinary Respiratory Medicine*<sup>8</sup> individuano il cefditoren, l'amoxicillina/clavulanato ad alte dosi e i fluorochinoloni**

## TABELLA I.

**Sensibilità, specificità, valori predittivi positivi e negativi della mortalità a 30 giorni dei due diversi score prognostici CRB-65 e DS CRB-65\*.**

	Mortalità a 30 giorni	Cut-off	Sensibilità	Specificità	PPV	NPV
<b>CRB-65</b>						
0	1/376 (0)	≥ 0	100	0	7	NA
1	18/471 (4)	≥ 1 <sup>†</sup>	99	34	10	100
2	35/247 (14)	≥ 2	76	76	19	98
3	24/74 (32)	≥ 3	32	95	33	95
4	2/4 (50)	4	2	100	50	93
<b>DS CRB-65</b>						
0	0/295 (0)	≥ 0	100	0	7	NA
1	2/301 (1)	≥ 1	100	27	9	100
2	12/239 (5)	≥ 2	98	54	14	100
3	19/195 (10)	≥ 3	82	75	20	98
4	30/106 (28)	≥ 4	59	91	33	97
5	16/34 (47)	≥ 5	21	98	47	94
6	1/2 (50)	6	1	100	50	93

\* Dati presentati come numero totale (%); <sup>†</sup> Cut-off come soglia per definire i gruppi ad alto rischio in base al progetto di studio originale.

CRB-65, PPV: valore predittivo positivo; NPV: valore predittivo negativo.

**TABELLA II.**

Numero di isolati di *S. pneumoniae* testati e profilo di antibiotico-resistenza. Italia 2012-2016<sup>6</sup>.

Classe	Antibiotici	N. isolati	S (%)	I (%)	R (%)	IC 95% R
Penicilline	Penicillina	1.458	88,6	7,8	3,7	2,8-4,8
Cefalosporine	Ceftriaxone	1.559	96,1	3,1	0,8	0,4-1,4
	Cefotaxime	1.659	95,9	3,3	0,8	0,4-1,3
Macrolidi	Eritromicina	1.871	73,8	0,8	25,4	23,5-27,5
Lincosamidi	Clindamicina	1.266	77,6	0,4	22,0	19,8-24,4
Fluoroquinoloni	Levofloxacin	1.881	98,3	0,1	1,7	1,1-2,3
Tetracicline	Tetraciclina	1.574	76,9	1,1	22,0	20,0-24,1
Sulfamidici	Cotrimossazolo	1.414	89,3	2,4	8,3	6,9-9,9

S: sensibile; I: intermedio; R: resistente. IC: intervallo di confidenza. Nota: le categorie indicate sono quelle cumulative riportate dai laboratori. Non è possibile distinguere se i criteri applicati per le MIC si riferiscano a meningite o a non-meningite.

come gli antibiotici più efficaci nel trattamento della CAP<sup>9</sup>. I risultati emersi da recenti studi hanno dimostrato inoltre la non inferiorità della monoterapia con beta-lattamico rispetto alla terapia di combinazione beta-lattamico + macrolide<sup>9</sup>.

Nella scelta dell'antibiotico va infine considerata con attenzione l'anamnesi clinico-farmacologica e in particolare i fattori di rischio associati alla presenza di pneumococco antibiotico-resistente (Tab. III), il cui trattamento prevede una cefalosporina iniettiva (ceftriaxone) o una cefalosporina orale di terza generazione (cefditoren) o un fluoroquinolone (moxifloxacin, levofloxacin). Non dimentichiamo che la nostra paziente presenta due fattori di rischio: assume terapia corticosteroidica in cronico e ha subito di recente un intervento odontoiatrico che ha comportato l'assunzione di amoxicillina/clavulanato per 6 giorni. Opto quindi per una monoterapia con cefditoren

400 mg bid e programma un controllo clinico a 48 ore. Saluto la paziente raccomandando riposo e astensione dal fumo.

**Epilogo**

Dopo due giorni la sig.ra A. torna in ambulatorio con un sorriso ottimista, in graduale defervescenza, confessa di essersi concessa "solo" 2 sigarette al giorno e mi racconta come i sintomi siano nettamente migliorati. I reperti auscultatori sono effettivamente diminuiti e ben correlano con le immagini ecografiche (Fig. 2). Porta in visione il referto degli esami ematici e della radiografia del torace in due proiezioni che documentano leucocitosi neutrofila, elevazione della proteina C reattiva e un addensamento parenchimale postero-basale a sinistra. Programmo una radiografia di controllo a 6 settimane e la congedo fissando un ulteriore controllo in studio la settimana seguente, salvo novità cliniche.

Ripensando a ritroso al caso clinico emergono alcune considerazioni. Nel calcolo del punteggio prognostico si è raggiunto il valore di 1 e ho mantenuto la paziente a domicilio, ma se al posto di un'epatopatia anamnestica avessi rilevato una pulsiossimetria < 90% (e quindi sempre un rassicurante punteggio di 1 con il DS-CRB-65 e addirittura un punteggio di 0 con il CRB-65) avrei agito diversamente inviando la paziente in Pronto Soccorso per accertamenti e trattamento di una sospetta insufficienza respiratoria secondaria alla polmonite. È infatti noto come il CRB-65 (e seppur in minor misura anche il DS-CRB-65) possa sottostimare la gravità dei pazienti con età inferiore a 65 anni. La sig.ra A. ha infatti 64 anni, per un anno in più avrebbe guadagnato un ulteriore punto per età e si sarebbe arrivati a un totale di 2.

Va ribadito come gli score siano solo un supporto alle nostre scelte e tale devono rimanere. Ciò che conta è sempre il singolo paziente, che è unico e va valutato nella sua complessità e individualità.

La seconda considerazione è rivolta alla scelta terapeutica, fondata sulla concomitante terapia corticosteroidica e su un dato della storia anamnestica recente (l'intervento odontoiatrico) che la paziente avrebbe potuto omettere.

Il caso clinico che ho voluto condividere, di una tipica polmonite a decorso favorevole, dimostra che per combattere (e si spera vincere) la battaglia contro l'antibiotico-

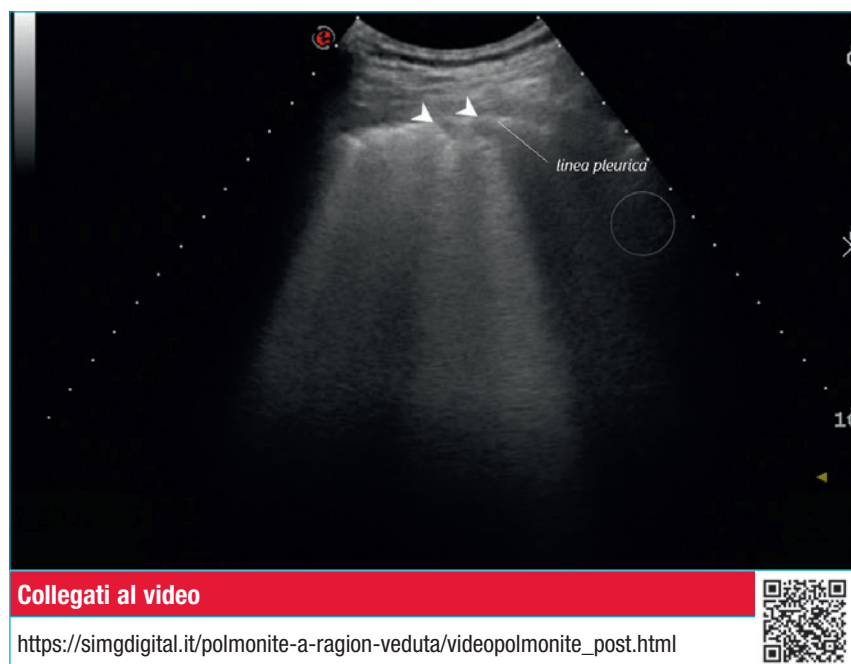
**TABELLA III.**

Principali fattori di rischio per pneumococco antibiotico-resistente.

Età > 65 anni
Precedente terapia antibiotica negli ultimi 3 mesi
Condizioni di immunosoppressione (inclusa quella farmacologica, ad es. corticosteroidi)
Condizioni di comorbidità
Alcolismo
Residenza in una comunità protetta per anziani

**FIGURA 2.**

Al controllo gli addensamenti flogistici polmonari sono dimensionalmente ridotti, tuttavia la linea pleurica rimane irregolare ed è ancora apprezzabile il rinforzo posteriore artefattuale.



resistenza è necessario dedicare qualche secondo in più all'atto prescrittivo, considerando ogni dettaglio della storia clinica passata e presente del nostro paziente, senza dimenticare l'importanza della diagnostica *point-of-care* di cui possiamo avvalerci per migliorare la nostra appropriatezza ed efficacia terapeutica.

**Bibliografia**

- 1 Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. *International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound*. Intensive Care Med 2012;38:577.
- 2 Dwyer R, Hedlund J, Henriques-Normark B, et al. *Improvement of CRB-65 as a prognostic tool in adult patients with community-acquired pneumonia*. BMJ Open Res 2014;1:e000038.
- 3 Kolditz M, Ewig S, Schutte H, et al.; the CAPNETZ Study Group. *Assessment of oxygenation and comorbidities improves outcome prediction in patients with community-acquired pneumonia with a low CRB-65 score*. J Int Med 2015;278:193-202.
- 4 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults*. Clin Infect Dis 2007;44(Suppl 2):S27-72.
- 5 European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017*. Stockholm: ECDC 2018.
- 6 Bellino S, Iacchini S, Monaco M, et al. e il Gruppo AR-ISS. *AR-ISS, la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in Italia. Rapporto del quinquennio 2012-2016*. Roma: Istituto Superiore di Sanità 2018 (Rapporti ISTISAN 18/22).
- 7 European Medicines Agency. *Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends new restrictions on use following review of disabling and potentially long-lasting side effects*. 5 October 2018.
- 8 Giménez MJ, Aguilar L, Granizo JJ. *Revisiting cefditoren for the treatment of community-acquired infections caused by human-adapted respiratory pathogens in adults*. Multidiscip Respir Med 2018;13:40.
- 9 Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJR, et al. *Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults*. N Engl J Med 2015;372:1312-23.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.

# Babylon Health: il servizio anglosassone di Medicina Generale privato basato su app

Alberto Malva<sup>1</sup>, Valeria Zurlo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Corso Formazione Specifica Medicina Generale Puglia, Barletta; <sup>2</sup> Corso Formazione Specifica Medicina Generale Molise, Campobasso

## Introduzione

Babylon Health è un'azienda britannica fondata a Londra nel 2013 che fornisce servizi sanitari di cure primarie in convenzione col sistema sanitario anglosassone NHS (*National Health Service*). Il servizio è basato su applicazione installata su smartphone e fornisce tramite videochiamata consulenze a distanza di telemedicina con medici e operatori sanitari dipendenti dell'azienda. Per gli utenti iscritti è inoltre possibile all'interno della propria pagina personale ricevere prescrizioni di farmaci, prenotare rinvii a visite specialistiche ed esami sanitari. All'interno della schermata di video-consulto le inquadrature di medico e paziente sono affiancate alla scheda sanitaria di quest'ultimo con un sistema basato su Intelligenza Artificiale (AI) che si occupa in automatico di trascrivere e aggiornare la storia clinica del paziente e sulla base degli algoritmi proporre le diverse ipotesi diagnostiche elencate in ordine di probabilità (Fig. 1). Nel corso della videochiamata il sistema AI analizza le espressioni facciali del paziente e offre al medico un'interpretazione in tempo reale dello stato emotivo del suo assistito con la conseguente possibilità di indirizzare al meglio il colloquio clinico con domande mirate (Fig. 2). L'app Babylon offre inoltre al paziente la possibilità di utilizzare anche un *Symptom Checker Chatbot* – chat automatizzata basata su intelligenza artificiale – capace di fornire una valutazione del proprio stato di salute sulla base dei sintomi comunicati dai pazienti direttamente al software. Il sistema di consulenza automa-

tizzato può così evitare in una valutazione clinica con relativo indirizzo di trattamento ovvero indirizzare a una visita fisica dal GP (*General Practitioner*) appartenente alla rete *Babylon*. Il medico di medicina generale (MMG) collaboratore dell'azienda che esegue il video-consulso non è necessariamente lo stesso che accoglie il paziente nell'eventualità di visita fisica conseguente. L'analisi predittiva applicata dai sistemi come quello di *Babylon* comprende una varietà di tecniche statistiche di apprendimento automatico e *data mining* che analizza dati storici e attuali e ne ricava relazioni comuni che permettono una valutazione

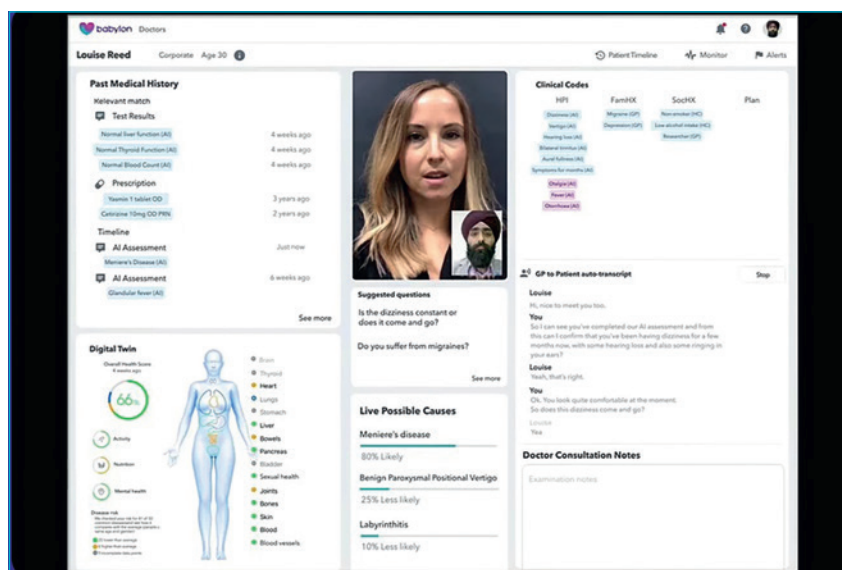
del rischio (probabilità) potenzialmente associato con un insieme di condizioni, guidando la presa di decisioni.

## L'esperienza anglosassone di Babylon Health

L'azienda anglosassone lavora già dal 2016 in collaborazione col governo del Ruanda, nazione in cui vanta oltre 2 milioni di pazienti iscritti e decine di migliaia di consultazioni eseguite. A causa della carenza di medici e di *smartphones* nel paese africano il servizio è offerto tramite normale chiamata telefonica che connet-

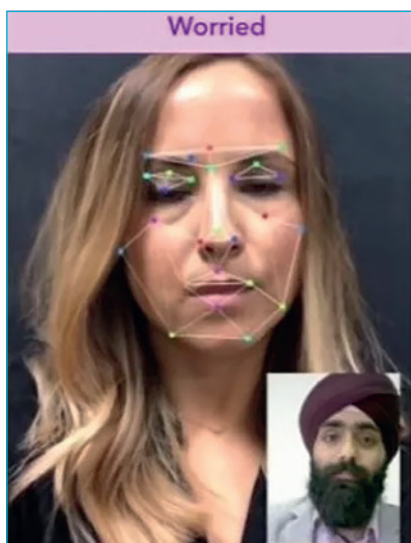
## FIGURA 1.

Schermata rappresentante Babylon Health. Video in lingua anglosassone della videoconsulenza disponibile al link: <https://youtu.be/mbiAp7P8thl>.



**FIGURA 2.**

*Analisi dello stato emotivo della paziente che risulta preoccupata nel corso del colloquio.*



te il paziente a personale infermieristico il quale ne annota i sintomi e offre consulto con l'ausilio della piattaforma software di AI di *Babylon Health*<sup>1</sup> (Fig. 3). L'esperienza anglosassone di Babylon comincia nella fine del 2016 parallelamente a quella africana con la partnership tra l'azienda e la clinica di Medicina Generale convenzionata *Dr Jeffries and Partners* sita in Fulham, quartiere a sud-ovest di Londra. Questa collaborazione porta al lancio della piattaforma *Babylon GP at Hand* (medicodi famiglia a portata di mano) commercializzata in convenzione col NHS. L'adesione

**FIGURA 3.**

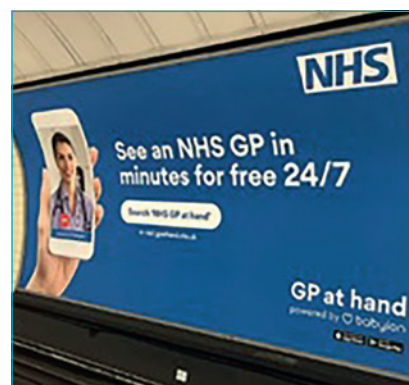
*Infermiera operante in Ruanda impegnata nell'assistenza ai pazienti.*



alla piattaforma da parte dei pazienti, che comporta inevitabilmente la de-registrazione dal proprio GP tradizionale, riguarda a oggi già 40.000 londinesi attratti da una campagna marketing aggressiva che promette di offrire accesso gratuito al MMG in pochi minuti, ovunque ci si trovi, 24 h al giorno 7 giorni alla settimana (Fig. 4). A un anno dal lancio nell'ottobre 2017 il 71% dei pazienti registrati aveva un'età compresa tra i 18 e 34 anni mentre solo 24 pazienti erano over 55<sup>2</sup> a testimonianza di come la fascia di popolazione attratta da questo servizio sia quella più avveza all'uso delle tecnologie ma allo stesso tempo quella più sana e meno bisognosa di un livello di assistenza sanitaria avanzata. Il successo dell'applicazione ha portato all'iscrizione di cittadini residenti anche in altri quartieri di Londra creando un deficit di bilancio di oltre 10 milioni di sterline, fondi attualmente compensati dal sistema sanitario nazionale inglese<sup>3</sup>. Nel maggio 2019 viene rilasciato un report indipendente commissionato dal NHS di Fulham che ha analizzato l'impatto di *Babylon* sui pazienti registrati, sul sistema sanitario e sui MMG<sup>4</sup>. Il canale principale di videochiamata è risultato maggiormente accettato da parte dei medici, mentre un'importante porzione di pazienti preferisce l'utilizzo del telefono classico e vive con preoccupazione il fatto che l'accesso fisico al medico sia una opzione secondaria. Il canale di telemedicina è risultato comunque associato a un alto grado di soddisfazione della

**FIGURA 4.**

*Campagna pubblicitaria di GP at hand all'interno della metropolitana di Londra.*



qualità delle cure percepite. Il servizio di *Symptom Checker Chatbot* invece è stato usato solo dal 55% dei pazienti con una significativa porzione di questi che ha comunque richiesto l'opinione medica. La popolazione aderente al servizio è risultata non solo mediamente più in salute della media londinese aggiustata per età ma anche quella con alti picchi di afflusso al MMG tradizionale nei mesi precedenti all'iscrizione a *Babylon* e una percezione negativa delle modalità di accesso al sistema sanitario convenzionale. Il sistema *Babylon* ha sofferto di un tasso di de-registrazione pari a 1,75 volte la media londinese con l'impossibilità di prenotare una visita fisica senza dover prima passare dal teleconsulto come motivazione principale. Dal punto di vista del personale medico in collaborazione con l'azienda risulta che la maggior parte di essi lavora esclusivamente da remoto per uno o due giorni a settimana alternando il proprio lavoro da casa al ruolo di MMG fisico all'interno del sistema sanitario tradizionale. I GP collaboranti con *Babylon* hanno anch'essi un'età media inferiore rispetto alla media dei colleghi e hanno annoverato tra le principali motivazioni che hanno spinto loro a collaborare con *Babylon* il miglior l'equilibrio tra vita privata e lavoro in contrasto con l'increscere del carico di lavoro degli ambulatori fisici. In merito all'impatto sul Sistema Sanitario in termini di sostenibilità a oggi non è possibile condurre un'analisi costo-beneficio di un sistema di cure che prevede un canale di primo contatto esclusivamente digitalizzato.



## Controversie

Difronte alla dichiarata intenzione di espansione dell'azienda sono sorti numerosi interrogativi riguardo gli ambiti regolatori, etici, di *governance* e soprattutto di sicurezza del servizio. L'assenza di una sorveglianza regolatoria governativa sul progetto ha consentito all'azienda di rilasciare al pubblico in diverse occasioni proclami promozionali come "Chatbot di Babylon batte i GP nella valutazione clinica" o "abbiamo i migliori GP al mondo e la migliore tecnologia AI" che in un contesto normato, come ad esempio quello farmaceutico, non sarebbero a norma di legge consentiti. Ad esempio la valutazione di sicurezza del servizio, approvato dal NHS e poi rimosso, si basa su uno studio i cui autori erano dipendenti dell'azienda, con molte controversie nei materiali e metodi e non pubblicato in riviste *peer-review* indicizzate<sup>5</sup>. Diverse controversie sono emerse anche riguardo la funzione di Chatbot di Babylon registrata come *medical device* di classe I presso la MHRA (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, equivalente della FDA americana), stessa categoria delle comuni applicazioni telefoniche per la salute come app segna-passi o che ricordano le medicine da assumere, che non necessitano quindi di nessuna approvazione regolatoria<sup>6</sup>. L'articolo pubblicato a novembre 2018 su *The Lancet*, commentando lo studio di validazione interna che Babylon Health utilizza per affermare che la propria Chatbot sia superiore in accuratezza diagnostica i MMG, afferma: "lo studio di Babylon non offre evidenze convincenti che il sistema di diagnosi e triage possa offrire una prestazione migliore del personale medico in qualunque situazione realistica, esiste piuttosto la possibilità che esso possa dimostrarsi significativamente peggiore. Qualora questo studio costituisca l'unica evidenza della performance del sistema diagnostico e di triage di Babylon esso è classificabile in fase 2 precoce (preclinica) secondo i criteri STEAD. Ulteriori valutazioni cliniche sono necessarie per assicurare la sicurezza dei pazienti"<sup>7</sup>.

## Conclusioni

In un contesto storico di grandi cambiamenti demografici e sociali, a fronte della riduzione dei finanziamenti pubblici al SSN, la sanità del futuro per essere sostenibile deve essere ripensata. A questo scopo un aiuto importante può certamente arrivare dall'innovazione digitale intesa come fattore abilitante per migliorare la personalizzazione, la continuità e l'accesso delle cure ai pazienti, garantendo maggiore efficacia ed efficienza al Sistema. In questa direzione gli algoritmi intelligenti, capaci di ottimizzare e potenziare il processo diagnostico e di monitoraggio clinico in supporto al medico sia nella visita fisica che come strumenti in associazione ai servizi di telemedicina, hanno indubbiamente enormi potenzialità, a oggi solo parzialmente esplorate. La Medicina Generale grazie all'operatività sul territorio e soprattutto a ragione della grande disponibilità di dati sanitari già digitalizzati ha la possibilità, contrariamente a moltissimi set di cura ospedalieri, di essere protagonista dell'innovazione sanitaria. Un cambiamento dell'offerta sanitaria così radicale chiede però di essere analizzato con molta cura. Nello specifico dell'esperienza londinese di Babylon Health numerosi sono gli interrogativi che si pongono all'orizzonte a partire dallo strumento di *Symptom Checker Chatbot* il cui esito diagnostico non solo si basa esclusivamente sul dato anamnestico, in evidente contraddizione con la buona pratica clinica, ma è frutto dell'esclusiva interazione tra paziente e software, dando quindi per scontate la capacità del paziente di descrivere accuratamente il suo stato di salute e del software di essere capace di trarne conclusioni affidabili in assenza dell'interpretazione medica. Inoltre la presenza di cartelli pubblicitari di un'azienda convenzionata che invitano i cittadini a passare ai *General Practitioners* privati è un fenomeno quantomai singolare perché porta una parte della sanità pubblica a essere concorrente di sé stessa. In quanto tecnologia sanitaria anche gli strumenti digitali basati o meno su l'AI necessitano di

essere sviluppati attraverso una fase preclinica, clinica pilota e clinica allargata, prima di essere rilasciati all'uso corrente nella vita reale, e che quindi essere sottoposti a una formale valutazione HTA (*Health Technology Assessment*) comprensiva delle sue implicazioni Etiche, Legali e Sociali. È dunque auspicabile che la validazione di queste tecnologie vada in un futuro prossimo a potenziare e integrarsi e potenziare con le *skills* cliniche, diagnostiche e terapeutiche del medico senza sovrapporsi o sostituirsi a questi. In assenza di questo tipo di approccio metodologico diviene non trascurabile il rischio di uno scenario sanitario in cui il fabbisogno crescente di salute della popolazione verrà soddisfatto dalle promesse di attori privati del business della salute impegnati ad accaparrarsi clienti/pazienti a suon di roboanti *claims* non sostanziati dalle evidenze, generando quindi inevitabilmente iniquità nelle cure in termini di accesso e qualità.

### Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> *Babylon claims its chatbot beats GPs at medical exam.* [www.bbc.co.uk/news/technology-44635134](http://www.bbc.co.uk/news/technology-44635134). Date accessed: July 9, 2018.
- <sup>2</sup> [www.hammersmithfulhamccg.nhs.uk/media/120062/PCCC-Item-6-Appendix-C-GP-at-Hand-Clinical-Review.pdf](http://www.hammersmithfulhamccg.nhs.uk/media/120062/PCCC-Item-6-Appendix-C-GP-at-Hand-Clinical-Review.pdf).
- <sup>3</sup> [www.hammersmithfulhamccg.nhs.uk/media/149725/GB-12-March-Item-11-i-HF-M10-Finance-Report.pdf](http://www.hammersmithfulhamccg.nhs.uk/media/149725/GB-12-March-Item-11-i-HF-M10-Finance-Report.pdf).
- <sup>4</sup> [www.hammersmithfulhamccg.nhs.uk/media/156123/Evaluation-of-Babylon-GP-at-Hand-Final-Report.pdf](http://www.hammersmithfulhamccg.nhs.uk/media/156123/Evaluation-of-Babylon-GP-at-Hand-Final-Report.pdf).
- <sup>5</sup> McCartney M. *Margaret McCartney: Innovation without sufficient evidence is a disservice to all.* *BMJ* 2017;358:j3980.
- <sup>6</sup> [www.bmj.com/bmj/section-pdf/976164?path=/bmj/361/8150/Comment.full.pdf](http://www.bmj.com/bmj/section-pdf/976164?path=/bmj/361/8150/Comment.full.pdf).
- <sup>7</sup> Fraser H, Coiera E, Wong D. *Safety of patient-facing digital symptom checkers.* *The Lancet* 2018;392:2263-4.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.

# Influenza, vaccini, cittadini e pazienti

Aurelio Sessa

Varese

**Summary.** Influenza viruses circulate annually most frequently from late autumn through early spring. Most of people who contract influenza recover without serious complications. However, influenza can result in serious illness, hospitalization and death particularly among older adults, very young children, pregnant women, and patients with certain chronic medical conditions. Routine annual influenza vaccination for all people aged  $\geq 65$  and for any age with chronic diseases has been recommended by Ministry of Health for prevention and control of influenza. The formulations of influenza vaccines are: egg based quadrivalent, cell culture based quadrivalent, egg based with M59 adjuvant trivalent and egg based trivalent.

## Scenario

L'influenza ha colpito nel corso della scorsa stagione (2018-2019) oltre 8 milioni di persone in Italia <sup>1</sup>. La sorveglianza epidemiologica e virologica è garantita ogni anno da oltre 1000 medici di medicina generale (MMG), pediatri di libera scelta e da una rete di laboratori regionali di riferimento. Il sistema di sorveglianza InluNet è completato anche da una rete di rilevazione in grado di raccogliere dati da cittadini volon-

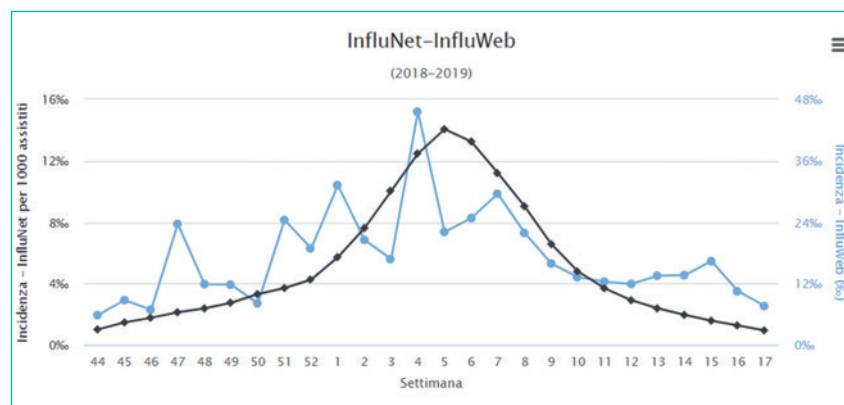
tari sul tutto il territorio italiano (InfluWeb). Lo scopo è quello di rilevare casi di sindrome influenzale anche tra coloro che non si rivolgono a operatori del Servizio sanitario Nazionale. Per validare i risultati della sorveglianza InluNet, il dato di incidenza viene messo a confronto con quello fornito dalla sorveglianza InluWeb (Fig. 1). I dati di InluNet si basano sulla partecipazione di circa 4700 volontari su tutto il territorio italiano e mediamente sono 1000 i volontari che ogni settimana riportano i loro dati di salute. Mediamente ogni settimana circa il 75% dei casi di sindrome influenzale riferisce di non essersi rivolto a una qualsiasi

struttura del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e circa il 25% dei partecipanti riferisce di essersi vaccinato contro l'influenza. È noto che esiste una differente suscettibilità all'influenza in relazione alle fasce di età. Come ogni anno nel corso dell'influenza stagionale i bambini (0-4 anni) sono quelli più colpiti (circa il 50% di tutti i casi) mentre gli anziani cubano circa il 6-7% (Fig. 2). Ciò è dovuto a una serie di fattori, prima di tutto il fatto che gli anziani si sono esposti a decine e decine di stagioni influenzali sviluppando una sorta di naturale immunità nei confronti dei virus influenzali. I piccoli bambini invece non hanno questa immuno-

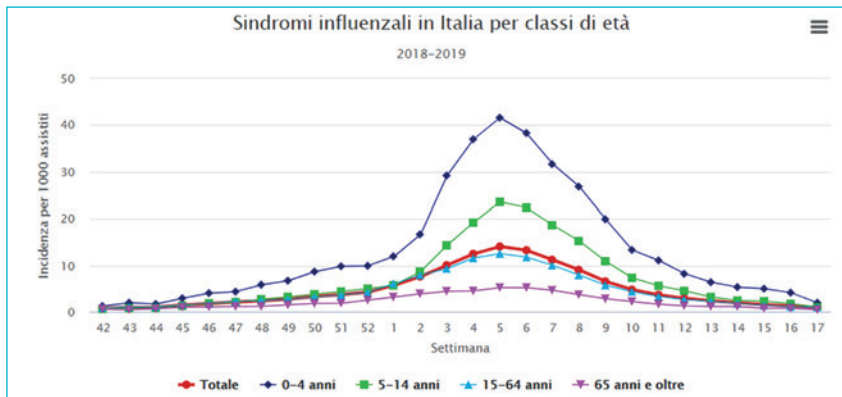
### Novità per la stagione influenzale 2019-2020

Il "caso indice" è stato identificato il 25 settembre 2019, a Parma, in una bimba di 6 anni ricoverata per una forma severa. Il ceppo appartiene al gruppo B  
Nel documento del Ministero della Salute viene allargata la vaccinazione antinfluenzale anche alle gravide nel corso del primo trimestre di gravidanza.  
Sono a disposizione 4 tipi di vaccino antinfluenzale: trivalente classico (due ceppi A e uno B), trivalente adiuvato (particolarmente indicato nell'anziano e nel grande anziano), quadrivalente classico (due ceppi A e due ceppi B) indicato per bambini e adulti, quadrivalente da coltura cellulare prodotto su linee cellulari e non con le uova di pollo

**FIGURA 1.** Confronto tra sorveglianza epidemiologica della rete InluNet con la rete InluWeb.



**FIGURA 2.**  
**Incidenza della sindrome influenzale per classi di età.**



protezione naturale. Eppure la popolazione anziana è quella più esposta alle complicanze gravi e i decessi si verificano proprio in questa fascia di età.

La maggior parte delle persone colpite da influenza guarisce senza complicanze e nell'arco di qualche giorno si riprende completamente senza sequele. Tuttavia talvolta può esitare in una forma severa che può comportare l'ospedalizzazione o addirittura il decesso particolarmente negli anziani, bambini molto piccoli, gestanti o persone portatrici di determinate patologie croniche. È opportuno ricordare che l'influenza è causa significativa di assenza dal lavoro e da scuola <sup>2,3</sup>.

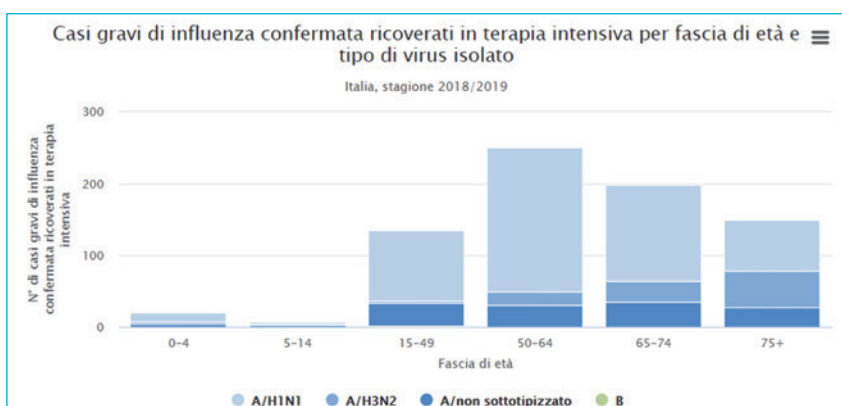
### Monitoraggio dell'andamento delle forme gravi

Nel corso della scorsa stagione 809 sono

stati i casi gravi di influenza confermata in soggetti con diagnosi di SARI (*Severe Acute Respiratory Infection*) e/o di ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) che hanno necessitato di ricovero in terapia intensiva, 198 dei quali sono deceduti <sup>1</sup>. Il 63% dei casi gravi era di sesso maschile e l'età media di 63 anni; l'83% dei casi si è verificato in soggetti di età pari o superiore a 50 anni. Tra i deceduti l'età media è stata di 68 anni e l'89% dei decessi si è verificato in soggetti d'età pari o superiore a 50 anni. Nell'84% dei casi gravi e nell'89% dei deceduti era presente almeno una condizione di rischio preesistente (malattie respiratorie croniche, malattie cardiovascolari, diabete, tumori, ecc.) e l'80% dei casi risultava non vaccinato. Otto casi gravi si sono verificati in donne in stato di gravidanza.

In 522 casi (69%) è stato isolato il virus A/H1N1pdm09, in 107 (14%) il virus A(H3N2)

**FIGURA 3.**  
**Casi gravi di influenza.**



e in 132 (17%) il virus A/non sottotipizzato. In un solo caso è stato isolato il virus di tipo B (Fig. 3).

### Vaccinazione antinfluenzale

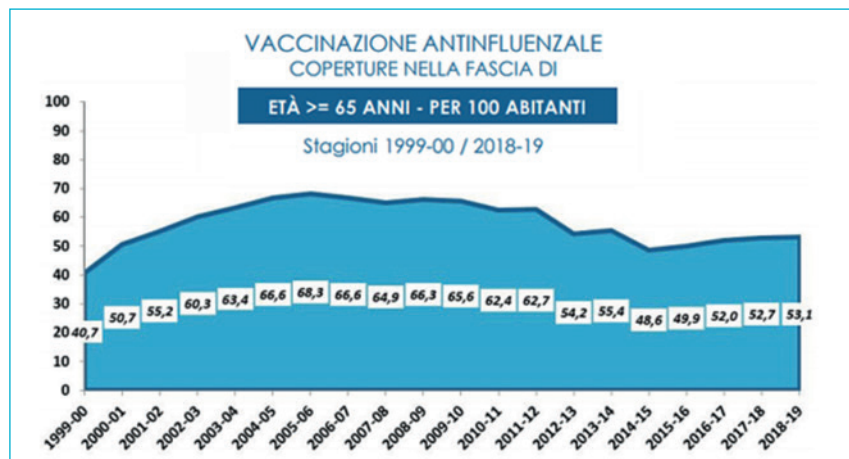
La vaccinazione è la forma più efficace per prevenire l'influenza. La vaccinazione annuale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente a quelle fasce di popolazione per le quali l'influenza può essere causa di complicanze gravi <sup>4</sup>. L'efficacia della vaccinazione dipende da molti fattori quali l'età e le condizioni di salute di chi la riceve, la tipologia dei virus influenzali circolanti e il grado di similitudine tra i ceppi contenuti nel vaccino e quelli circolanti <sup>5</sup>. È stato comunque ampiamente dimostrato che la vaccinazione offre un'importante protezione non solo nei confronti della malattia stessa ma anche nei confronti delle possibili complicanze. Questo è il principale motivo per cui i pazienti portatori di patologie croniche sono tra i primi a poterne e doverne usufruire. Il nostro Sistema Sanitario offre gratuitamente la vaccinazione anche a soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e a soggetti che per motivi di lavoro sono a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani oltre ai donatori di sangue.

Gli obiettivi definiti dal Ministero della Salute auspicabili vanno dal 75% come obiettivo minimo perseguibile al 95% come obiettivo ottimale per tutti i gruppi identificabili. Purtroppo siamo ancora lontani da tale percentuale. Nella Figura 4 il dato di copertura nella popolazione ultrasessantacinquenne è del 53,1% il che significa, per una fascia di popolazione significativamente a rischio di complicanze severe, che praticamente solo 1 su due anziani si sottopone a vaccinazione.

È fondamentale che il MMG sia fortemente coinvolto nella proposta vaccinale nei confronti dei propri assistiti innanzitutto perché è proprio nelle cure primarie dove avviene la stragrande maggioranza delle vaccinazioni antinfluenzali e poi perché lo stretto rapporto di fiducia, di continuità assistenziale e di capacità di comunicazione medico-paziente fanno sì che si possa significativamente incidere sull'incremento della copertura vaccinale.

FIGURA 4.

Copertura vaccinale nella popolazione anziana.



### Quale vaccino antinfluenzale?

Ogni anno l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la composizione del vaccino che sarà disponibile per la stagione influenzale a venire. Il 21 febbraio 2019 nella riunione annuale svoltasi a Ginevra nella sua sede ha definito che per l'emisfero settentrionale nella stagione 2019-2020

il vaccino quadrivalente fosse composto dai seguenti pattern di antigeni:

- A/Brisbane/02/2018 H1N1pdm09;
- A/Kansas/14/2017 H3N2;
- B/Colorado/06/2017 lineaggio Victoria/2/87;
- B/Phuket/3073/2013-like lineaggio Yamagata16/88.

Nel caso di vaccini trivalenti per il virus B l'OMS raccomanda l'inclusione dell'antigene B/Colorado del lineaggio Victoria. I vaccini antinfluenzali sono vaccini inattivati (split e subunità) conseguenti a una disgregazione chimica del virus in cui vengono mantenuti gli antigeni di superficie emagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA) principali responsabili della risposta immunogena dell'ospite. In Italia sono disponibili vaccini trivalenti (TIV) che contengono 2 ceppi di tipo A (H1N1 e H3N2) e uno di tipo B e vaccini quadrivalenti (QIV) che contengono due ceppi di tipo A e due di tipo B.

Le formulazioni disponibili sono:

- vaccino inattivato trivalente contenente tre ceppi;
- vaccino inattivato trivalente adiuvato contenente tre ceppi in una emulsione olio in acqua composta da squalene come fase oleosa;
- vaccino inattivato quadrivalente contenente quattro ceppi;
- vaccino inattivato quadrivalente su colture cellulari contenente quattro ceppi cresciuti su colture cellulari e autorizzato per l'uso dall'età di 9 anni.

TABELLA I.

Tipologia di vaccini e loro somministrazione per fasce di età.

Età	Vaccini somministrabili	Dosi e modalità di somministrazione	Opzioni per la scelta del vaccino
6 mesi- 9 anni	• Trivalente o quadrivalente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 dosi ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini vaccinati per la prima volta</li> <li>• 1 dose se già vaccinati negli anni precedenti</li> </ul>	Considerato l'impatto della influenza B nei bambini e il potenziale mis-match tra il ceppo circolante predominante dell'influenza B e il ceppo presente nel vaccino trivalente, l'uso della formulazione quadrivalente del vaccino antinfluenzale nei bambini e negli adolescenti sarebbe preferibile. Se non disponibili i vaccini quadrivalenti deve essere utilizzato il trivalente non adiuvato
10-17 anni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trivalente o quadrivalente</li> <li>• Quadrivalente su coltura cellulare</li> </ul>	• 1 dose	
18-64 anni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trivalente o quadrivalente</li> <li>• Quadrivalente su coltura cellulare</li> </ul>	• 1 dose	I vaccini trivalente, quadrivalente e quadrivalente su colture cellulari sono raccomandati negli adulti con malattie croniche, negli operatori sanitari e negli addetti all'assistenza La formulazione quadrivalente sarebbe preferibile
≥65 anni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trivalente o quadrivalente</li> <li>• Quadrivalente su coltura cellulare</li> <li>• Trivalente adiuvato</li> </ul>	• 1 dose	I vaccini trivalente adiuvato e non adiuvato, il quadrivalente e il quadrivalente su colture cellulari sono raccomandati negli adulti di età ≥ 65 anni. Dato il peso della malattia influenzale da virus A/H3N2 nei grandi anziani (≥ 75 anni) e l'evidenza di una migliore efficacia in questo gruppo di età, si prevede che, in questa categoria, la formulazione adiuvata del vaccino trivalente dovrebbe fornire una protezione superiore rispetto al vaccino non adiuvato trivalente o quadrivalente

## Chi vaccinare?

Nella Tabella I viene riportata <sup>4</sup> la popolazione eleggibile per la vaccinazione. Questa viene suddivisa per fasce di età e vengono esplicitate le relative opzioni vaccinali.

## Quando vaccinare?

Novembre è da sempre considerato il mese vaccinale. Le tempistiche prevedono solitamente queste successioni:

- da metà ottobre a fine ottobre avviene la distribuzione;
- da novembre inizia la campagna di vaccinazione antinfluenzale.

Si può vaccinare la popolazione fino a fine dicembre ma anche in qualsiasi momento della stagione influenzale anche se le persone si presentano in ritardo per la vaccinazione. Questo può essere importante se si tratta di una stagione influenzale tardiva o se si presentano pazienti a rischio. Il 75% delle stagioni influenzali esaminate negli ultimi 20 anni indicano che il picco influenzale si verifica nel mese di gennaio.

## Altre Informazioni Utili

Il vaccino antinfluenzale deve essere conservato in frigorifero (2° e 8°C) e non deve essere congelato. Per un mantenimento ottimale il vaccino deve rimanere il meno possibile fuori dal frigorifero e non deve essere interrotta la catena del freddo. Se trasportato deve essere messo in una busta termica con un elemento refrigerante.

Controindicazioni assolute alla somministrazione del vaccino rientrano nei seguenti casi:

Lattanti di età inferiore a 6 mesi (per mancanza di dati clinici)

Soggetti che abbiano manifestato una reazione allergica grave dopo una precedente somministrazione

Una malattia acuta intercorrente, con o senza febbre, costituisce una controindicazione temporanea alla vaccinazione e può essere rimandata a guarigione avvenuta.

Il vaccino antinfluenzale può essere somministrato ad altri vaccini in sedi corporee diverse.

## Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> [www.epicentro.iss.it/influenza/FluNews#epi](http://www.epicentro.iss.it/influenza/FluNews#epi).
- <sup>2</sup> Van Wormer JJ, King JP, Gajewski A et al. *Influenza and workplace productivity loss in working adults*. J Occup Environ Med 2017;59:1135-9.
- <sup>3</sup> Willis GA, Preen DB, Richmond PC, et al. *The impact of influenza infection on young children, their family and the health care system*. Influenza Other Respir Viruses 2019;13:18-27.
- <sup>4</sup> Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. *Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2019-2020*. [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it).
- <sup>5</sup> CDC. *How flu vaccine effectiveness and efficacy is measured: questions and answers*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, CDC. [www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectivenessqa/htm](http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectivenessqa/htm).

## Appropriatezza vaccinale nei pazienti anziani

I soggetti anziani rappresentano un'importante categoria a rischio come abbiamo visto nell'articolo, a causa delle importanti complicanze conseguenti all'infezione influenzale (polmoniti, infarto miocardico acuto e ictus).

Nei pazienti anziani il fenomeno dell'immunosenescenza provoca una ridotta capacità sia alla risposta ai nuovi antigeni (come quelli del vaccino), sia dello sviluppo di una memoria immunologica a lungo termine, determinando un'immunogenicità sub-ottimale e una ridotta efficacia protettiva.

Tra i vari approcci tecnologici proposti, il vaccino trivalente adiuvato con MF59<sup>®</sup> (MF59<sup>®</sup>-TIV) rappresenta un valido strumento a disposizione, in quanto possiede una maggiore immunogenicità rispetto al vaccino trivalente non adiuvato (TIV), contro ceppi sia omologhi sia sottoposti a deriva antigenica (*drift*). Il vaccino MF59<sup>®</sup>-TIV è al momento fortemente raccomandato nella popolazione anziana sia in Italia che nel Regno Unito.

In uno studio promosso da SIMG, che ha utilizzato l'Health Search Database (HSD), Lapi et al. hanno effettuato un'analisi retrospettiva per un arco temporale molto esteso (15 stagioni influenzali, da gennaio 2001 a dicembre 2016), valutando il rischio di ospedalizzazione per polmoniti, infarto miocardico acuto e ictus nella popolazione anziana vaccinata con MF59<sup>®</sup>-TIV rispetto a pazienti della stessa categoria vaccinati con TIV. La metodologia adottata è molto avanzata: si tratta di uno studio casocontrollo condotto all'interno di una coorte ben definita. Il vantaggio principale di questa metodologia è il contenimento della distorsione da selezione (*selection bias*) che è molto frequente negli studi caso-controllo "classici".

La coorte storica comprendeva ben 43.000 soggetti anziani ( $\geq 65$  anni), il 66,2% dei quali è stato vaccinato con MF59<sup>®</sup>-TIV, mentre il 33,8% con TIV. I casi sono rappresentati dai soggetti ospedalizzati per complicanze attribuibili all'influenza (polmoniti, infarto miocardico acuto e ictus).

Su 43.000 pazienti, 103 sono stati ospedalizzati a causa di complicanze verosimilmente attribuibili all'influenza (casi); i casi sono stati abbinati a un totale di 748 controlli. Dal confronto tra i due tipi di vaccino, è emersa una riduzione del 39% del rischio di ospedalizzazione a causa di polmoniti, infarto miocardico acuto e ictus nei pazienti vaccinati per la prima volta con MF59<sup>®</sup>-TIV, rispetto a coloro che sono stati vaccinati con TIV [odds ratio (OR) corretto 0,61 (IC 95% 0,39-0,96);  $p = 0,034$ ].

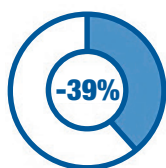
Eliminando dall'analisi i pazienti con eventi cerebro/cardiovascolari precedenti, l'OR corretto diventa di 0,54 (IC 95% 0,34-0,86;  $p = 0,012$ ), ovvero una riduzione del 46% del rischio di ospedalizzazione nei pazienti vaccinati con MF59<sup>®</sup>-TIV rispetto ai vaccinati con TIV (Figura). Tale riduzione è stata ulteriormente confermata in un'analisi secondaria limitata all'ultima stagione disponibile 2016-2017 al fine di verificare l'effetto della vaccinazione precedente (MF59<sup>®</sup>-TIV e/o TIV o nessuna storia vaccinale). L'OR corretto è risultato infatti di 0,61 (IC 95% 0,40-0,94;  $p = 0,024$ ), mentre il parametro della storia vaccinale pregressa non ha avuto alcun effetto significativo sugli esiti analizzati.

I risultati ottenuti da questo studio, pur non avendo una conferma di laboratorio della diagnosi di influenza (che comunque non è effettuata di routine in Italia), presenta diversi punti di forza. In particolare, il disegno caso-controllo entro la coorte permette di limitare la distorsione da selezione in quanto sia i casi sia i controlli provengono dallo stesso gruppo. Il dataset considerato nello studio, sia su un piano quantitativo sia per la natura longitudinale dell'HSD, è rappresentativo dell'intera popolazione italiana e ha consentito la correzione di covarianti importanti, come il profilo di rischio cardiovascolare.

Infine, l'orizzonte temporale di 15 stagioni influenzali consecutive permette di parlare di "un'efficacia relativa sul campo media", ovvero non distorta da quanto accade esclusivamente in una singola stagione.

Questi dati, supportati da una notevole dimensione campionaria, convalidano in maniera evidente la maggiore efficacia sul campo del vaccino MF59<sup>®</sup>-TIV rispetto al TIV nel prevenire le ospedalizzazioni per le complicanze verosimilmente attribuibili all'influenza nella popolazione anziana. Purtroppo, la copertura vaccinale in questa popolazione a rischio è molto bassa in Italia (53% nella stagione influenzale 2017-2018) e tale situazione aumenta considerevolmente il rischio di complicanze.

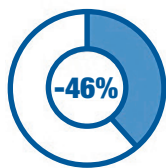
Risulta quindi necessario rinforzare la campagna di vaccinazione influenzale, sottolineando l'importanza dell'appropriatezza vaccinale per le diverse categorie di pazienti, e in particolare della maggiore efficacia sul campo del vaccino adiuvato MF59<sup>®</sup>-TIV nella popolazione anziana.



### Analisi primaria: incidenza di ospedalizzazioni<sup>1</sup>

Modello regressione logistica condizionale: analisi primaria (vaccinazione incidente)

Rispetto agli anziani immunizzati con i vaccini non adiuvati, quelli vaccinati con MF59<sup>®</sup>-TIV avevano una riduzione statisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) in termini di ospedalizzazioni per le complicanze verosimilmente correlate all'influenza



### Analisi sensibilità: incidenza di ospedalizzazioni, correzione per eventi cardio/cerebrovascolari precedenti<sup>1</sup>

Modello regressione logistica condizionale: analisi di sensibilità, escludendo i pazienti con gli eventi cardio/cerebrovascolari precedenti

L'analisi di sensibilità conferma la robustezza del caso base

### Riferimento bibliografico

<sup>1</sup> Lapi F, Marconi E, Simonetti M, et al. *Adjuvanted versus nonadjuvanted influenza vaccines and risk of hospitalizations for pneumonia and cerebrovascular events in the elderly*. Expert Rev Vaccines 2019;18:663-70. doi: 10.1080/14760584.2019.1622418.



**SIMG**  
SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE

# HS - Newsletter

Health Search  
Istituto di Ricerca della S.I.M.G.  
(Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie)



N.5 VOL.26 SETTEMBRE-OTTOBRE 2019

Epidemiologia e modalità di trattamento della Malattia Diverticolare nella Medicina Generale Italiana. a cura del <i>Dott. Loris Pagano</i> con la collaborazione di <i>Ilaria M.P. Miano</i> e <i>Stefania Pipitone</i> .....	2
Triplice terapia inalatoria nei pazienti con BPCO: determinanti di prescrizione in Medicina Generale. <i>Davide L. Vetrano, Alberto Zucchelli, Elisa Bianchini, Claudio Cricelli, Alessio Piraino, Marco Zibellini, Alberto Ricci, Graziano Onder, Francesco Lapi</i> .....	8
Collaborazioni e Progetti Internazionali/Nazionali.....	10
Health Search Dashboard e Comunicazioni.....	11

## ANALISI IN MEDICINA GENERALE

### Epidemiologia e modalità di trattamento della Malattia Diverticolare nella Medicina Generale Italiana.

La malattia diverticolare (MD) prende il nome da alterazioni anatomiche localizzate a livello del colon e costituite da piccole formazioni a tasca, dette appunto diverticoli. Si parla di “pseudodiverticoli” nel caso di erniazioni attraverso lo strato muscolare degli strati più interni della parete colica. Questa tipologia si riscontra principalmente nella parete del colon sinistro.

continua a pag. 2



## RICERCA INTERNAZIONALE

### Triplice terapia inalatoria nei pazienti con BPCO: determinanti di prescrizione in Medicina Generale.

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), con una prevalenza stimata tra l'8 ed il 15%, risulta ad oggi una delle patologie croniche che maggiormente affligge la popolazione generale, soprattutto quella anziana. Tale patologia respiratoria si posiziona al quarto posto in termini di anni di vita spesi con disabilità e come causa di morte nei paesi industrializzati.

continua a pag. 8



## CONTATTI

### HEALTH SEARCH (SIMG)

Via del Sansovino, 179 50142 Firenze Italia  
Tel: +39 055 494900 Orario: Lunedì - Venerdì 9.00-18.00  
E-Mail: info@healthsearch.it Web: www.healthsearch.it

### IQVIA (Contact Center) Assistenza Tecnica

Numero Verde: 800.949.502  
Orario: Lunedì - Venerdì 8.30-19.30, Sabato 9.00-13.00  
E-Mail: medicithales@it.imshealth.com

# Epidemiologia e modalità di trattamento della Malattia Diverticolare nella Medicina Generale Italiana.

A cura del **Dott. Loris Pagano** con la collaborazione di **Ilaria M.P. Miano** e **Stefania Pipitone**

## Panorama

La malattia diverticolare (MD) prende il nome da alterazioni anatomiche localizzate a livello del colon e costituite da piccole formazioni a tasca, dette appunto diverticoli. Si parla di “pseudodiverticoli” nel caso di erniazioni attraverso lo strato muscolare degli strati più interni della parete colica. Questa tipologia si riscontra principalmente nella parete del colon sinistro. **Diversamente, nel caso in cui i diverticoli si presentino sulla parte destra del colon, questi prendono il nome di diverticoli “veri”, poiché caratterizzati dalla completa erniazione di tutti gli strati della parete colica.** Quest’ultima tipologia sembra essere tuttavia meno frequente nei paesi Occidentali, in quanto riscontrata principalmente nei soggetti di etnia asiatica.

Per quanto riguarda la classificazione della diverticolosi e della MD esiste un certo grado di eterogeneità tra le varie Linee Guida. Generalmente, **la MD sottende diverse entità patologiche che spaziano dalla diverticolosi alla diverticolite.**

**Si parla infatti di diverticolosi colica nel caso in cui ci sia evidenza di diverticoli, ma senza l’instaurarsi di ulteriori condizioni patologiche, rendendo la patologia sostanzialmente asintomatica.** Questa viene solitamente identificata accidentalmente e non necessita di follow-up o di trattamento.

**Nel caso in cui si osservi l’instaurarsi di un processo infiammatorio, si parla di “diverticolite”,** la quale si presenta come un processo acuto, ma che può anche cronicizzare. **Risulta la**

principale complicazione associata alla diverticolosi colica, sviluppandosi nel 10-25% dei pazienti.

Generalmente, si suddivide in una forma “complicata” ed in una “non complicata”. In quest’ultimo caso si parla di **MD sintomatica non complicata (in inglese SUDD, *Symptomatic uncomplicated diverticular disease*).** La SUDD è definita come una **diverticolosi cronica associata a dolore addominale e meteorismo senza la presenza tuttavia di sintomi acuti o colite.** Per tali ragioni, sembrerebbe esserci una sovrapposizione tra SUDD e la sindrome dell’intestino irritabile (IBS) a causa di meccanismi fisiopatologici simili. **Diversamente, la forma di Diverticolite acuta è caratterizzata dalla presenza di dolore addominale anche di notevole severità nei quadranti addominali inferiori, associato a febbre, leucocitosi ed alterazioni nell’alvo.** L’episodio acuto può anche ripetersi o complicarsi in seguito allo sviluppo di ascessi, perforazioni o peritonite.

**Un’ultima forma di MD è la SCAD (*Segmental Colitis Associated with Diverticula*), la quale tuttavia viene definita come una forma a sé stante.**

Presenta infatti un quadro infiammatorio peculiare della mucosa sigmoidea nei tratti intervallari ai diverticoli, che non coinvolge mai l’ostio diverticolare e che è assente nel colon destro. Si presenta solitamente con sanguinamento rettale ed in certi casi diarrea e / o dolore addominale.

**I trattamenti per la MD si basano principalmente sulla riduzione della sintomatologia e nella prevenzione delle recidive. Numerose Linee Guida hanno tentato di delineare il miglior**

approccio terapeutico, ma ad oggi permane una notevole eterogeneità nelle raccomandazioni.

In generale, il trattamento sintomatologico così come la prevenzione di complicanze e recidive si basa sull’utilizzo di un regime dietetico a base di fibre, di probiotici, di antibiotici, in particolare rifaximina e mesalazina. L’introduzione di fibre pare avere benefici nella prevenzione delle forme asintomatiche di diverticolosi, ma non sembra essere associata a notevoli effetti benefici nei riguardi della sintomatologia associata alla SUDD. L’uso di antibiotici, in particolare di rifaximina, associata anche all’uso di fibre, risulta essere efficace nella riduzione della sintomatologia associata alla MD asintomatica, non solo grazie all’azione antibatterica ma anche grazie all’effetto modulatore sulla microflora intestinale. Il farmaco mostra una certa efficacia anche nella prevenzione della diverticolite, ma con un vantaggio terapeutico limitato.

Per quanto concerne l’uso di probiotici nel ridurre la sintomatologia dolorosa questo è giustificato dalla azione benefica a livello della microflora intestinale. Infine, la mesalazine, grazie al ruolo anti-infiammatorio mediato da tale molecola, sembra essere efficace nel ridurre i sintomi della malattia ma non nel prevenire la malattia acuta.

**Diversamente, nel caso della diverticolite acuta, per molti anni il trattamento di elezione si è basato sul trattamento antibiotico. Tuttavia, questo è stato rivalutato in seguito all’ipotesi di una eziopatogenesi infiammatoria.** Per tale ragione, l’utilizzo di antibiotici non dovrebbe essere



sistematico ma basato su una valutazione caso per caso.

**La MD e le complicanze associate continuano ad avere un forte impatto sui sistemi sanitari di tutto il mondo, oltre ad essere estremamente comuni nel mondo occidentale.**

Nel 2012 è stato stimato che la diverticolite aveva determinato 216.560 ricoveri ospedalieri per un costo complessivo di 2,2 miliardi di dollari. **In Italia si stima che ogni anno i pazienti con un episodio acuto di MD generino un costo di 63,5 milioni di euro.**

**La prevalenza della diverticolosi colica nella popolazione generale varia tra il 5 ed il 40%**, con un progressivo incremento all'aumentare dell'età. Come detto in precedenza, nonostante tale patologia sia molto comune solo una ridotta quota di pazienti svilupperà successivamente diverticolite. Tuttavia, a seguito di un primo episodio di diverticolite acuta, il rischio di una recidiva dopo 5 anni è pari al 20%. **Tutto ciò è alla base del cambiamento epidemiologico di questa patologia determinando un aumento nell'incidenza di circa il 50% nel corso degli anni (1990 - 1999; 2000 - 2007); soprattutto nei pazienti più giovani.**

Considerando che **il Medico di Medicina**

**Generale (MMG) è fortemente coinvolto nella prevenzione e nella presa in carico di questa condizione clinica, emerge l'importanza di poter caratterizzare, all'interno del setting delle cure primarie, l'epidemiologia della MD, così come i trattamenti farmacologici prescritti per tale patologia.**

**Per tali ragioni, il presente studio si è posto l'obiettivo di valutare la prevalenza della MD degli ultimi dieci anni, così come la prevalenza d'uso dei trattamenti farmacologici prescritti per tale patologia all'interno del setting della Medicina Generale Italiana, impiegando i dati contenuti nel database Health Search (HS) generati dagli stessi MMG.**

#### Costruzione degli indicatori

A partire dalla popolazione attiva all'inizio del periodo di studio (dal 1 gennaio 2007 al 31 dicembre 2017) ed in carico in carico agli 800 MMG del network HS, validati per la qualità del dato registrato, sono stati calcolati i seguenti indicatori.

**Prevalenza lifetime (%) di Malattia Diverticolare, calcolata nel modo seguente:**

- **numeratore:** numero di pazienti con una diagnosi di Malattia Diverticolare

(ICD9 CM: 562.1\*) nell'anno di riferimento.

- **denominatore:** numero di pazienti presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, attiva al 31 dicembre di ogni anno di studio (2007 - 2017).

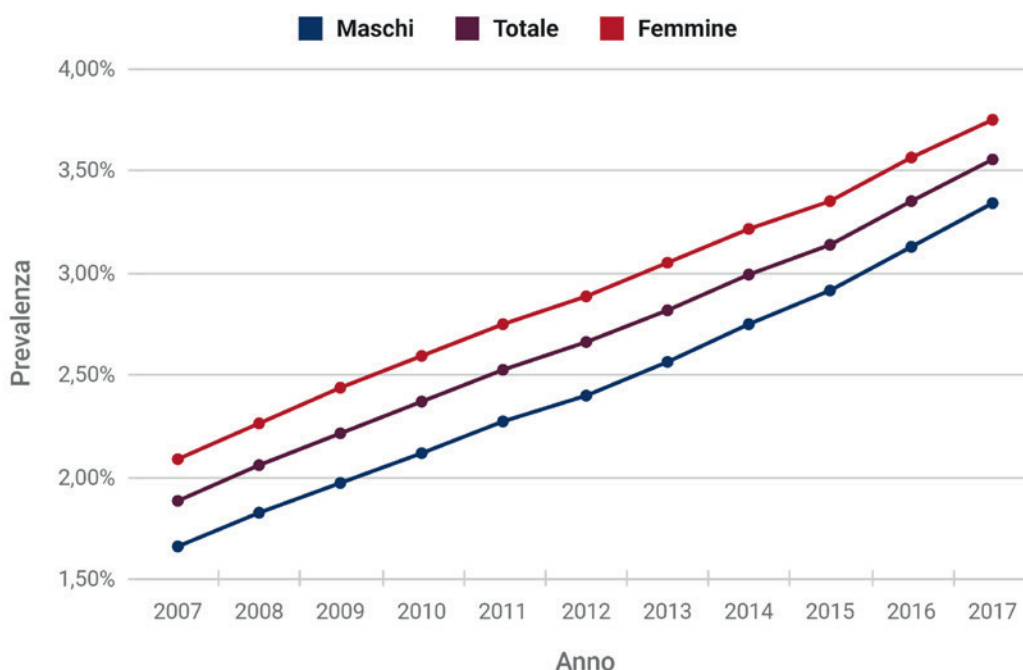
**Prevalenza d'uso (%) di farmaci prescritti per Malattia Diverticolare, calcolata nel modo seguente:**

- **numeratore:** numero di pazienti che hanno ricevuto, nel corso dell'anno di osservazione, almeno una prescrizione di farmaco (suddivise per specifica tipologia) associata ad una diagnosi di Malattia Diverticolare (ICD9 CM: 562.1\*) nell'anno di riferimento.
- **denominatore:** numero di pazienti con una diagnosi di Malattia Diverticolare (ICD9 CM: 562.1\*) nell'anno.

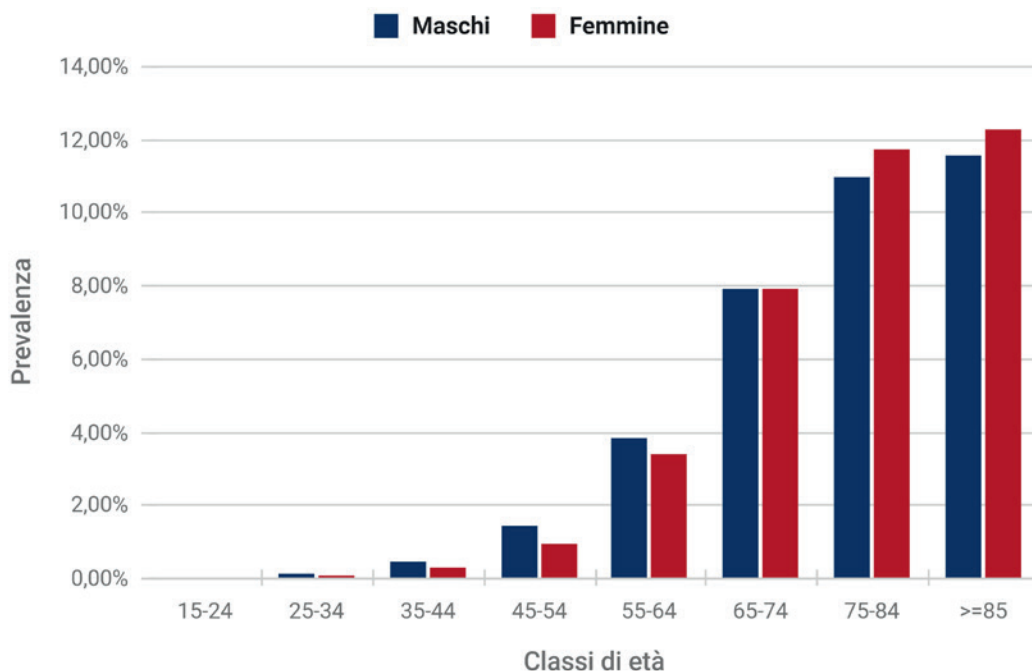
Tutte le analisi sono state stratificate per sesso, fascia d'età e Regione di residenza.

#### Risultati dell'analisi

A partire dalla popolazione di assistiti degli 800 MMG ricercatori HS attivi al 31/12/2017 **sono stati identificati 36.276 pazienti con una diagnosi di MD, per una prevalenza pari al 3,55%. La malattia ha mostrato un trend di crescita costante negli ultimi 10 anni;**



**Figura 1.** Prevalenza lifetime (%) di Malattia Diverticolare nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso. Anni 2007 - 2017.



**Figura 2.** Prevalenza lifetime (%) di Malattia Diverticolare nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso e classi d'età. Anno 2017.

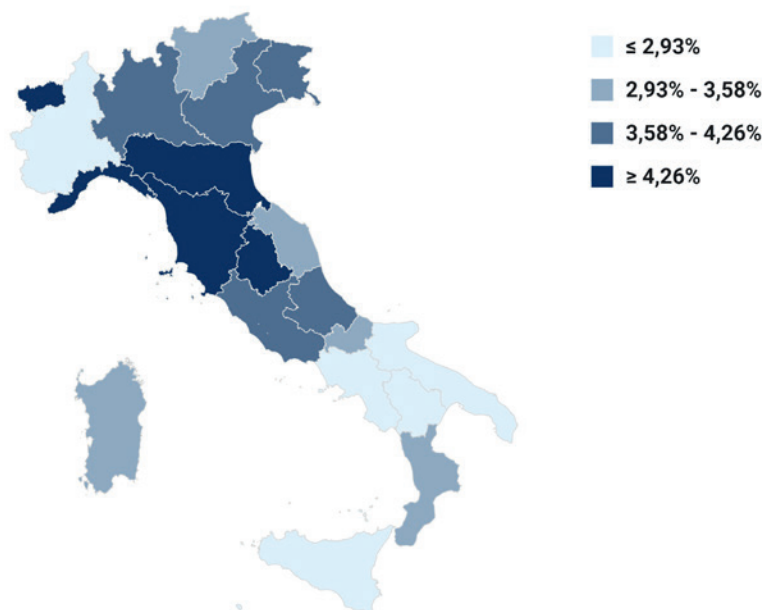
passando dal 1,88% nel 2007 al 3,55% nel 2017 (Figura 1).

La prevalenza è risultata superiore nelle donne rispetto agli uomini (3,75% F vs. 3,33% M). Considerando le diverse fasce d'età, in entrambi i sessi, si è osservato un progressivo incremento nella prevalenza di MD all'aumentare dell'età, fino a raggiungere il picco negli ultra ottantacinquenni (12,23% F vs. 11,57% M) (Figura 2).

L'analisi della prevalenza di MD a livello regionale ha evidenziato una localizzazione della patologia principalmente nelle regioni del Centro-Nord. In particolare, la regione che ha mostrato la prevalenza più alta è risultata l'Emilia Romagna (5,40%), seguita dalla Val d'Aosta (5,20%), Liguria (4,92%), Toscana (4,42%) e Umbria (4,27%) (Figura 3).

Per quanto riguarda l'utilizzo delle terapie farmacologiche prescritte dal MMG

per il trattamento della MD, nel 2017 l'antibiotico Rifaximina è risultato il farmaco con la prevalenza d'uso più elevata tra i pazienti affetti da tale patologia (30,16%), seguita dalla classe degli amminosalicilati e analoghi (mesalazina e sulfasalazina) (6,59%). Un uso molto più limitato è emerso per i probiotici (1,43%), seguiti dagli antipropulsivi (0,64%) ed infine dalla diosmectite (0,44%).



**Figura 3.** Prevalenza lifetime (%) di Malattia Diverticolare nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso e classi d'età. Anno 2017.

**Tabella 1.**

Prevalenza d'uso (%) di farmaci nei pazienti con Malattia Diverticolare in carico agli 800 medici HS. Anni 2007 - 2017.

Anno	A07AA11 - Rifaximina	A07BC05 - Diosmectite	A07DA - Antipropulsivi	A07EC - Acido aminosalicilico ed analoghi	A07FA - Microorganismi antidiarroici
2017	30,16 %	0,44 %	0,64 %	6,59 %	1,43 %
2016	30,80 %	0,45 %	0,66 %	6,73 %	1,63 %
2015	32,48 %	0,53 %	0,64 %	6,46 %	1,56 %
2014	33,92 %	0,46 %	0,71 %	6,56 %	1,60 %
2013	34,25 %	0,43 %	0,71 %	6,36 %	1,58 %
2012	34,51 %	0,38 %	0,75 %	6,35 %	1,67 %
2011	35,05 %	0,46 %	0,87 %	6,58 %	1,77 %
2010	35,75 %	0,43 %	1,07 %	6,39 %	2,42 %
2009	36,04 %	0,47 %	1,04 %	6,00 %	2,49 %
2008	36,00 %	0,62 %	1,20 %	5,69 %	2,82 %
2007	36,01 %	0,57 %	1,19 %	4,94 %	2,74 %

Dal 2007 al 2017 si è osservato un progressivo calo nelle prescrizioni di tali farmaci/classi, ad esclusione della classe di amminosalicilati, aumentata dal 4,94% al 6,59% (Tabella 1).

Focalizzandosi sull'uso della Rifaximina nei due sessi ed all'interno delle diverse classi d'età, **le donne sono risultate le maggiori utilizzatrici di tale antibiotico, con un aumento nella prevalenza d'uso all'aumentare dell'età.** Il picco nell'uso

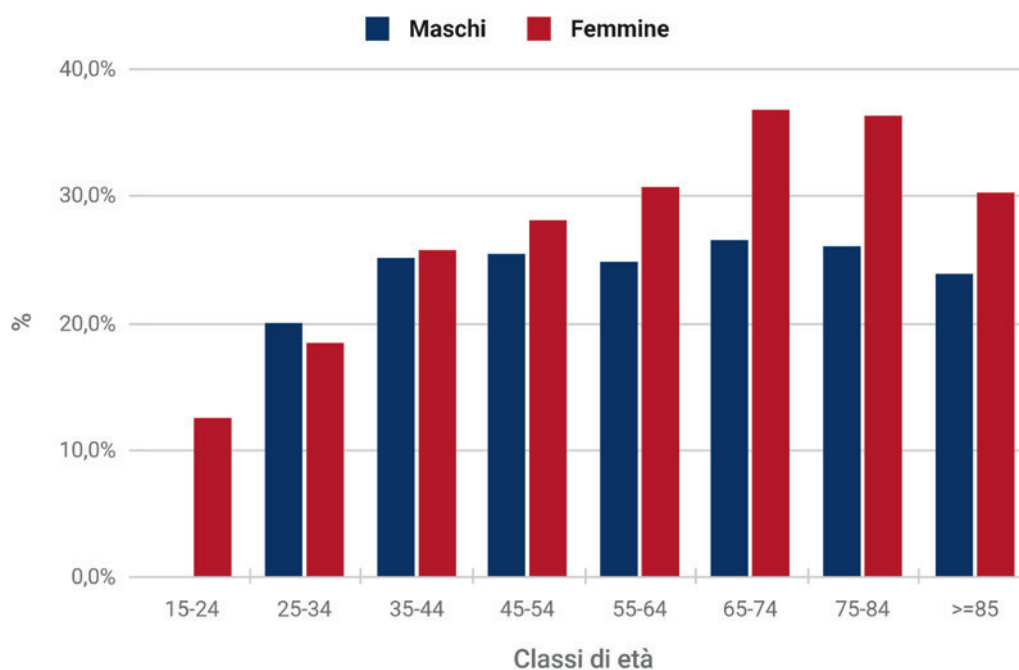
di rifaximina per entrambi i sessi è stato riscontrato tra i 65 ed i 74 anni (36,7% F vs. 26,4% M) (Figura 4).

Valutando la prevalenza d'uso di rifaximina per il trattamento della MD nelle diverse regione italiane, la Campania è risultata la regione con la stima più elevata (41,2%), seguita da Sardegna (39,8%), Puglia (39,5%), e Lazio (36,4%). Diversamente, Val d'Aosta (12,1%), Friuli-Venezia Giulia (15,4%) e Trentino-Alto Adige (18,6%)

sono risultate le regioni con le prevalenze d'uso più basse (Figura 5).

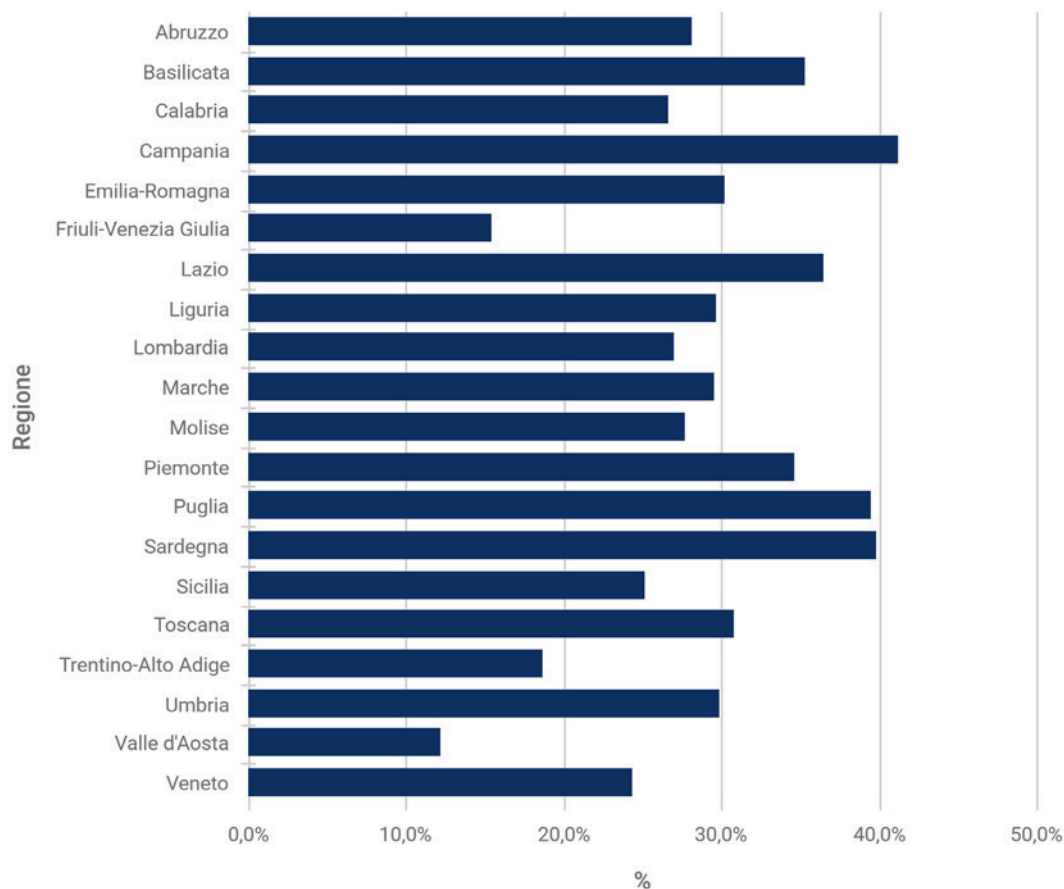
#### Il parere del medico di medicina generale

La malattia diverticolare è un'affezione di notevole interesse in campo gastroenterologico; a causa della sua incidenza nella popolazione dei Paesi occidentali industrializzati si può considerare una malattia del



**Figura 4.**

Prevalenza d'uso (%) di Rifaximina nei pazienti con Malattia Diverticolare del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso e classi d'età. Anno 2017.

**Figura 5.**

Prevalenza d'uso (%) di Rifaximina nei pazienti con Malattia Diverticolare del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per regione. Anno 2017.

benessere in cui di fatto risulta essere una delle patologie gastrointestinali più frequenti: naturalmente questa diffusione epidemiologica comporta che la gestione della patologia si rifletta in modo importante anche sull'economia nazionale, in cui si stima che la spesa nazionale relativa si collochi al 5° posto nella classifica dei costi sociosanitari. **Il MMG spesso è colui che con molta più probabilità lo seguirà nel tempo. Per queste motivazioni così come per la complessità nella gestione quotidiana della MD è importante che si instauri da subito un corretto e specifico approccio alla patologia in riferimento al quadro clinico generale del paziente in questione.** Un corretto inquadramento diagnostico deriva dall'integrazione imprescindibile dei dati clinico-anamnestici, dei dati di laboratorio e infine dei dati strumentali, ossia forniti dalle indagini radiologiche e dall'endoscopia; sebbene il trattamento della MD sia

significativamente migliorato nel corso degli ultimi anni molti aspetti rimangono da chiarire. Diverse società mediche in vari paesi del mondo hanno tentato di proporre dei trattamenti standard, ma a causa del numero ancora ristretto di studi che hanno come argomento la gestione terapeutica della patologia, le raccomandazioni non sono ancora omogenee: **a tutt'oggi non sono ancora disponibili linee guida internazionali basate su evidenze scientifiche.** Le nuove proposte di trattamento riguardano regimi dietetici e modifiche degli stili di vita che andrebbero a coadiuvare le terapie mediche (Rifaximina, Probiotici, Mesalazina). Nello specifico, ad esempio riguardo la componente nutrizionale, il corretto apporto di fibre nella dieta potrebbe favorire un equilibrato sviluppo della flora batterica intestinale tale da evitare la micro infiammazione di parete, molto probabilmente responsabile dei sintomi, e la contaminazione del

diverticolo con sviluppo di fenomeni infettivi/infiammatori responsabili dell'induzione del processo che porta alla diverticolite.

A riprova di tutto ciò, **ben considerato il limitato effetto degli antibiotici, è sempre più preferibile definire la diverticolite acuta come una condizione infiammatoria piuttosto che infettiva.** Il fatto che l'approccio terapeutico di noi medici risulti molto spesso distante dalle evidenze scientifiche internazionali pensiamo sia correlato, come accennato precedentemente, ad una difficoltà di fondo nella stipulazione di linee approvate in maniera universale; la scarsità di studi che indagano l'efficacia dei farmaci nei diversi quadri clinici della MD provoca quindi una inevitabile pluralità di trattamenti empirici e paziente-correlati troppo variabile e troppo poco consolidabile. **Ciò che noi consigliamo è, innanzitutto, stanziare maggiori fondi per incrementare il numero di studi**

scientifici sull'argomento: è cruciale ottenere in letteratura un quantitativo maggiore di dati adoperabili riguardo la corretta gestione terapeutica della patologia.

Riteniamo ugualmente fondamentale diffondere una maggiore informazione e formazione dei MMG in Italia sia ovviamente riguardo la MD sia più in generale su una conoscenza veramente consapevole delle basi della nutrizione umana, in quanto il corretto inquadramento anatomo-clinico del paziente correlato all'inquadramento delle sue abitudini alimentari è il *primum movens* verso la scelta di una terapia adeguata. Tutto ciò andrebbe ad attuare un approccio terapeutico valido a tutto tondo poiché l'unione della terapia farmacologica basata sulle evidenze scientifiche applicata alla corretta gestione quotidiana nutrizionale del paziente affetto da MD porterebbe ad una vittoria anche in termini di rapporto costo/efficacia, volgendo in questo modo attenzione, inevitabilmente, anche alle esigenze dei costi sanitari nazionali.

#### Per approfondire...

- Strate LL, Modi R, Cohen E, Spiegel BM. **Diverticular disease as a chronic illness: evolving epidemiologic and clinical insights.** Am J Gastroenterol 2012; 107: 1486–93
- Walker MM, Harris AK. **Pathogenesis of diverticulosis and diverticular disease.** Minerva Gastroenterol Dietol. 2017 Jun;63(2):99-109
- Cuomo R, Barbara G, Pace F, et al. **Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease.** United European Gastroenterol J 2014;2:413-42.
- Strate LL, Morris AM. **Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Diverticulitis.** Gastroenterology. 2019 Apr;156(5):1282-1298.e1.

# Triplice terapia inalatoria nei pazienti con BPCO: determinanti di prescrizione in Medicina Generale.

Davide L. Vetrano, Alberto Zucchelli, Elisa Bianchini, Claudio Cricelli, Alessio Piraino, Marco Zibellini, Alberto Ricci, Graziano Onder, Francesco Lapi.

Tratto da: *Respiratory Medicine*

Sito web: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(19\)30181-7/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(19)30181-7/fulltext)

## Il contesto

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), con una prevalenza stimata tra l'8 ed il 15%, risulta ad oggi una delle patologie croniche che maggiormente affligge la popolazione generale, soprattutto quella anziana.

Tale patologia respiratoria si posiziona al quarto posto in termini di anni di vita spesi con disabilità e come causa di morte nei paesi industrializzati. Fortunatamente, il trattamento farmacologico di tali disturbi ha mostrato un notevole passo avanti negli ultimi anni. In particolare, numerosi studi clinici hanno messo in evidenza come il trattamento con corticosteroidi inalatori (ICS), agonisti beta a lunga durata d'azione (LABA) e antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (LABA) in associazione garantisca una maggiore efficacia in termini di numero di esacerbazioni, soprattutto nei soggetti con severe ostruzioni. Le stesse Linee Guida GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) nel 2007 suggerivano l'utilizzo di ICS oltre ad una terapia inalatoria con broncodilatatori. Tuttavia, giudicavano deboli le raccomandazioni in merito ai criteri da utilizzare per intensificare l'uso della triplice terapia inalatoria.

Ad oggi, nonostante le chiare indicazioni in merito all'utilizzo di tali terapie, i dati della reale pratica clinica mostrano evidenze contrastanti, suggerendo difatti sia una carenza che una eccessiva prescrizione di farmaci per il trattamento della BPCO, soprattutto per quanto riguarda la

## terapia inalatoria triplice.

Una inadeguata prescrizione di farmaci per il trattamento della BPCO può influenzarne sia il profilo di efficacia che di sicurezza, per non parlare dell'effetto sull'aderenza terapeutica derivante da uno scarso beneficio della terapia percepito dal paziente.

Per tali ragioni, studiare e identificare le ragioni per le quali vengono prescritti tali farmaci nella reale pratica clinica, come la triplice terapia inalatoria, potrebbe portare dei miglioramenti sia in termini di gestione della patologia che di aderenza terapeutica, così da giungere anche a dei miglioramenti nella qualità della prescrizione.

Un recente studio, condotto proprio sui dati della Medicina Generale, aveva evidenziato quella che era l'incidenza d'uso della triplice terapia inalatoria nei pazienti con una nuova diagnosi di BPCO (6%). Inoltre, aveva evidenziato quelli che erano i determinanti nell'uso di tale terapia, in particolare l'età, il sesso ed alcune condizioni cliniche. Tuttavia, alcuni importanti fattori non erano stati presi in considerazione; come l'abitudine al fumo, lo stadio della BPCO così come il numero e l'entità delle esacerbazioni.

## Lo studio

Per le motivazioni appena descritte, la SIMG, in collaborazione con l'Università Cattolica di Roma e l'Università di Brescia, ha condotto uno studio volto a studiare l'insorgenza della BPCO, così come mettere in evidenza i possibili fattori determinanti la prescrizione

## della triplice terapia inalatoria.

Analizzando il database Health Search (HS), nel periodo compreso tra il 2002 e 2014, sono stati identificati 17589 pazienti con BPCO e con una prescrizione di LAMA, LABA o ICS. Tra questi, 3693 erano stati successivamente trattati con una triplice terapia inalatoria durante il periodo di osservazione. In particolare, 3301 pazienti (89.4%) erano stati trattati con una associazione fissa LABA/ICS e LAMA; mentre i restanti 392 (10.6%) presentavano una triplice terapia estemporanea con LABA, LAMA e ICS.

I pazienti che presentavano un LAMA come primo trattamento per la BPCO impiegavano 4,2 anni prima di passare alla terapia triplice. Diversamente, quelli in trattamento iniziale con LABA o ICS passavano alla triplice rispettivamente dopo 2,3 e 4,2 anni. Infine, i pazienti con la combinazione fissa LABA/ICS risultavano in trattamento per 3,7 anni prima di passare alla triplice inalatoria.

Analizzando quelli che erano i potenziali determinanti di trattamento con una terapia triplice inalatoria, emergeva come i pazienti di sesso femminile risultassero inversamente associati a passare a tale terapia, rispetto ai maschi.

Questa differenza di genere, anche se molto dibattuta, può essere spiegata da una diversa percezione da parte del medico della prevalenza, così come dei sintomi e della mortalità associata alla BPCO nei due sessi.

Lo studio metteva in luce come la probabilità di passare a una terapia triplice inalatoria aumentava in relazione all'aumento dell'età. Tuttavia, tale associazione si riduceva nei pazienti più anziani ( $\geq 80$  anni). Questo può derivare dall'approccio più conservativo e cautelativo che intraprende il medico nei confronti di un paziente più complesso e fragile, e quindi maggiormente soggetto a possibili eventi avversi derivanti da un alto numero di farmaci usati.

**Altri fattori che risultavano essere associati alla prescrizione della triplice terapia inalatoria erano l'abitudine al fumo, una maggiore gravità della BPCO (stadiazione con le linee guida GOLD), così come la presenza di esacerbazioni della malattia (modeste e severe).** In tal senso, già nel 2007 le linee guida GOLD raccomandavano l'aggiunta di ICS alla terapia con broncodilatatori nei pazienti più gravi ( $FEV1 < 50\%$ ) e con frequenti esacerbazioni.

Tuttavia, per quanto concerne la stadiazione dei pazienti con BPCO, solo per il 10% di questi è stato possibile valutarla a causa del ridotto utilizzo del test spirometrico.

È anche possibile che tali dati fossero disponibili per i medici, ma non venissero poi registrati in cartella. Entrambe le condizioni potrebbero comunque avere un impatto negativo sulla diagnosi, sulla terapia e sul follow-up della BPCO.

**Focalizzandosi sulle comorbidità, la presenza di scompenso cardiaco risultava come fattore determinante il passaggio ad una terapia triplice, mettendo in luce la relazione tra questa condizione e la BPCO.** In particolare, tali risultati possono essere spiegati dalla complessità nel differenziare una diagnosi di dispnea nei pazienti affetti da entrambi le patologie, così come dall'azione esercitata da entrambi le patologie nell'esacerbazione dei rispettivi sintomi.

Tuttavia, numerose altre patologie prese in considerazione, come il diabete, emiplegia/paraplegia, patologie renali, carcinoma metastatico e demenza non mostravano questo

tipo di associazione.

Provando a valutare se e come la prima terapia prescritta per la BPCO influenzasse il successivo trattamento con una terapia triplice, lo studio ha evidenziato come i pazienti in trattamento con LAMA e LABA/ICS fossero maggiormente associati a passare alla terapia inalatoria triplice rispetto ai pazienti in trattamento con LABA.

Questi risultati, ottenuti anche in altri studi condotti su setting similari, possono essere spiegati in parte da un diverso grado di severità della patologia nei pazienti trattati inizialmente con LABA rispetto agli altri farmaci.

**Associazione opposta emergeva invece per i pazienti in trattamento con solo ICS.**

È interessante sottolineare come quest'ultimo risultato sia in relazione all'elevato utilizzo di ICS come prima terapia prescritta per il trattamento della BPCO; difatti, circa il 43% dei pazienti erano trattati in prima battuta con uno steroide inalatorio. Nonostante numerosi studi mettano in luce il maggior utilizzo di steroidi inalatori rispetto ai broncodilatatori, l'utilizzo di ICS in monoterapia non è raccomandato per il trattamento della BPCO, in quanto si associa ad un maggior rischio di eventi avversi (es. polmoniti), ed un mancato effetto a lungo termine nella riduzione del FEV1. Il possibile effetto protettivo dell'ICS inalatorio che emerge dallo studio può essere spiegato innanzitutto da un effetto positivo che il trattamento ha sul rischio di esacerbazioni. Tuttavia, l'associazione osservata sembra essere principalmente dovuta ad un certo grado di diagnosi di BPCO errate. Questo comporta, di conseguenza, un diverso aggravamento in tali pazienti rispetto a quelli con BPCO ad uno stadio avanzato e quindi più gravi.

**I risultati dello studio sono stati comunque confermati attraverso una successiva analisi che includeva anche i pazienti in trattamento con farmaci inalatori per la BPCO nel periodo precedente a quello di studio**

(utilizzatori prevalenti).

In conclusione, lo studio suggerisce che le raccomandazioni delle Linee Guida GOLD riguardanti il trattamento con la triplice terapia inalatoria sono in linea con quanto emerge dalla pratica clinica del Medico di Medicina Generale (MMG). Tuttavia, l'elevato utilizzo di ICS inalatori in prima battuta potrebbe suggerire una scarsa consapevolezza della gestione clinica della BPCO nelle sue fasi iniziali.

### **Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica**

Lo studio ha messo in luce la rilevanza scientifica del database Health Search, il quale viene frequentemente utilizzato per condurre analisi real world di grande impatto come quello appena descritto. Solo grazie alla peculiarità di questa fonte di dati è possibile condurre analisi sulle reali abitudini prescrittive dei medici, così da mostrare la qualità di un determinato processo di cura. Difatti, solo attraverso dati clinici oggettivi (spese sanitarie effettive, diagnosi delle malattie croniche, risultati dei test, prescrizioni di farmaci, test diagnostici ambulatoriali, visite specialistiche e ricoveri ospedalieri) e di buona qualità raccolti per un ampio campione della popolazione, è possibile definire e inquadrare il comportamento prescrittivo nei riguardi di una patologia così complessa.

**Inoltre, l'utilizzo di un database come HS permette di valutare la gestione e l'evoluzione di una patologia, oltre ad evidenziare quelli che sono i fattori determinanti tali prescrizioni così da rendere il clinico sempre più in grado di personalizzare la scelta terapeutica sulla base delle caratteristiche del paziente.**

In conclusione, questo studio conferma l'utilità e l'unicità del database Health Search, quale strumento di estremo interesse sia per la ricerca internazionale, ma anche per il miglioramento della pratica clinica del MMG.

## Collaborazioni e Progetti Internazionali



### **EMIF - Platform** (European Medical Information Framework) [www.emif.eu](http://www.emif.eu)

La raccolta di informazioni cliniche informatizzate ha conosciuto un forte aumento negli ultimi anni e svariati centri europei hanno creato banche dati contenenti informazioni genetiche e biologiche dei singoli pazienti. Il progetto EMIF (European Medical Information Framework) si pone l'obiettivo di armonizzare informazioni differenti presenti sul territorio europeo, mediante una struttura integrata ed efficiente.



### **The EMA\_TENDER** (EU-ADR Alliance) [www.alert-project.org](http://www.alert-project.org)

Il progetto EMA\_TENDER (EU-ADR Alliance) nasce dal precedente progetto EU-ADR e ha lo scopo di studiare tre specifiche problematiche di sicurezza da farmaci: a) modalità e determinanti di impiego dei contraccettivi orali, b) monitoraggio dei rischi da pioglitazone e c) associazione tra bifosfonati e disturbi cardiovascolari. Il progetto impiega database clinici, tra cui Health Search IMS LPD, che coprono più di 45 milioni di pazienti provenienti da 5 paesi europei (Italia, Olanda, Regno Unito, Germania e Danimarca).



### **OCSE PSA** Early Diagnosis Project – PSA [www.oecd.org](http://www.oecd.org)

Il progetto OCSE si propone di valutare le modalità di impiego del test per i livelli del PSA (Prostate-Specific Antigen) nella diagnosi precoce del cancro della prostata. A tale fine il progetto utilizza database di Medicina Generale di diverse nazioni europee, tra cui Health Search IMS LPD per l'Italia. Lo studio consentirà di identificare le modalità di impiego del test PSA più efficienti nel diagnosticare in maniera precoce il cancro della prostata.



### **Safeguard** Safety Evaluation of Adverse Reactions in Diabetes [www.safeguard-diabetes.org](http://www.safeguard-diabetes.org)

Il progetto SAFEGUARD ha l'obiettivo di valutare e quantificare i rischi cardiovascolari, cerebrovascolari e pancreatici dei farmaci antidiabetici. Il progetto, oltre all'analisi delle segnalazioni spontanee e alla conduzione di studi sull'uomo, prevede l'impiego di database contenenti informazioni cliniche e terapeutiche di più di 1,7 milioni di pazienti in USA e in Europa, tra cui quelli inclusi in Health Search IMS LPD. Tale progetto consentirà di migliorare le conoscenze sulla sicurezza dei farmaci antidiabetici.

## Collaborazioni e Progetti Nazionali



### **CEIS** Tor Vergata [www.ceistorvergata.it](http://www.ceistorvergata.it)

Il CEIS Tor Vergata è un centro di ricerca economica istituito presso l'Università di Roma Tor Vergata riconosciuto a livello internazionale. Il CEIS è impegnato a produrre e diffondere ricerca di eccellenza e analisi per la promozione dello sviluppo economico sostenibile, e per ampliare e migliorare le opzioni disponibili per politiche pubbliche a livello nazionale e internazionale.



### **Istituto Superiore di Sanità** [www.iss.it](http://www.iss.it)

La collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità ha l'obiettivo di esaminare la natura e l'incidenza delle malattie croniche nella popolazione italiana, in particolare per ciò che concerne le malattie metaboliche (diabete, sovrappeso, obesità) e l'impatto delle malattie cardiovascolari (stroke, infarto e scompenso cardiaco).



### **ISTAT** [www.istat.it](http://www.istat.it)

La collaborazione con l'ISTAT prevede lo scambio di informazioni e competenze che consentano significativi avanzamenti nell'analisi e nella comprensione dell'utilizzo dei servizi e dei costi in ambito sanitario e dello stato di salute della popolazione in Italia.



### **Osservatorio Nazionale sulla Salute delle Regioni Italiane** [www.osservasalute.it](http://www.osservasalute.it)

L'Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane ha lo scopo di monitorare, secondo criteri di scientificità, l'impatto dei determinanti organizzativi e gestionali su cui si fondano attualmente i Sistemi Sanitari Regionali e trasferire i risultati della ricerca ai responsabili regionali, aziendali e alla comunità scientifica nazionale ed internazionale.



**Health Search Dashboard** è un innovativo strumento di reportistica e analisi epidemiologica basato sul Database Health Search.

La piattaforma offre l'accesso a cruscotti progettati per semplificare il processo esplorativo e abilitare la valutazione multi-dimensionale dei dati. Grazie a numerose funzionalità grafiche interattive (mappe, tabelle, grafici) è possibile analizzare le differenze territoriali, di genere ed età con analisi puntuali e di trend temporale.



# Health Search Dashboard

L'accesso è riservato esclusivamente ai Ricercatori Health Search attraverso il sito:

[www.healthsearch.it/dashboard](http://www.healthsearch.it/dashboard)



## Comunicazioni



Il Team di Ricerca SIMG-Health Search partecipa attivamente allo sviluppo del software MilleGPG. A voi ricercatori Health Search, Millennium ha dedicato un listino speciale ed esclusivo di tale programma, offrendo licenza gratuita e canone ad un costo ridotto del 50% al fine di premiare lo sforzo che quotidianamente fate per consentire lo sviluppo della nostra rete di ricerca.

Per ulteriori informazioni vi invitiamo a contattare l'ufficio commerciale Millennium al numero verde:  
**800 949 502**



Listino riservato esclusivamente ai Ricercatori Health Search SIMG

Licenza d'uso MilleGPG: ~~€ 200,00+IVA~~

**GRATUITO**

Canone annuo: ~~€ 200,00+IVA~~

**€ 100+IVA**

Le condizioni economiche sopra indicate sono riservate esclusivamente ai Ricercatori Health Search/IQVIA HEALTH LPD che sottoscriveranno personalmente il "contratto di cessione in licenza d'uso del prodotto software MilleGPG e prestazioni dei servizi connessi"

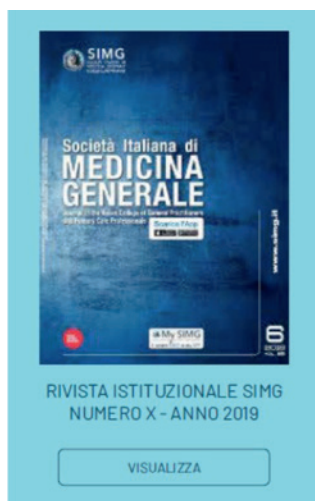


# Come cambia la RIVISTA

## Il Progetto



## La Rivista 4.0



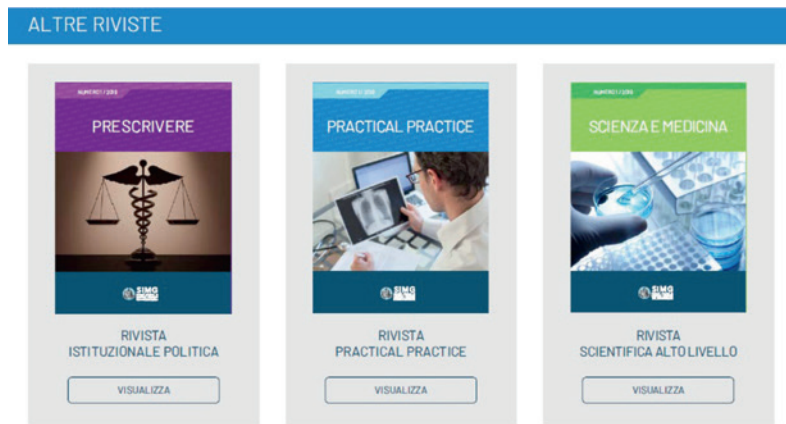
## Le Aree Tematiche



## SIMG Learning Center



## Contenuti Online



## Area Congressuale





**SIMG**

SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE

**28-30 NOVEMBRE 2019**

**FORTEZZA DA BASSO  
FIRENZE**

**36°**

CONGRESSO  
NAZIONALE

**SIMG**

Società Italiana di  
Medicina Generale  
e delle Cure Primarie



**SIMG**

Lab

*Village*

SIMULATION ROOM

**PERCORRI  
LA VIA MIGLIORE!**

GUIDA SINTETICA PER IL PARTECIPANTE

Quest'anno  
il Congresso  
Nazionale SIMG  
propone una  
grossa novità per  
l'apprendimento  
didattico



**SIMG**  
SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE

# PERCORRI LA

Il 36° Congresso Nazionale SIMG e il SIMGLab Village ti offrono la possibilità di scegliere i percorsi più efficaci per soddisfare i tuoi bisogni formativi! Il programma congressuale è articolato in 53 sessioni separatamente accreditate; potrai costruire il tuo personale pacchetto formativo conoscendo i relativi crediti.



28-30 NOVEMBRE 2019

**SIMGLab**  
*Village*  
SIMULATION ROOM

**SIMGLab**  
*Village*  
SIMULATION ROOM

SIMGLab Village  
è nato per dare la  
possibilità ai Medici  
di Medicina Generale  
di fare pratica con  
sostanziosi strumenti  
di simulazione

# VIA MIGLIORE!

Il 36° Congresso Nazionale SIMG  
e il SIMGLab Village  
individuano i temi professionali  
più tipici e le problematiche  
di più frequente riscontro  
per la Medicina Generale,  
con l'obiettivo di fornire  
ai partecipanti gli  
strumenti, anche pratici,  
per poterle correttamente  
affrontare.



## Il Congresso Nazionale SIMG presenta 26 macro aree articolate in ben 53 sessioni

Per ogni singola sessione è prevista l'erogazione di crediti ecm

MMG E LE PROBLEMATICHE CARDIOVASCOLARI			
I nutraceutici ipocolesterolemizzanti: sì o no, quando, quali e come	S3	28/11/2019 11.00 - 12.00	0,3 crediti ecm
L'ipertrigliceridemia e il suo trattamento	S8	28/11/2019 12.00 - 13.00	0,3 crediti ecm
Gestione del paziente con scompenso cardiaco. La parola agli esperti	S10	28/11/2019 14.00 - 15.00	0,3 crediti ecm
Approccio all'arteriopatia periferica	S29	28/11/2019 17.30 - 19.00	0,6 crediti ecm
Prevenzione e gestione clinica	S46	29/11/2019 12.00 - 13.00	0,3 crediti ecm
MMG E LE PROBLEMATICHE METABOLICHE			
La sarcopenia: se la conosci la eviti	S23	28/11/2019 16.00 - 17.00	0,7 crediti ecm
Target metabolici e prescrizione/deprescrizione dei farmaci per il diabete tipo 2 nell'anziano	S26	28/11/2019 17.00 - 19.00	0,6 crediti ecm
Non solo metformina. Prescrivere i "nuovi" antidiabetici in medicina generale: le glifozine	S32	29/11/2019 09.00 - 11.00	0,6 crediti ecm
Quasi cento anni di terapia insulinica: è ora di sdoganarla anche in medicina generale	S41	29/11/2019 11.00 - 13.00	0,6 crediti ecm
Diabete e cuore: una storia a tre	S49	29/11/2019 14.00 - 15.30	0,6 crediti ecm
MMG E LE PROBLEMATICHE GASTROENTEROLOGICHE			
Il paziente con cirrosi epatica e le cure primarie	S6	28/11/2019 11.00 - 12.00	1 credito ecm
Il microbiota da integratore a farmaco?	S9	28/11/2019 12.00 - 13.00	1 credito ecm
Alimentazione e malattie digestive	S14	28/11/2019 14.00 - 15.00	0,7 crediti ecm
Il dolore addominale cronico: approccio clinico-diagnostico nelle cure primarie	S19	28/11/2019 15.00 - 16.00	0,7 crediti ecm

### MMG E LA PREVENZIONE

Prevenzione quaternaria nei cronici, fragili: la deprecrizione	S2	28/11/2019 11.00 - 13.00	0,6 crediti ecm
Progetto ABCD	S12	28/11/2019 14.00 - 16.00	0,6 crediti ecm
Notizia sorprendente: la remissione del diabete 2 è possibile? I tre pilastri	S31	28/11/2019 18.00 - 19.00	1 credito ecm
ENPAM e Fondosanità: due pilastri per un futuro sicuro. La previdenza complementare: opportunità o necessità?	S52	29/11/2019 14.00 - 15.00	1 credito ecm

### MMG E LA CRONICITÀ

Alla ricerca del "minimo comune multiplo" nella gestione dei malati cronici in medicina generale: tra modelli esteri, regionali e... nuovo accordo collettivo nazionale	S11	28/11/2019 14.00 - 16.00	0,6 crediti ecm
Comorbilità, presa in carico del medico di medicina generale e nuove soluzioni	S21	28/11/2019 16.00 - 17.30	0,6 crediti ecm
La gestione del paziente fumatore	S39	29/11/2019 10.30 - 12.00	0,6 crediti ecm

### MMG E LA GESTIONE DEL DOLORE

Low back pain: la "Babele" della diagnosi	S1	28/11/2019 11.00 - 13.00	0,6 crediti ecm
Il nuovo mondo della infiammazione: nuove acquisizioni, nuove frontiere per il controllo delle malattie neurodegenerative e del dolore	S17	28/11/2019 15.00 - 17.00	0,6 crediti ecm
Talking about pain	S47	29/11/2019 14.00 - 15.30	0,6 crediti ecm

### MMG E LE PROBLEMATICHE INFETTIVOLOGICHE

Vaccinazioni ed antibioticoresistenza: due questioni emergenti per la sanità pubblica e le cure primarie	S4	28/11/2019 11.00 - 13.00	0,6 crediti ecm
Parliamo di infezioni respiratorie	S13	28/11/2019 14.00 - 15.00	0,3 crediti ecm
Antibiotico resistenza: quali strategie in medicina generale	S18	28/11/2019 15.00 - 16.00	0,3 crediti ecm

### MMG E LE CURE PALLIATIVE

I bisogni non clinici dei malati con limitata attesa di vita: defusing the confusion	S27	28/11/2019 17.00 - 19.00	0,6 crediti ecm
10 anni dalla legge 38: che cosa è stato realizzato, cosa resta da fare?	S40	29/11/2019 11.00 - 13.00	0,6 crediti ecm

### MMG E LE PROBLEMATICHE PNEUMOLOGICHE

OSAS: una patologia troppo spesso sottovalutata	S20	28/11/2019 16.00 - 17.00	0,7 crediti ecm
Le patologie ostruttive respiratorie	S51	29/11/2019 09.00 - 11.00	2 crediti ecm

## MMG E LE PROBLEMATICHE ANDROLOGICHE

L'infertilità di coppia nella società di oggi. Focus su quella maschile	S48	29/11/2019 14.00 - 15.30	0,6 crediti ecm
---	-----	-----------------------------	-----------------

## MMG E LE PROBLEMATICHE DERMATOLOGICHE-OSTEOMIOARTICOLARI

Psoriasi e artropatia psoriasica: le due facce della stessa medaglia	S5	28/11/2019 11.00 - 13.00	1,4 crediti ecm
--	----	-----------------------------	-----------------

## MMG E LE DIPENDENZE

Nuovi scenari delle dipendenze e comportamenti: il gambling	S30	28/11/2019 18.00 - 19.00	0,3 crediti ecm
---	-----	-----------------------------	-----------------

## MMG E LE PROBLEMATICHE ENDOCRINOLOGICHE

La tiroide a 360°: gestione dei principali problemi tiroidei (ipo/ipertiroidismo; noduli) in medicina generale	S22	28/11/2019 16.00 - 18.00	0,6 crediti ecm
--	-----	-----------------------------	-----------------

## MMG NELLE CURE DOMICILIARI

Le cure a domicilio come risposta ai bisogni del paziente e della famiglia	S28	28/11/2019 17.00 - 19.00	1,4 crediti ecm
--	-----	-----------------------------	-----------------

## MMG E LA FRAGILITÀ

Tutti ne parlano... nessuno fa niente!	S33	29/11/2019 09.00 - 11.00	0,6 crediti ecm
--	-----	-----------------------------	-----------------

## MMG E LE PROBLEMATICHE DEL SONNO

Insonnia: come curarla	S34	29/11/2019 09.00 - 10.30	0,6 crediti ecm
------------------------	-----	-----------------------------	-----------------

## MMG E LE PROBLEMATICHE NEUROLOGICHE

L'evoluzione clinica delle demenze: i disturbi neurocognitivi	S35	29/11/2019 09.00 - 11.00	0,6 crediti ecm
---	-----	-----------------------------	-----------------

## MMG E LE PROBLEMATICHE EMATOLOGICHE

L'anemia sideropenica: pratica clinica da rivedere e aggiornare	S36	29/11/2019 09.00 - 11.00	1,4 crediti ecm
---	-----	-----------------------------	-----------------

## MMG E LA PREVENZIONE DELLE FRATTURE

L'uso appropriato della vitamina D	S50	29/11/2019 14.00 - 15.30	0,6 crediti ecm
------------------------------------	-----	-----------------------------	-----------------

## MMG E LE PROBLEMATICHE PSICHIATRICHE

Gestione del paziente depresso in medicina generale: strumenti diagnostici e terapie	S42	29/11/2019 11.00 - 13.00	0,6 crediti ecm
--	-----	-----------------------------	-----------------

## MMG E LE PROBLEMATICHE UROLOGICHE

La gestione della nefrolitiasi in medicina generale	S43	29/11/2019 11.00 - 13.00	1,4 crediti ecm
---	-----	-----------------------------	-----------------



#### MMG E LE PROBLEMATICHE DEL BURNOUT

Alla ricerca della felicità perduta: scappare da stress da lavoro e burnout	S44	29/11/2019 11.00 - 13.00	2 crediti ecm
---	-----	-----------------------------	---------------

#### OFFICE TECHNOLOGY NELL'AMBULATORIO DEL MMG

La visita eointegrata	S24	28/11/2019 16.00 - 18.00	2 crediti ecm
-----------------------	-----	-----------------------------	---------------

#### PRESENTAZIONE DEI PROGETTI DI RICERCA SIMG

Sessione unica	S53	30/11/2019 09.00 - 13.30	1,2 crediti ecm
----------------	-----	-----------------------------	-----------------

E se di tuo particolare interesse partecipa alle sessioni professionalizzanti:

#### SESSIONE PRATICA SUI VACCINI

Sessione 1	S7	28/11/2019 ♦ 11.00 - 13.00	2 crediti ecm
Sessione 2	S16	28/11/2019 ♦ 14.00 - 16.00	2 crediti ecm
Sessione 3	S25	28/11/2019 ♦ 16.00 - 18.00	2 crediti ecm
Sessione 4	S38	29/11/2019 ♦ 09.00 - 11.00	2 crediti ecm
Sessione 5	S45	29/11/2019 ♦ 11.00 - 13.00	2 crediti ecm

#### SESSIONE PRATICA SULLA GESTIONE DEI SINTOMI VERTIGINOSO-POSTURALI

Sessione 1	S15	28/11/2019 ♦ 14.00 - 16.00	2 crediti ecm
Sessione 2	S37	29/11/2019 ♦ 09.00 - 11.00	2 crediti ecm

# Informazioni generali

## 36° Congresso Nazionale SIMG

**Presidente del Congresso:**

Claudio Cricelli

**Segretario Scientifico:**

Pierangelo Lora Aprile

**Segretario del Congresso:**

Mauro Ruggeri

**Coordinatore della Segreteria Scientifica:**

Gerardo Medea

**Segreteria Scientifica:**

Ovidio Brignoli, Pierangelo Lora Aprile,  
Gerardo Medea, Damiano Parretti,  
Alessandro Rossi

**Comitato Scientifico:**

Federico Barbarano, Stefano Celotto,  
Erik Lagolio, Alberto Magni,  
Alessandra Medolla, Roberta M.A. Minisola,  
Martina Musto, Annarita Saponara,  
Andrea Scalisi, Pietro Tasegian,  
Giuseppe Ventriglia

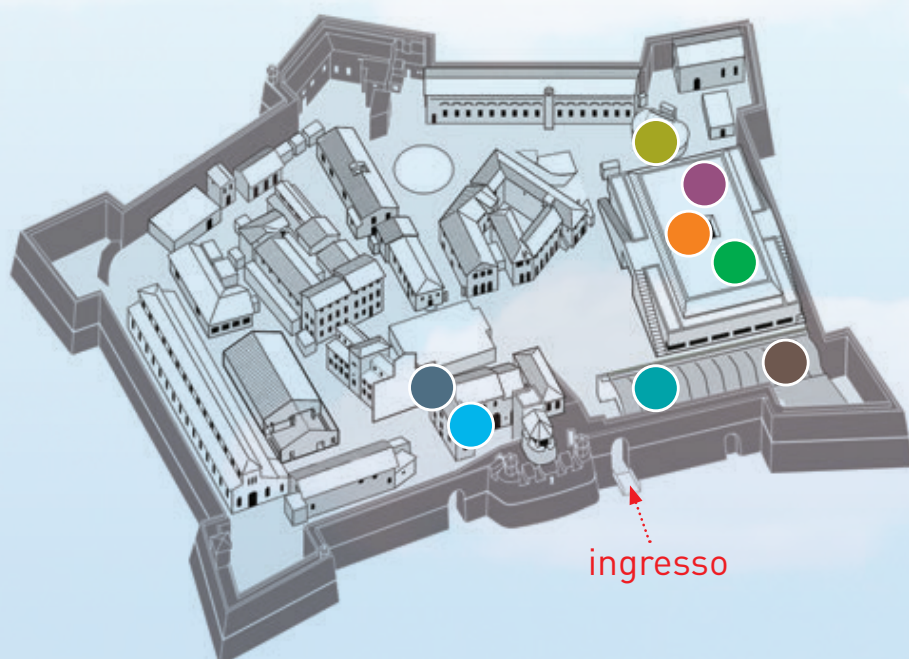
**Coordinatrice dell'Organizzazione:**

Lorenza Busco

**Comitato Organizzativo:**

Mirco Capacci, Francesca Cerretini,  
Alessandro Marturano, Benedetta Vannucci

## Mappa



SALA POLVERIERA

SALA SPADOLINI 1

SALA SPADOLINI 2

SALA SPADOLINI 3

SALA CAVANIGLIA

AUDITORIUM

SALA DELLA VOLTA

SALA DELLA SCHERMA

## APP ufficiale di SIMG "My Simg"

Per scaricare l'APP è sufficiente aprire App Store (utenti Apple) o Google Play (utenti Android), cercare la parola "**mysimg**" nel campo di ricerca e cliccare l'apposito tasto di installazione.

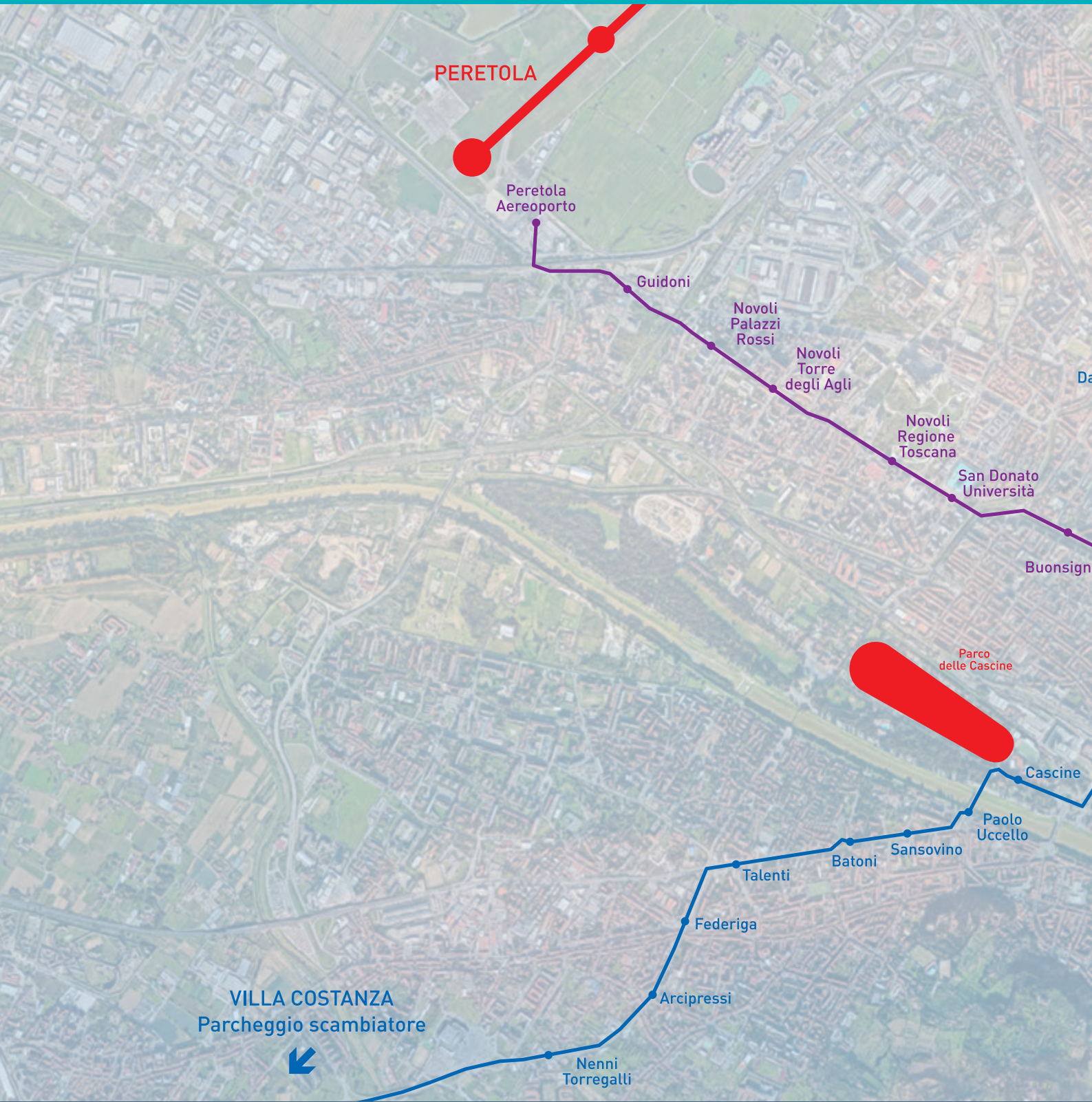
Una volta installata l'APP, aprirla e accedere inserendo le credenziali fornite in fase di registrazione a Socio SIMG.

### Tramite la APP sarà possibile:

- consultare il programma del Congresso in modalità interattiva
- visualizzare contenuti professionali esclusivi per i Soci SIMG
- consultare le ultime notizie dal mondo della sanità
- visualizzare il calendario degli eventi organizzati da SIMG

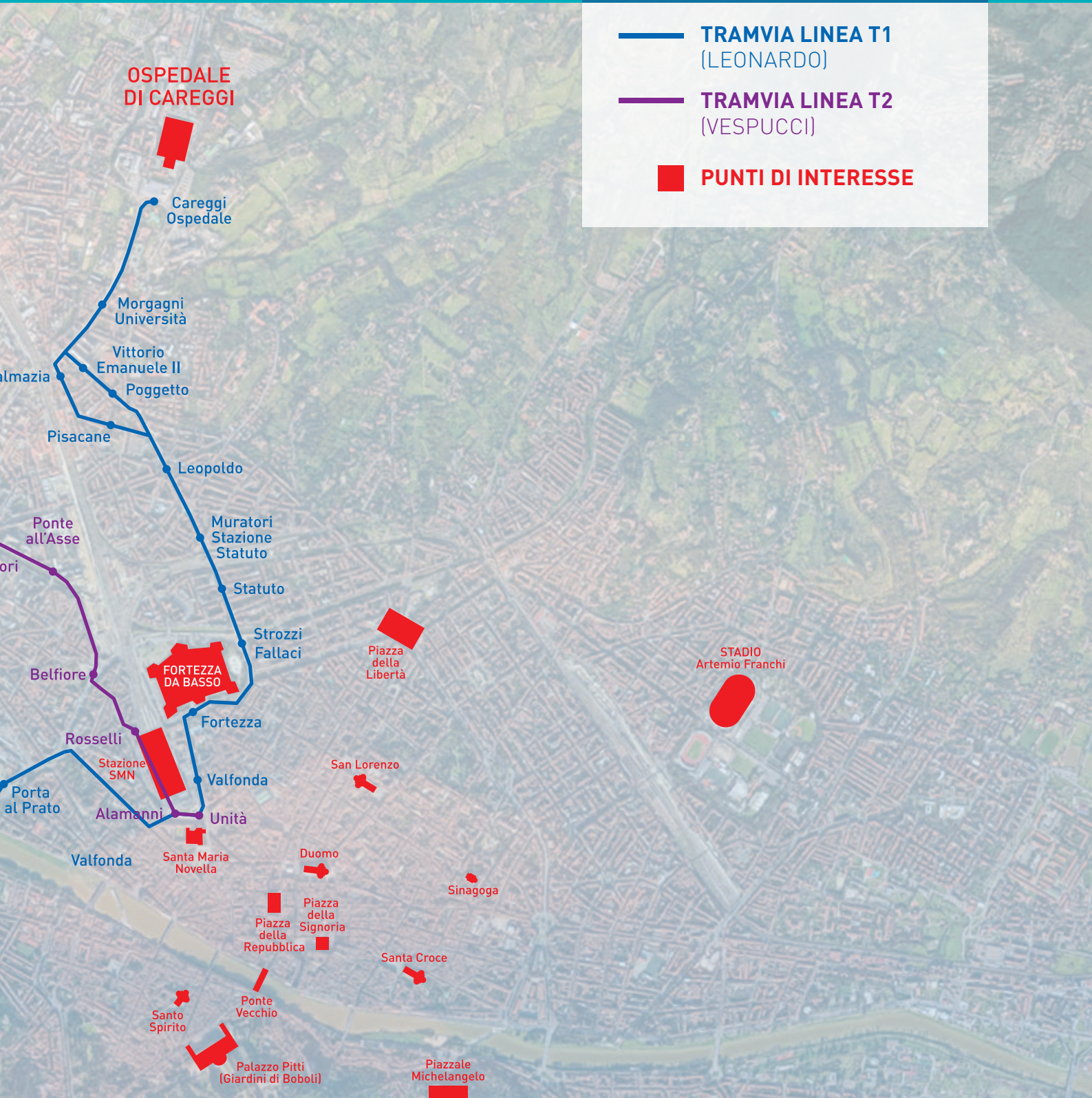


# MAPPA DELLA CITTÀ



## LEGENDA

-  **TRAMVIA LINEA T1**  
(LEONARDO)
-  **TRAMVIA LINEA T2**  
(VESPUCCI)
-  **PUNTI DI INTERESSE**



# In base alle tue necessità integra il pacchetto con SIMGLab Village con le sue Simulation Room

Per ogni Slot delle Simulation Room accreditate è prevista l'erogazione di 1,4 crediti ecm

## SIMULATION ROOM 01



Terapia infiltrativa di spalla: dall'anatomia alla pratica

## SIMULATION ROOM 02



Gestire la tosse cronica non oncologica

## SIMULATION ROOM 03



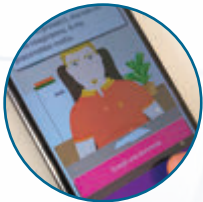
HCV: dalla emersione del sommerso alla gestione condivisa

## SIMULATION ROOM 04



VASCULAR LAB  
1° Parte - La patologia emorroidaria  
2° Parte - Statine nel paziente ad alto rischio: che fare? Fino a quando intervenire?

## SIMULATION ROOM 05



BPCO LAB: i percorsi dei pazienti con insufficienza respiratoria

## SIMULATION ROOM 06



La gestione della prostata che invecchia: dalla diagnosi alla ritenzione acuta d'urina

## SIMULATION ROOM 07



L'esecuzione e l'interpretazione della spirometria

## SIMULATION ROOM 08 / 1° PARTE



CARDIO LAB: from basic to advance (1° parte)

## SIMULATION ROOM 08 / 2° PARTE



CARDIO LAB: from basic to advance (2° parte)

## SIMULATION ROOM 09



PALLIATIVE LAB

**SIMULATION ROOM 10**



Che fare in Medicina Generale per l'osteoporosi?

**SIMULATION ROOM 11**



Guardiamo dentro l'orecchio

**SIMULATION ROOM 12**



Guardiamo in fondo all'occhio

**SIMULATION ROOM 13**



Le neoplasie cutanee più comuni. Pillole di dermoscopia

**SIMULATION ROOM 14**



C.A. LAB (suture, cateterismo venoso, cateterismo vescicale)

**SIMULATION ROOM 15**



Mission (Im)possible: riconciliazione terapeutica e deprescribing

**SIMULATION ROOM 16**



Caccia alla patologia inguino-scrotale (varicocele, patologie testicolari, ernie)

**SIMULATION ROOM 17**



Apprendere a comunicare: i farmaci equivalenti

**AREA NON ECM**

**SIMULATION ROOM 18**



Illustrazione ed esercitazione a piccoli gruppi su strumenti informatici (MilleCloud, Millewin, GPG)

**SIMULATION ROOM 19**



Illustrazione ed esercitazione a piccoli gruppi su BLS (Basic Life Support and Defibrillation)

... scopri di più scaricando la APP ufficiale di SIMGLab Village

# Informazioni generali SIMGLab Village

**Presidente:**

Claudio Cricelli

**Trainers:**

Simonetta Miozzo, Giuseppe Ventriglia,  
Augusto Zaninelli

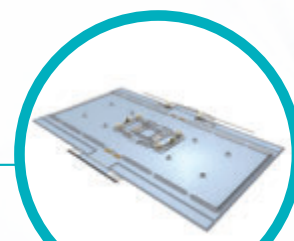
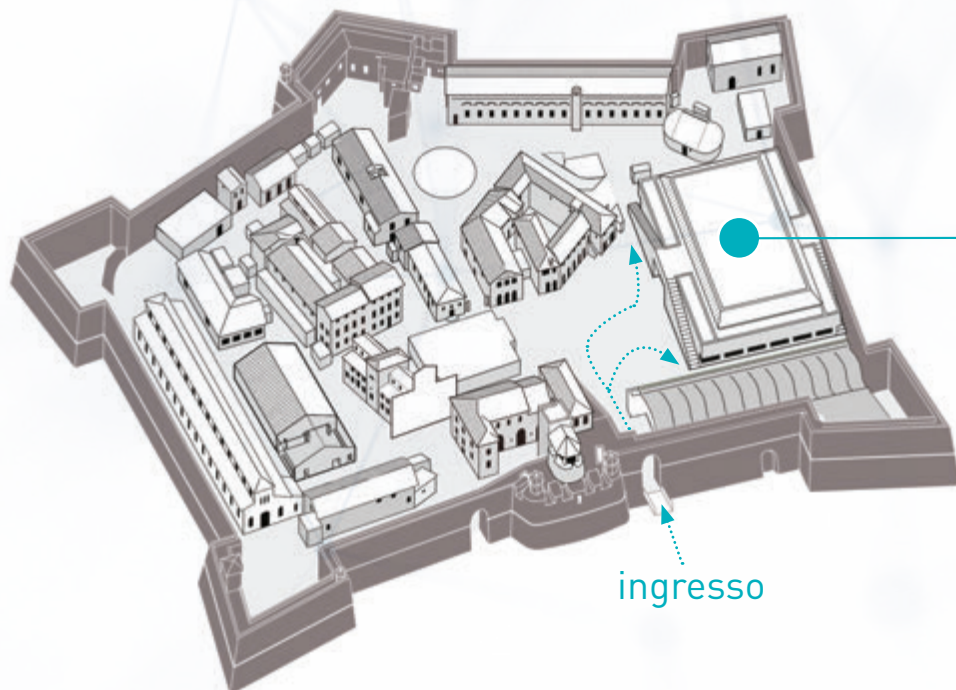
**Coordinatori:**

Lorenza Busco, Alberto Magni,  
Roberta M.A. Minisola

**Referenti Simulation Room:**

Federico Bordoni, Rosanna Cantarini,  
Mirco Capacci, Stefano Celotto,  
Giorgia Dogà, Francesco Freddo,  
Elisa Paganini, Gabriella Pesolillo,  
Simone Pizzini, Annarita Saponara,  
Luisa Solimando, Daiana Taddeo,  
Antonio Votino, Giuseppe Zagami,  
Andrea Zanché

## Mappa



**SIMGLAB  
VILLAGE**

Padiglione Spadolini  
PIANO ATTICO



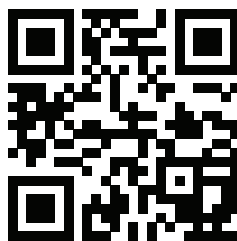
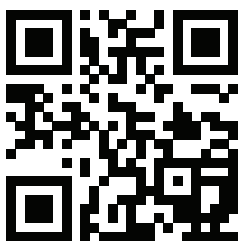
## APP ufficiale del SIMGLab Village

Per scaricare l'APP è sufficiente aprire App Store (utenti Apple) o Google Play (utenti Android), cercare la parola "**simglabvillage**" nel campo di ricerca e cliccare l'apposito tasto di installazione.

Una volta installata l'APP, aprirla e accedere inserendo le credenziali create in fase di registrazione.

### Tramite la APP sarà possibile:

- iscriversi alle Simulation Room
- visualizzare tutte le informazioni relative all'evento
- ricevere notifiche e comunicazioni personalizzate in tempo reale
- visualizzare le Simulation Room a cui si è iscritti
- scaricare il badge o il qr code per l'accesso alla sala
- partecipare alla survey



# 36°

CONGRESSO  
NAZIONALE

## SIMG

Società Italiana di  
Medicina Generale  
e delle Cure Primarie

&

# SIMG

## Lab

### Village

SIMULATION ROOM

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



**AIM Group International**

*Sede di Firenze*

Viale Giuseppe Mazzini, 70

50132 Firenze

Tel. 055 23388.1

Fax 055 3906910

[simg2019@aimgroup.eu](mailto:simg2019@aimgroup.eu)

[www.aimgroupinternational.com](http://www.aimgroupinternational.com)

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



**Regia Congressi Srl**

via Cesalpino, 5b

50134 Firenze

Tel. 055 795421

Fax 055 7954280

[segreteria@simglabvillage.it](mailto:segreteria@simglabvillage.it)

[info@regiacongressi.it](mailto:info@regiacongressi.it)

[www.regiacongressi.it](http://www.regiacongressi.it)

PROVIDER - ID 68



# SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE

SIMG

(Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie)

Via del Sansovino, 179 – 50142 Firenze

T. 055 700027 – 055 7399199

F. 055 7130315

website: [www.simg.it](http://www.simg.it)

e - mail: [segreteria@simg.it](mailto:segreteria@simg.it)

**IL PARERE DELLO SPECIALISTA**

# Le cefalee

**Piero Barbanti**

Università e IRCCS San Raffaele Pisana, Roma

## Premessa

Le cefalee – termine medico che comprende genericamente gli oltre 200 tipi di mal di testa censiti – sono tra le patologie più frequenti del genere umano. Si distinguono genericamente in forme primarie, cioè senza causa organica dimostrabile, e in forme secondarie, relative cioè a patologie anatomiche, metaboliche, infettive, ecc.

Le cefalee primarie sono di gran lunga le più frequenti e includono: l'emicrania, la cefalea di tipo tensivo e la cefalea a grappolo.

## Emicrania

L'emicrania è una malattia neurologica e rappresenta la terza patologia più frequente e la seconda più disabilitante del genere umano secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

L'emicrania predilige il sesso femminile con un rapporto donna/uomo pari a 3:1. Nella donna compare soprattutto dopo il menarca (in epoca prepuberale ne sono affetti, invece, maggiormente i maschi), raggiungendo il massimo della sua prevalenza nella quarta e quinta decade di vita, quindi nel periodo di maggiore produttività lavorativa e sociale dell'individuo. Tende a ridursi progressivamente nella 6<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> decade di vita. Nella donna l'emicrania conosce periodi di remissione nel 2° e 3° trimestre di gravidanza e tende a ridursi in 2 pazienti su 3 dopo la menopausa fisiologica.

L'emicrania riguarda il 14% della popolazione mondiale (donne: 20,7%; uomini: 9,7%). Tuttavia, studi di popolazione condotti in Italia tendono a dimostrare che la prevalenza dell'emicrania è molto maggiore, affliggendo circa il 25% della popolazione

della nostra Nazione. L'emicrania esercita un impatto molto severo sulle attività quotidiane domestiche, scolastiche, lavorative e di svago, specialmente nella donna: il 28% delle pazienti (a fronte del 17,7% dei pazienti di sesso maschile) riferisce di aver perso più di 10 giorni di attività negli ultimi 3 mesi (dati UE). L'impatto economico dell'emicrania è enorme. Il suo costo annuale nei 27 Paesi UE è pari a 111 miliardi di euro. Italia, Francia, Germania e Spagna presentano i costi maggiori per emicrania, pari a circa 20 miliardi di euro/anno. Il costo medio annuo per emicrania per ogni singolo paziente corrisponde in Europa a 1.222 euro.

L'emicrania è un processo multifasico sequenziale. Può comparire già 24 ore prima del dolore con sintomi vaghi quali stanchezza, irritabilità, depressione, sbadiglio, particolare appetito per dolci (e tra questi il cioccolato) per poi sfociare nell'attacco vero e proprio che dura dalle 4 alle 72 ore. In questa fase si sommano un dolore severo, uni o bilaterale, e un corteo di sintomi vegetativi comprendenti nausea, spesso molto intensa, e vomito. Concomitano tipicamente fastidio per la luce e per i suoni. Il dolore è spesso pulsante e si accentua con il minimo movimento. Nella fase post-dromica, della durata pari a 24-48 ore, dominano insofferenza, prostrazione, scadimento dell'umore, necessità continua di urinare.

Nel 30% dei soggetti, la fase dolorosa è preceduta dalla cosiddetta aura, cioè da un sintomo neurologico focale (in genere disturbi del campo visivo, alterazioni della sensibilità a un arto superiore e alla corrispondente metà del volto, difficoltà a convertire il pensiero in parole) che dura mediamente 20-30 minuti, dissolvendosi

poi con la comparsa della fase dolorosa.

L'emicrania è distinguibile, sulla base della frequenza, in una forma episodica (fino a 14 giorni al mese) e in una forma cronica (> 15 giorni al mese da almeno 3 mesi). Il 2,5% dei pazienti emicranici episodici evolve ogni anno verso la forma cronica. Tale percentuale sale però al 30% quando si considerino i soggetti con emicrania episodica ad alta frequenza di attacchi (> 8 al mese). L'emicrania cronica ha una prevalenza di circa il 2-3% nella popolazione generale. I fattori di cronicizzazione vengono distinti in modificabili e non: tra i primi figurano una elevata frequenza di attacchi (almeno 8 episodi al mese), il trattamento inadeguato dell'attacco, l'iperuso di analgesici o di caffeina, l'ansia, la depressione, la presenza del sintomo della allodinia cutanea cefalica o extracefalica (percezione di dolore al semplice tatto), concomitanti patologie dolorose, il russamento, l'obesità e lo stile di vita. Fattori non modificabili sono, invece, il genere femminile, un'età > 40 anni, un basso livello socio-economico, separazione/divorzio o vedovanza, eventi stressanti e traumi cranici o cervicali. Quando il soggetto emicranico assume analgesici per almeno 15 giorni al mese (ovvero triptani, ergotamini, oppioidi o associazioni analgesiche per almeno 10 giorni al mese) da almeno 3 mesi, può sviluppare la cefalea da iperuso di analgesici. Questa condizione è spesso severa da gestire da parte del clinico per la presenza di atteggiamenti quasi compulsivi del paziente a trattare le minime avvisaglie del dolore, spinto dalla paura di sviluppare un attacco severo. Questa condizione, molto diffusa, è denominata cefalalgofobia. L'emicrania è una malattia neurovascolare a carattere familiare con base verosimilmente

te genetica. Gli studi condotti sino a oggi testimoniano il coinvolgimento di almeno 38 geni di suscettibilità. Il cervello emicranico è ipereccitabile ma paradossalmente ipometabolico: in sostanza, spende molta più energia di quanta ne produca. La sua caratteristica tipica è di convertire in dolore gli stimoli non dolorosi quali lo stress, le variazioni ormonali femminili, i cambi climatici, le irregolarità del ritmo sonno-veglia, il digiuno, ecc.

La corteccia cerebrale – specie quella prefrontale, deputata al processamento degli eventi stressanti – sembra svolgere un ruolo cruciale nell’inizio dell’attacco. Una funzione determinante sembra svolta anche dall’ipotalamo, organo che regola i ritmi biologici, e che spiegherebbe la cronobiologia degli episodi emicranici. Infine, si ipotizza che nel soggetto emicranico esista un deficit funzionale dei nuclei serotonergici (grigio periacquoduttale, nuclei del rafe) e noradrenergici (locus coeruleus) del tronco cerebrale, fisiologicamente deputati a svolgere una funzione antinocicettiva. Il dolore emicranico in sé, localizzato tipicamente in sede unilaterale nelle regioni anteriori (tempia, fronte, occhio) rimanda, invece, all’attivazione del sistema trigemino-vascolare, costituito dall’interconnessione tra la prima branca trigeminale e i vasi meningei. Nel corso l’attacco, le terminazioni trigeminali si attivano inducendo una sorta di “meningite elettrica” e liberando perifericamente, a livello dei vasi meningei, diversi neuropeptidi tra i quali spiccano il CGRP (peptide correlato al gene della calcitonina), la neurochinina A e la sostanza P. Il risultato, perifericamente, è una dilatazione dei vasi che diventano anche edematosi e più permeabili, dando origine alla tipica pulsilità del dolore. Centralmente, il trigemino libera CGRP e glutammato in direzione del proprio nucleo (nucleo trigeminale caudale) posto nel tronco cerebrale e da qui l’impulso doloroso arriva al talamo e quindi alla corteccia somatosensoriale, diventando sensazione cosciente. Emerge, pertanto, da questa descrizione come il dolore emicranico sia in realtà un “dolore delle meningi” e non del cervello.

La cura dell’emicrania deve prevedere anzitutto l’adozione di un idoneo stile di vita, avendo cura di rispettare un regolare ritmo sonno-veglia ed evitando il digiuno. A

dispetto, invece, di quanto sia comunemente ritenuto, non esistono prove scientifiche della responsabilità dei cibi nello scatenamento dell’attacco, ove si escludano il glutammato monosodico (di cui è ricca la cucina cinese) e gli alcolici.

La terapia farmacologica dell’emicrania si distingue in terapia acuta, volta a spegnere l’attacco, e in terapia di profilassi, volta a prevenirlo. I farmaci antinfiammatori (ibuprofene, ketoprofene, acido acetilsalicilico, naprossene, indometacina) sono i rimedi più diffusi per il trattamento acuto dell’attacco anche in ragione della versatilità di uso e facilità di accesso. Dal 1991, sono disponibili farmaci selettivi e specifici, ad azione agonista sui recettori 5-HT<sub>1B-1D</sub> e denominati triptani, in grado di agire sia sul dolore che sui sintomi associati.

La terapia di prevenzione dell’emicrania merita di essere instaurata quando il soggetto emicranico presenti almeno 4 giorni al mese di emicrania disabilitante, deve essere eseguita per un periodo continuativo di 4-6 mesi e si considera efficace quando induca una riduzione della frequenza degli attacchi di almeno il 50%. Sulla base dei dati epidemiologici, si stima che ne dovrebbe beneficiare circa il 30% di soggetti. Nella realtà italiana, secondo i dati dello studio Eurolight, viene invece utilizzata solo dall’1,6% dei soggetti. Il motivo è duplice: da un lato la scarsa conoscenza del problema da parte del paziente e del medico non specialista, dall’altra i numerosi eventi avversi (sonnolenza, aumento di peso, disturbi della memoria) correlati alle profilassi attualmente disponibili. Le principali classi farmacologiche utilizzate sono rappresentate da antiepilettici (topiramato, valproato di sodio), antidepressivi (amitriptilina, venlafaxina), beta-bloccanti (propranololo, timololo, metoprololo e atenololo), calcio-antagonisti (flunarizina e cinnarizina). La ridotta tollerabilità di questi trattamenti ne determina l’interruzione dopo 4 mesi in una percentuale di casi variabile dal 25% a oltre il 40%.

Da qualche anno la tossina botulinica di tipo A è approvata in Italia per il “trattamento dell’emicrania cronica in pazienti che hanno mostrato una risposta insufficiente o sono intolleranti ai farmaci per la profilassi”.

È da poco disponibile, infine, una nuova categoria di farmaci noti come anticorpi

monoclonali antiCGRP/CGRP-R (erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab). Si tratta della prima terapia specifica e selettiva per la prevenzione dell’emicrania, somministrata mensilmente per via sottocutanea. Tali farmaci associano una notevole efficacia a un profilo di tollerabilità eccellente e a una ottima tollerabilità. A breve è attesa la loro rimborsabilità in Italia.

## Cefalea di tipo tensivo

La cefalea di tipo tensivo è certamente la cefalea più diffusa e viene distinta in forma episodica (< 15 giorni/mese) e cronica (> 15 giorni/mese). La prevalenza media mondiale della cefalea tensiva è pari al 42% circa ma in letteratura c’è una grossa variabilità tra i dati. Anche questa forma colpisce prevalentemente il sesso femminile con una insorgenza solitamente intorno ai 30 anni. La cefalea di tipo tensivo, sia essa episodica o cronica, viene poi distinta sulla base della presenza o meno di dolorabilità dei muscoli pericranici.

Il dolore nella forma tensiva è solitamente compressivo-costrittivo, bilaterale nella maggior parte dei casi. Tipicamente alcuni pazienti descrivono il dolore “come una morsa, come un peso”, spesso con distribuzione a “cerchio” o a “casco”. L’intensità solitamente è sopportabile e di grado lieve-moderato. Gli episodi di cefalea hanno una durata variabile, da minuti a vari giorni. A differenza dell’emicrania, la nausea e il vomito sono assenti. Al più possono essere presenti, singolarmente, lieve fonofobia o lieve fotofobia. Non è raro che il paziente affetto da cefalea tensiva per definire il tipo di dolore ricorra a perifrasi del tipo “sensazione di testa piena o di testa vuota, occhi pesanti, ecc.”. L’attività fisica, diversamente dall’emicrania, non peggiora l’intensità del dolore.

Numerosi fattori possono condizionare la comparsa della cefalea di tipo tensivo, ma a svolgere un ruolo cruciale sono prevalentemente fattori psicogeni, osteoarticolari, muscolari, masticatori, nonché l’abuso di farmaci. Gli individui maggiormente a rischio risultano essere coloro (studenti, insegnanti, addetti al computer, sarti, ecc.) costretti al mantenimento di particolari posizioni corporee e con simultaneo impegno mentale. La mancanza di sonno è, infine, un altro frequente fattore di scate-

## TABELLA I.

Sinossi delle caratteristiche cliniche differenziali di emicrania, cefalea a grappolo e cefalea di tipo tensivo.

	Emicrania	Cefalea a grappolo	Cefalea di tipo tensivo
Familiarità	Frequente	Molto rara	Rara
Rapporto donna/uomo	3:1	1:4	2:1
Sede del dolore	Spesso unilaterale (metà testa)	Sempre unilaterale (occhio e orbita)	Diffusa
Intensità	Moderata o severa	Atroce	Lieve
Tipo di dolore	“Qualcosa che batte”	Lacerante	“Qualcosa che stringe”
Durata dell’attacco	4 -72 ore	15-180 minuti	Minuti -> giorni
Sintomi associati	Nausea/vomito Fastidio per luci e suoni	Lacrimazione/arrossamento oculare Abbassamento palpebra Congestione narice (dal lato del dolore)	Solitamente assenti
Comportamento durante l’attacco	Necessità di stare fermi (al buio)	Necessità di muoversi	Indifferente
Efficacia dei normali analgesici	+ (nelle forme lievi o moderate)	No	+
Associazione con il ciclo mestruale	Frequente	No	Possibile
Stagionalità	No	Sì	No
Miglioramento in gravidanza e menopausa	Sì	No	No
Fattori scatenanti	Stress Variazione ore di sonno Variazioni ormonali Clima Digiuno Alcool	Alcool Pasti abbondanti Sonno notturno	Stress Ansia Posture sbagliate

namento della cefalea di tipo tensivo episodica. Infatti, si calcola che il 40% degli individui sani presenti questo tipo di cefalea dopo deprivazione di sonno.

La cefalea di tipo tensivo episodica tende alla remissione nel corso degli anni sebbene, in alcuni casi, si assista alla sua trasformazione in forma cronica.

I meccanismi fisiopatologici alla base della cefalea di tipo tensivo sono solo in parte noti. L'ipotesi fisiopatologica più accreditata prevede l'esistenza di un aumentato input nocicettivo dalla periferia, favorito da situazioni locali anatomiche o para-fisiologiche (ad es. posture viziate, traumi, ecc.), cui farebbero seguito meccanismi di sensibilizzazione centrale a vari livelli. I mediatori coinvolti appaiono essere la sostanza P, la neurokinina A e il glutammato. Ne conseguirebbe un'aumentata afferenza al talamo

e alla corteccia con conseguente riduzione del controllo inibitorio della trasmissione dolorosa anche a livello sovraspinale in seguito al coinvolgimento di strutture centrali con funzione modulatoria come la sostanza grigia periacqueduttale e i nuclei del tronco dell'encefalo. Nell'approccio terapeutico si distinguono trattamenti per l'acuto e trattamenti di profilassi. I farmaci più utilizzati per l'attacco, oltre al paracetamolo, sono i FANS e, in primo luogo, l'ibuprofene, il ketoprofene e il naprossene. Questi farmaci, disponibili come farmaci di automedicazione vale a dire senza l'obbligo della prescrizione medica, possono essere assunti tempestivamente dal paziente riducendo così il dolore e la progressione del disturbo.

La terapia di profilassi, quando necessaria, si avvale dell'utilizzo di antidepressivi (ami-

triptilina *in primis*, venlafaxina e mirtazapina) e miorelaxanti ad azione centrale quali la tizanidina. Un cenno meritano anche le terapie non farmacologiche quali le tecniche comportamentali, il *biofeedback* e l'agopuntura.

### Cefalea a grappolo

La cefalea a grappolo è una malattia prevalente nel sesso maschile (70-90% dei casi), distinta in forma episodica e cronica. È considerata il dolore più atroce sperimentabile da un essere umano, comparabile al dolore da parto. Colpisce lo 0,1% della popolazione. L'età media di insorgenza è intorno ai 30 anni. La distribuzione per fasce di età mostra un picco ai 20 anni per la forma episodica e picchi nelle fasce di età 10-29 anni e 50-59 anni per la forma cronica. La

cefalea a grappolo è caratterizzata clinicamente da una particolare periodicità, con l'alternarsi di periodi attivi definiti grappoli (durante i quali compaiono gli attacchi) e di fasi di remissione di assoluto benessere. Il 10-15% dei pazienti con cefalea a grappolo presenta una forma cronica. Nella forma episodica i periodi attivi hanno durata variabile, da 2 settimane a 1 anno, con fasi di remissione di almeno 1 mese. Nella forma episodica la cadenza dei grappoli è in genere annuale o biennale. Nella forma cronica, invece, i periodi attivi hanno una durata superiore a un anno senza remissione o comunque con periodi di remissione inferiori ai 14 giorni.

Durante i periodi attivi gli attacchi si presentano da una volta ogni 2 giorni a 8 volte al giorno, con una media di 1-3 attacchi/die, soprattutto durante le ore notturne. Gli attacchi sono caratterizzati da un dolore estremamente severo, trafittivo-lancinante o a pugnalata, rigorosamente unilaterale, prevalentemente nella regione orbitaria, più raramente sopraorbitaria e/o temporale, con una durata variabile da 15 a 180 minuti. L'attacco è tipicamente associato a una ricca sintomatologia neurovegetativa sempre omolaterale al dolore che lo rende inconfondibile: lacrimazione, arrossamento oculare, ostruzione nasale, secrezione nasale, ptosi palpebrale, miosi, sudorazione facciale o edema palpebrale. A differenza dell'emigranico, il paziente con cefalea a grappolo durante l'attacco non riesce a stare fermo, appare irrequieto, a volte in preda a una vera condizione di agitazione psicomotoria.

Durante il periodo di attività della cefalea a grappolo, l'alcool (anche se in minime quantità) esercita un potente effetto scatenante sugli attacchi.

I soggetti sofferenti di cefalea a grappolo presentano spesso caratteristiche morfologiche, fisionomiche e temperamentalmente analoghe. Si tratta di individui con statura più alta della media con corporatura atleti-

ca e *facies leonina*, caratterizzata da zigomi sporgenti, cranio e mento ampi, rime palpebrali ristrette, rughe profonde, aspetto della pelle a buccia d'arancio e colorito rubizzo. Si tratta per lo più di forti fumatori. Lo studio delle caratteristiche psicologiche e di personalità di questi pazienti ha evidenziato aspetti di dipendenza, ambizione, efficientismo, compulsività, insicurezza, e scarsa autostima (cosiddetta sindrome leone-topo).

Sebbene numerosi studi siano stati effettuati per indagare la patogenesi della cefalea a grappolo, non vi è ancora una univoca interpretazione sull'origine di questa cefalea. È stato ipotizzato che il *primum movens* alla base delle crisi di cefalea a grappolo sia l'attivazione ipotalamica (ipotalamo posteriore-inferiore). Dall'ipotalamo poi potrebbe partire lo stimolo che conduce all'attivazione del riflesso trigeminofacciale.

Anche per la cefalea a grappolo esistono tanto una terapia dell'attacco quanto quella di profilassi. Scopo della terapia di profilassi è di ridurre la frequenza delle crisi dolorose, sia nella forma episodica sia in quella cronica. Per l'attacco il farmaco di prima scelta è il sumatriptan per via sottocutanea, efficace nel 90% dei casi. Un'alternativa è rappresentata dall'inalazione di O<sub>2</sub> al 100% alla velocità di 8-10 l/min per 10-15 minuti. Tra i farmaci per la terapia di profilassi è da ricordare il verapamil a dosi variabili (da 240 a 960 mg). Tale farmaco rappresenta la prima scelta per la terapia della forma episodica. Nelle forme croniche può essere invece impiegato il carbonato di litio (600-900 mg) e il prednisone (1 mg/kg). Per le forme più severe e farmacoresistenti è previsto il ricorso a tecniche di neurostimolazione invasiva (stimolazione del nervo grande occipitale). È prevista nel futuro la commercializzazione di anticorpi monoclonali antiCGRP (galcanezumab) per il trattamento anche di questo tipo di cefalea.

### Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interesse.

### Bibliografia di riferimento

- Barbanti P, Aurilia C, Fofi L, et al. *The role of anti-CGRP antibodies in the pathophysiology of primary headaches*. *Neurol Sci* 2017;38(Suppl 1):31-5.
- Bendtsen L. *Central sensitization in tension-type-headache possible pathophysiological mechanisms*. *Cephalalgia* 2000;20:486-508.
- Dodick DW. *Migraine*. *Lancet* 2018 Mar 31.
- Ferrante T, Castellini P, Abrignani G, et al. *The PACE study: past-year prevalence of migraine in Parma's adult general population*. *Cephalalgia* 2012;32:358-65.
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. *Lancet* 2017;390:1211-59.
- Goadsby PJ. *Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia*. *Lancet Neurol* 2002;1:251-7.
- Katsarava Z, Mania M, Lampl C, et al. *Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study*. *J Headache Pain* 2018;19:10.
- Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. *The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project*. *Eur J Neurol* 2012;19:703-11.
- Lipton RB, Silberstein SD. *Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention*. *Headache* 2015;55(Suppl 2):103-22; quiz 123-6.
- Vetvik KG, MacGregor EA. *Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine*. *Lancet Neurol* 2017;16:76-87.

In collaborazione con Federchimica Assosalute

# La malattia diverticolare

**Maria Cristina Neri**

Responsabile Ambulatorio di Gastroenterologia, Istituto Geriatrico "Pio Albergo Trivulzio", Milano

## Introduzione

Per diverticolosi colica si intende la presenza di diverticoli nel colon, mentre la malattia diverticolare (MD) comprende le manifestazioni cliniche associate alla loro infiammazione (diverticolite).

Rappresenta una delle patologie intestinali più frequenti nel mondo Occidentale, con una prevalenza che tende ad aumentare con l'età, da valori < 10% a 40 anni, fino a > 70% dopo i 70 anni<sup>1</sup>.

La diverticolosi del colon rimane nella maggioranza dei casi asintomatica, e il riscontro avviene occasionalmente durante indagini radiologiche o endoscopiche per altre indicazioni, ad esempio in corso di screening del cancro colon-rettale; nel 5-20% dei casi si sviluppa diverticolite con quadri clinici molto variabili, da una forma sintomatica non complicata caratterizzata da dolori addominali ricorrenti simili alla sindrome del colon irritabile, fino a una diverticolite acuta con dolore addominale severo e prolungato, alterazioni dell'alvo e febbre, che nel 5% può complicarsi con fistole, ascessi, ostruzioni e stenosi, ed è spesso gravata da un'alta percentuale di morbidità e di mortalità (cieca l'1% dei malati, 4% nei pazienti operati) per coinvolgimento principalmente di una popolazione anziana ad alto rischio<sup>2</sup>. La MD presenta un rilevante impatto economico e sociale: dati Italiani (confermati da studi europei e americani) hanno riportato un costo diretto per MD di circa € 63,5 milioni/anno, principalmente dovuti a ricoveri ospedalieri, essendo la spesa dedicata a farmaci e test diagnostici < 5%; analisi epidemiologiche in USA identificano la diverticolite come la terza causa gastroenterica di ospedalizzazione, in aumento

negli ultimi anni, specialmente fra i giovani < 45 anni, che presentano quadri più compromessi<sup>3</sup>.

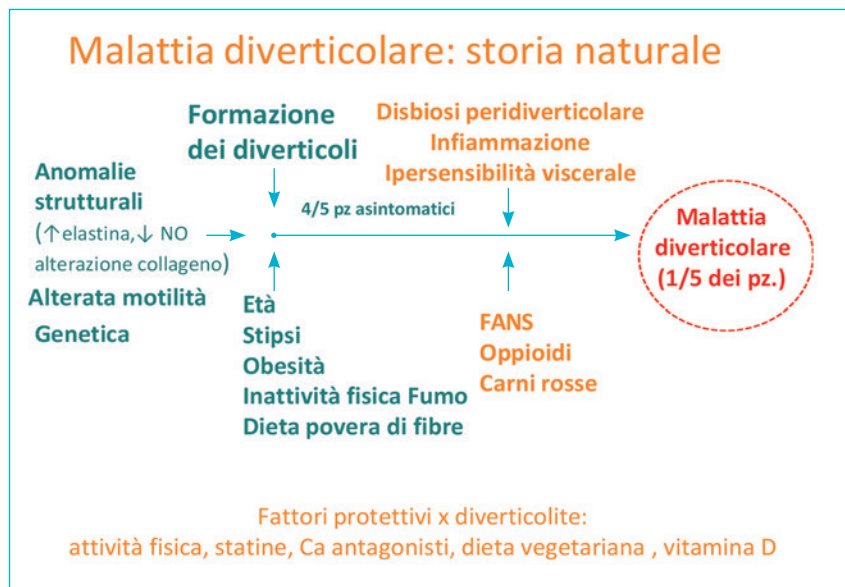
## Patogenesi (Fig. 1)

I diverticoli colici sono rappresentati dalla erniazione della mucosa e sottomucosa attraverso gli strati muscolari del colon (sono quindi pseudo-diverticoli), in zone di maggior debolezza della parete intestinale, in prossimità delle tenie, dove i vasi retti penetrano nella parete colica.

In Occidente sono prevalenti nel colon discendente (95% nel sigma) e non interessano il retto, mentre in Asia sono più comuni nel colon destro e sono associati a un alto rischio di sanguinamento.

L'esatto meccanismo fisiopatologico con cui si sviluppano i diverticoli non è noto; Burkitt ipotizzò il ruolo essenziale di una dieta povera di fibre nel promuovere la loro formazione, attraverso la riduzione della massa fecale e lo sviluppo di stipsi, il conseguente aumento delle pressioni intraluminali e la generazione di tensione sulla parete colica per favorire la progressione di feci dure. Modificazioni del connettivo legate all'invecchiamento, come un aumento del "crosslinking" del collagene e riduzione del contenuto di elastina (elastosi), rendono la parete colica più rigida, mentre possibili degenerazioni neuronali possono determinare alterazioni della attività propulsiva con contrazioni non coordinate che promuovono la formazione di diverticoli.

**FIGURA 1.**  
*Storia naturale della malattia diverticolare.*





Il passaggio da diverticolosi a diverticolite è probabilmente dovuto a un processo flogistico peridiverticolare, determinato o aggravato da stasi fecale con conseguente disbiosi, favorita da una dieta occidentale povera di fibre e ricca di grassi, con deplezione di batteri antinfiammatori, aumento dei proinfiammatori (identificabile con aumento di *Proteobacteria* e del rapporto *Firmicutes/Bacteroidetes*); inoltre la stasi fecale può determinare un trauma stercoraceo con distensione del diverticolo, generare ischemia locale e una infiammazione di basso grado, con aumento della permeabilità e rilascio di citochine infiammatorie, possibile microperforazione, traslocazione batterica e diffusione del processo infiammatorio extracolico con microascessi e conseguente sviluppo della MD<sup>4</sup>.

Si è ipotizzata anche una possibile predisposizione genetica alla formazione di diverticoli, in quanto in alcuni rari disordini genetici è presente una suscettibilità della MD fino al 50%.

Fattori di rischio includono fumo, obesità, inattività fisica, utilizzo di FANS, oppioidi e corticosteroidi, una dieta povera di fibre e ricca di carboidrati raffinati e carni rosse, mentre fattori protettivi sembrano essere le statine, i farmaci calcio-antagonisti e la vitamina D; fattori indifferenti sono semi, noccioline, pop-corn, alcool e caffè.

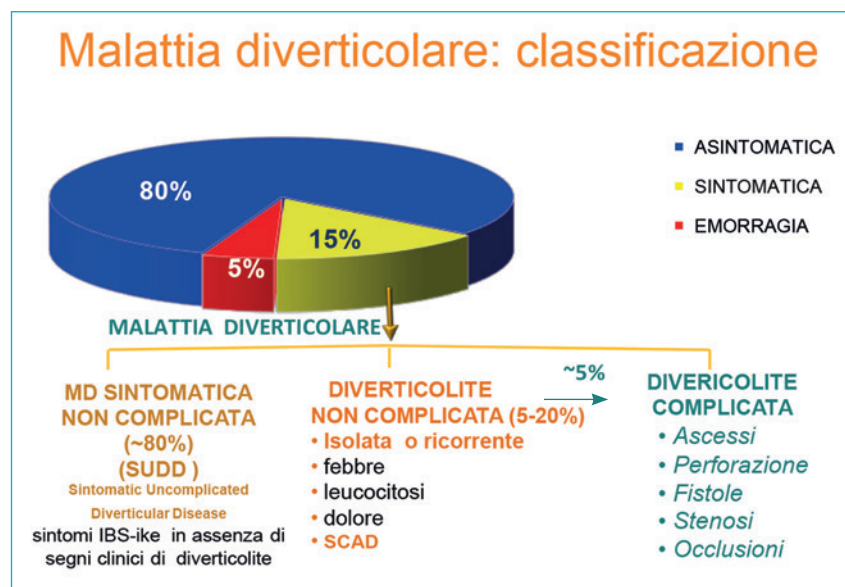
## Quadri clinici (Fig. 2)

La MD sintomatica è caratterizzata da diversi quadri clinici

- **MD sintomatica non complicata** (*Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease*, SUDD) si sviluppa nel 15-25% dei soggetti portatori di diverticolosi, anche se studi recenti riportano percentuali più basse < 5%; i sintomi, sovrapponibili alla sindrome del colon irritabile sono caratterizzati da dolore addominale ricorrente in genere di lieve entità ma di lunga durata (< 24/h), più frequente in fossa iliaca sx, meteorismo, alvo alterno.
- **Diverticolite acuta non complicata** con dolore addominale severo e prolungato, generalmente in FIS o sovrappubico, associato a febbre, alvo alterno, nausea, vomito, ematochezia e sintomi urinari, resistenza peritoneale alla palpazione e possibile leucocitosi con indi-

## FIGURA 2.

Quadri clinici della malattia diverticolare.



ci infiammatori elevati; l'episodio può essere singolo o recidivare.

- **Diverticolite acuta complicata** con comparsa di ascessi, fistole, ostruzioni, fino a peritonite, che richiedono una consulenza chirurgica.
- Una piccola percentuale può presentare sanguinamento, in genere autolimitante.
- Recidive possono essere presenti nel 15-30% dei casi entro i primi 5 anni, con percentuali maggiori tra i giovani e le donne; generalmente il primo episodio è di più severo.

Una piccola percentuale di pazienti può sviluppare una colite segmentale associata alla diverticolosi (*Segmental Colitis Associated with Diverticulosis*, SCAD) caratterizzata da alterazioni nel tratto colico affetto da diverticoli simili a IBD (*Inflammatory Bowel Diseases*), con una mucosa congesta, friabile, con emorragie sottomucose, ulcerazioni aftoidi superficiali e granulosità, infiltrato infiammatorio della lamina propria, ascessi criptici.

## Diagnosi (Fig. 3)

La TAC addome con TAC addome con mdc: permette di valutare l'estensione della malattia e le complicanze (raccolte ascessuali o versamenti addominali) oltre che di escludere altre patologie.

La colonscopia (o colon TC): in caso di diver-

ticolite acuta, l'esame deve essere rimandato di 4-8 settimane per rischio di perforazione; in caso di sanguinamento acuto riferibile ai diverticoli l'endoscopia deve essere effettuata entro 12-24 h; i pazienti con sanguinamento massivo dovrebbero essere indirizzati all'angiografia. Non è necessario un follow-up endoscopico, ma si effettua solo in caso di persistenza di sintomi severi per escludere una IBD o neoplasia.

L'**ecografia**, se eseguita da un operatore esperto, permette di identificare in tempi brevi la MD e le complicanze; in caso di reperti dubbi, è comunque necessaria una TC addominale che ha maggiore sensibilità.

## Trattamento medico

### Malattia sintomatica non complicata (SUDD)

La terapia della MD non complicata ha come obiettivo principale migliorare i sintomi, prevenire le recidive e le complicanze, e migliorare la qualità della vita dei pazienti, ed è rivolto essenzialmente al trattamento della disbiosi e dell'infezione conseguente; pertanto, non vi è alcuna evidenza al trattamento farmacologico della diverticolosi colica asintomatica, ma la sola raccomandazione di introdurre un adeguato apporto di fibre con la dieta e trattare la stipsi se presente.

## FIGURA 3.

Indagini diagnostiche della malattia diverticolare (da Sheth AA, Longo W, Floch MH. *Diverticular disease and diverticulitis. Am J Gastroenterol* 2008;103:1550-6.

Malattia diverticolare: indagini diagnostiche		
The European Association for Endoscopic Surgeons (EAES)		
modificata		
	Descrizione clinica	Test diagnostici raccomandati
Grado I malattia sintomatica IBS-like (SUDD)	Dolori crampiformi addominali	Colonscopia Colon TC Rx clisma opaco
Grado II malattia sintomatica, ricorrente (Diverticolite acuta)	Recidiva di febbre e dolori crampiformi addominali	TAC addominale Ecografia
Grado III Malattia complicata (Hinchey)	Ascessi - emorragia Ostruzioni/stenosi Fistole Flemmoni Peritonite purulenta Perforazione	TAC addominale Ecografia RMN (esame con indicazioni selezionate)

### Fibre

Una dieta ricca di fibre riduce la stipsi e quindi la formazione di diverticoli e la predisposizione alla flogosi peridiverticolare, accelerando il transito intestinale ed esercitando un effetto prebiotico, favorendo la crescita di una flora batterica antinfiammatoria, con maggior produzione di acidi grassi a catena e di enzimi digestivi verso carboidrati complessi. Pur non essendo presenti in letteratura dati evidenti sulla efficacia della supplementazione con fibre nella MD, il loro utilizzo viene suggerito per il controllo dei sintomi e per la gestione della stipsi, spesso concomitante; si preferisce un'integrazione di fibre solubili in quanto le fibre alimentari risultano meno tollerate e più irritanti in quanto maggiormente fermentabili; vanno associate a una terapia lassativa se è presente stipsi, in prima istanza macrogol per la sua azione osmotica e per il suo buon profilo di sicurezza. La Consensus Conference Italiana, che propone raccomandazioni sulla gestione della MD basate sul grado di evidenza presente in letteratura, conclude che il trattamento esclusivo con fibre mostra risultati controversi in termini di risoluzione dei sintomi<sup>5</sup>.

### Rifaximina

Antibiotico topico, poco assorbibile, con ampio spettro di azione, ad azione eubio-

tica, in grado di modulare l'ambiente intestinale agendo sulla disbiosi e quindi controllando l'infiammazione della mucosa, riducendo così anche la dismotilità e l'ipersensibilità viscerale (responsabili del dolore), scatenate da una sensibilizzazione dei neuroni primari efferenti intrinseci del plesso mioenterico.

Secondo la Consensus Conference Italiana, il trattamento combinato di rifaximina somministrata ciclicamente con la supplementazione di fibre solubili risulta efficace nella MD nel ridurre i sintomi (dolore e meteorismo) e in modo minore, la frequenza delle complicanze.

### Mesalazina (acido 5-aminosalicilico)

Farmaco ad azione antinfiammatoria non completamente chiarita, ma in generale riduce la sintesi di prostaglandine e di citochine proinfiammatorie, inibisce la chemiotassi di neutrofili e attiva recettori nucleari che riducono l'infiammazione, modificano il pH luminale con effetto eubiotico.

La mesalazina si è dimostrata efficace, pur con bassi gradi di evidenza, nel mantenimento in remissione clinica della SUDD sia da sola che in combinazione a probiotici (*Lactobacillus casei* sp. DG), come riportato da recenti revisioni sistematiche, mentre non si è dimostrata efficace nel prevenire recidive di MD; tuttavia, a causa di errori

metodologici nei disegni della maggior parte degli studi inclusi, la Consensus Conference Italiana ha concluso per una non chiara evidenza a sostegno della sua efficacia nella terapia della MD, posizione condivisa con altre linee guida europee e americane.

L'associazione di mesalazina con rifaximina sembra essere più efficace rispetto alla sola mesalazina nel mantenere i pazienti con MD in remissione.

### Probiotici

L'utilizzo dei probiotici nella riduzione dei sintomi sottende l'ipotesi che la disbiosi possa provocare un danneggiamento della barriera intestinale e quindi un'infiammazione locale. Allo stato dell'arte, diversi studi hanno indicato un loro possibile ruolo terapeutico da solo o in associazione con la mesalazina nella SUDD, ma tali studi sono spesso di qualità non adeguata, poco rigorosi, portando la Consensus Conference Italiana e altri esperti internazionali a concludere per una insufficiente evidenza di efficacia.

### Malattia diverticolare acuta

Di fondamentale importanza nell'approcciarsi alla diverticolite acuta è la valutazione della severità del quadro (complicata vs non complicata) e della sua complessità (ascessi, fistole, ecc.).

Le Linee Guida di AGA (*American Gastroenterological Association*) e la Consensus Italiana sulla gestione della MD, in accordo con recenti evidenze della letteratura, sembrano mostrare che nella diverticolite acuta non complicata con sintomi lievi o moderati l'ospedalizzazione e l'utilizzo di antibiotici non siano mandatori, in quanto la terapia antibiotica non avrebbe effetto sulle complicanze o sulla necessità di chirurgia, ma debbano essere usati in modo selettivo nei pazienti con età > 80 anni o in presenza di immunosoppressione o comorbidity rilevanti, che saranno ospedalizzati, posti in dieta idrica e/o con intestino a riposo, in trattamento antibiotico (per batteri gram-negativi aerobi e anaerobi) in vena e a seguire per os per 7-10 giorni.

In caso di diverticolite complicata (ascessi, fistole, flemmoni, peritoniti, stenosi sanguinamento), oltre alla ospedalizzazione deve essere avviato un consulto chirurgico per eventuale resezione colica con anastomosi

primaria o procedura di Hartmann; ascessi > 3 cm possono essere trattati con drenaggi TAC o eco guidati; in caso di peritonite stercoracea si possono avere fino a 20% di decessi.

Classicamente la chirurgia si propone dopo due attacchi di diverticolite, ma recenti dati della letteratura hanno mostrato come dato importate la qualità di vita del paziente; nei giovani con malattia in genere più virulenta e maggiori complicanze è più indicata una

chirurgia profilattica; inoltre le complicanze sono minori in caso di intervento programmato laparoscopico<sup>1,2</sup>.

#### Conflitto di interessi

L'Autrice dichiara nessun conflitto di interesse.

#### Bibliografia

<sup>1</sup> Feuerstein JD, Falchuk KR. *Diverticulosis and diverticulitis*. Mayo Clin Proc 2016;91:1094-104.

<sup>2</sup> Young-Fadok TM. *Diverticulitis*. N Engl J Med 2018;379:17.

<sup>3</sup> Ubaldi E, Grattagliano I, Lapi F, et al. *Overview on the management of diverticular disease by Italian General Practitioners*. Dig Dis Sci 2019;51:63-7.

<sup>4</sup> Severi C, Carabotti M, Clcenia A, et al. *Recent advances in understanding and managing diverticulitis*. F1000Research 2018;7:971

<sup>5</sup> Cuomo R, Barbara G, Pace F, et al. *Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease*. UEG Journal 2014;2:413-42.

*L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.*

# Effetti collaterali da antidepressivi nel trattamento della depressione maggiore

Alessandro Cuomo<sup>1,2</sup>, Andrea Fagiolini<sup>1</sup>,  
Piero Antonio Magnani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>. Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Siena, Divisione di Psichiatria;

<sup>2</sup>. S.C. Psichiatrica ASST Mantova 1 Carlo Poma

video

[https://www.youtube.com/watch?v=3e4I0Tu-4\\_k&feature=youtu.be](https://www.youtube.com/watch?v=3e4I0Tu-4_k&feature=youtu.be)



## Introduzione

La depressione è ampiamente riconosciuta come un grave problema di salute pubblica in tutto il mondo e la terapia farmacologica con antidepressivi rappresenta uno dei suoi trattamenti fondamentali.

Negli ultimi anni, la psicoterapia si è affacciata come valida alternativa, dimostrando efficacia soprattutto nelle forme più lievi della malattia<sup>1</sup>, per quanto sia utile anche nei casi più gravi, come trattamento complementare e non alternativo alla terapia farmacologica.

Altri trattamenti della depressione, ad esempio nei casi di resistenza, inefficacia e/o scarsa tollerabilità, includono la stimolazione del nervo vagale (VNS), la stimolazione magnetica transcranica ripetuta (rTMS) e la terapia elettroconvulsivante (ECT), ma si tratta di interventi non ampiamente disponibili o di non semplice esecuzione<sup>2</sup>.

I principi alla base della prescrizione medica di una terapia antidepressiva sono i seguenti:

- discutere con il paziente la scelta e il razionale del farmaco esplorando contestualmente l'utilità/disponibilità di alternative non farmacologiche;
- informare il paziente sui potenziali effetti della terapia e che il miglioramento sarà graduale e non immediato;
- prescrivere il farmaco antidepressivo a una dose che abbia una buona probabilità di efficacia (se necessario, con adeguata titolazione);

- per un primo e singolo episodio, continuare il trattamento per almeno 6-12 mesi dopo la risoluzione dei sintomi (più episodi possono richiedere tempi prolungati);
- ridurre gradualmente gli antidepressivi quando debbano essere interrotti; informare sempre il paziente sul rischio e sulla natura dei sintomi da interruzione e sul rischio di una possibile ripresa di malattia in assenza di trattamento.

In questo capitolo sarà approfondito l'uso degli antidepressivi, dedicando attenzione ai potenziali affetti collaterali, alle strategie di *switch* e alla sequenzialità dei trattamenti.

## Antidepressivi: panoramica

### Usi principali

Si riportano sotto le condizioni in cui più spesso vengono utilizzati gli antidepressivi. Alcuni degli usi sotto non rientrano tra le indicazioni ufficialmente approvate e riportate in scheda tecnica, alla quale si rimanda per la valutazione per ognuno dei farmaci riportati in questo manoscritto.

- Disturbo depressivo maggiore e altri disturbi depressivi unipolari.
- Depressione bipolare.
- Disturbo da panico.
- Disturbo d'ansia sociale.
- Disturbo d'ansia generalizzato.
- Disturbo post-traumatico da stress.
- Disturbo ossessivo-compulsivo.
- Depressione con caratteristiche psico-

tiche (in combinazione con un farmaco antipsicotico).

- Bulimia nervosa.
- Dolore neuropatico.
- Insonnia.
- Enuresi.
- Depressione atipica.

### Uso clinico degli antidepressivi

Fin dall'introduzione della fluoxetina, gli SSRI e gli SNRI rappresentano il trattamento farmacologico iniziale più frequentemente prescritto per il disturbo depressivo maggiore (MDD). Il successo di questi nuovi agenti nel rimpiazzare i triciclici (TCA) (imipramina, clomipramina, amitriptilina) e gli inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) come agenti di prima scelta non si basa su differenze stabilite nell'efficacia, ma anche su un profilo di effetti collaterali e sicurezza generalmente più favorevole. Chiaramente, i nuovi antidepressivi (SSRI, SNRI, NRI, NDRI) presentano maggiori vantaggi in termini di sicurezza o tollerabilità rispetto alle due precedenti classi di farmaci antidepressivi. Gli ultimi farmaci che sono stati sviluppati, dopo gli IMAO, TCA e SSRI e SNRI, presentano un meccanismo di azione e una tollerabilità ancora più peculiari. Ad esempio vortioxetina, un farmaco ad azione multimodale (modulatore dell'attività della serotonina e in maniera indiretta anche della noradrenalina, dopamina, istamina, acetilcolina, GABA e glutammato) associa all'efficacia antidepressiva su sintomi,

**TABELLA I.**

Diverse classi farmacologiche di antidepressivi.

Classe farmacologica	Esempi
<b>Antidepressivi ciclici</b>	
SSRI - Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina	Citalopram, fluoxetina, paroxetina, escitalopram, fluvoxamina, sertralina
NDRI - Inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina e della dopamina	Bupropione
SNRI - Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina	Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, levomilnacipran
SARI - Antagonisti del recettore della serotonina - 2/Inibitori della ricaptazione della serotonina	Trazodone, nefazodone
Inibitori del reuptake della noradrenalina	Reboxetina
Antidepressivi con meccanismo multimodale	Vortioxetina, vilazodone
NaSSA - Agenti specificatamente serotoninergici/noradrenergici	Mirtazapina
Agenti triciclici non selettivi (mix di inibizione del reuptake/blocco dei recettori)	Amitriptilina, desipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina
<b>Inibitori della monoamino ossidasi</b>	
RIMA - inibitori reversibili della MAO-A	Moclobemide
IMAO - Inibitori irreversibili delle MAO (A&B)	Fenelzina, tranilcipromina
Inibitori irreversibili della MAO-B	Selegilina

come l'anedonia, l'appiattimento affettivo e i difetti cognitivi, un particolare profilo di effetti collaterali caratterizzato da una buona tollerabilità metabolica, da un ridotto rischio di interazioni e da un ridotto rischio di determinare effetti collaterali particolarmente fastidiosi nella terapia di lungo termine, come la disfunzione sessuale.

### Inizio dell'effetto antidepressivo

È opinione comune che gli antidepressivi non esercitino i loro effetti nelle prime 2-4 settimane di trattamento. Tuttavia, questa osservazione è stata nel tempo riconsiderata. Tutti gli antidepressivi mostrano infatti la tendenza a dare una percentuale di miglioramento particolarmente elevata nelle prime 1-2 settimane. Naturalmente il miglioramento non è di solito tale da determinare la remissione dell'episodio in corso ma è ormai chiaro che alcuni cambiamenti dei sintomi possano essere osservati fin dai primi giorni. La separazione statistica dal placebo è stata di solito osservata a 2-4 settimane dall'inizio del trattamento, ma un cambiamento numericamente superiore (nei punteggi delle scale di valutazione) nel gruppo trattato con il farmaco, rispetto a quello trattato con placebo, si vede già dopo 1-2 settimane e, in larghe

meta-analisi (statisticamente più potenti), tale variazione raggiunge anche i livelli di significatività statistica<sup>3-5</sup>.

Ne consegue che negli individui in cui non è evidente alcun effetto antidepressivo dopo il trattamento di 3-4 settimane, potrebbe essere necessario modificare la dose o il farmaco considerato, senza dover attendere periodi più lunghi. Nel primo periodo di trattamento è comunque molto più probabile che il paziente percepisca gli effetti collaterali del farmaco (destinati in molti casi a diminuire nel tempo), come sedazione diurna, problemi gastrointestinali, disfunzione sessuale, piuttosto che un primo iniziale miglioramento. Per questo motivo, e al fine di migliorare la relazione terapeutica e l'aderenza al farmaco, è sempre importante ricordare ai pazienti che gli effetti collaterali sono di solito leggeri e autolimitati (salvo naturalmente restare sempre a disposizione per una rivalutazione precoce), mentre gli effetti terapeutici sono lenti e progressivi. Sebbene vi siano alcune differenze nell'efficacia delle diverse classi di antidepressivi per i diversi tipi di depressione, molte delle differenze clinicamente significative tra gli una classe di antidepressivi e un'altra, sono da ascrivere ai diversi profili di effetti collaterali.

### Effetti collaterali degli antidepressivi

#### Panoramica

Gli effetti collaterali dei farmaci psicotropi possono compromettere seriamente non solo l'aderenza e conseguente efficacia del trattamento, ma anche la qualità di vita del paziente. Per questi motivi è importante che il medico sia consapevole dei potenziali effetti avversi e della loro gestione ottimale. Determinare quale farmaco stia causando uno specifico effetto collaterale e/o se un qualsiasi farmaco sia da ritenersi responsabile per un determinato effetto avverso può essere difficoltoso. Ad esempio, più della metà dei pazienti con depressione malinconica non trattata riportano cefalea, stitichezza e sedazione; questi stessi sintomi sono frequentemente descritti come gli effetti collaterali dei farmaci antidepressivi, ma spesso sono, almeno in parte, dovuti a altri fattori<sup>6</sup>.

Se gli effetti avversi non sono particolarmente severi, un approccio graduale di valutazione e gestione nel tempo (in termini di valutazione della natura, causalità, tendenza all'aumento o riduzione nell'intensità, gravità, ecc.) può aiutare a garantire che siano affrontati e trattati solo quegli effetti che tendano a permanere oltre qualche

**TABELLA I.***Eventi avversi comuni degli antidepressivi.*

Farmaco	Sedazione	Ipotensione posturale	Disturbi della conduzione cardiaca	Effetti anticolinergici	Nausea/vomito	Disfunzioni sessuali
<b>Triciclici (TCA)</b>						
Amitriptilina	+++	+++	+++	+++	+	+++
Clomipramina	++	+++	+++	++	++	+++
Dosulepin	+++	+++	+++	++	+	+
Doxepin	+++	++	+++	+++	+	+
Imipramina	++	+++	+++	+++	+	+
Lofepramina	+	+	+	++	+	+
Nortriptilina	+	++	++	+	+	+
Trimipramina	+++	+++	++	++	+	+
<b>SSRI e nuova generazione</b>						
Citalopram	-	-	+	-	++	+++
Escitalopram	-	-	+	-	++	+++
Fluoxetina	-	-	-	-	++	+++
Fluoxamina	+	-	-	-	++	+++
Paroxetina	+	-	-	+	++	+++
Sertralina	-	-	-	-	++	+++
Vilazodone	-	-	-?	-	++	++
Vortioxetina	-	+	-	-	++	+
<b>Altri</b>						
Agomelatina	+	-	-	-	-	-
Duloxetina (SNRI)	-	-*	-	-	++	++
Levomilnacipran (SNRI)	-	-*	-	-	++	++
Mianserina	++	-	-	-	-	-
Mirtazapina (NaSSA)	+++	+	-	+	+	-
Reboxetina	+	-	-	+	+	+
Trazodone (SARI)	+++	+	+	+	+	+
Venlafaxina (SNRI)	-	-*	+	-	+++	+++
<b>IMAO</b>						
Isocarbossazide	+	++	+	++	+	+
Fenelzina	+	+	+	+	+	+
Tranilcipromina	-	+	+	+	+	+
RIMA						
Moclobemide	-	-	-	-	+	+

+++; incidenza/gravità elevata; ++: moderata; +: bassa; -: molto bassa/nessuna. \* Riportata ipertensione.

giorno o ora, evitando reazioni istintive che portino alla sospensione immediata di un farmaco potenzialmente utile e tollerato.

In questo articolo verranno discussi gli effetti collaterali più comuni dei farmaci antidepressivi nel tentativo di guidare i medici nelle decisioni terapeutiche e nella gestione degli effetti avversi. Per ciascun agente o classe di agenti esamineremo gli effetti collaterali iniziali e a lungo termine, gli eventi avversi gravi ma rari, le conseguenze del sovradosaggio e (ove applicabile) i sintomi di astinenza.

### Scelta dell'antidepressivo e relativi eventi avversi

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono meglio tollerati rispetto ai vecchi antidepressivi triciclici (TCA) e agli inibitori delle monoamino ossidasi (MAOI), e sono ancora raccomandati fra i trattamenti farmacologici di prima linea per la depressione <sup>1</sup>.

Alcune network meta-analisi <sup>7,8</sup> suggeriscono che alcuni antidepressivi possono essere più efficaci di altri, ma ciò non è stato dimostrato in modo coerente negli studi *head to head*. I profili di sicurezza degli antidepressivi sono molto variabili. Ad esempio, la paroxetina è stata associata con un aumento di peso maggiore e una maggiore incidenza di disfunzione sessuale e sertralina con una maggiore incidenza di nausea, diarrea rispetto ad altri SSRI <sup>9</sup>.

Anche gli inibitori della ricaptazione doppia (serotonina e noradrenalina) come venlafaxina e duloxetina tendono a essere tollerati meglio dei farmaci TCA. Con tutti i farmaci c'è una marcata variazione interindividuale nella tollerabilità che non è facilmente prevedibile dalla conoscenza dei probabili effetti avversi di un farmaco. Di solito è richiesto un approccio flessibile per trovare il farmaco giusto: gli SSRI come classe sono associati a una serie di effetti avversi tra cui la disfunzione sessuale, l'iponatremia e sanguinamenti gastrointestinali. I TCA hanno un numero di effetti avversi cardiovascolari da blocco canali Na<sup>+</sup> (ipotensione, tachicardia e prolungamento dell'intervallo QTc), antistaminici (sedazione, aumento di peso), anticolinergici (stipsi, ritenzione urinaria, xerostomia, xeroftalmia, confusione mentale), anti-alfa adrenergici (ipotensione ortostatica) e sono particolarmente tossici

in caso di sovradosaggio <sup>10</sup>. Gli IMAO, ora usati raramente, hanno un potenziale di interazione con i cibi contenenti tiramina e di causare crisi ipertensive.

Tutti i farmaci antidepressivi possono inoltre causare sintomi da sospensione, con farmaci senza metaboliti attivi e/o a breve emivita più problematici sotto questo aspetto (ad es. paroxetina e venlafaxina).

### SSRI - Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors

L'efficacia complessiva degli SSRI nel trattamento della depressione è equivalente a quella degli agenti tradizionali, compresi i TCA e gli IMAO, la moclobemide <sup>11</sup> e la fenelzina <sup>12</sup>. Inoltre farmaci SSRI sembrano tra loro ugualmente efficaci nel trattamento della depressione <sup>13</sup>.

Grazie al loro profilo di sicurezza favorevole, gli SSRI sono prescritti come trattamento di prima linea nella maggioranza dei soggetti. Gli SSRI sono generalmente ben tollerati. Tuttavia, prove crescenti suggeriscono che pazienti con determinate caratteristiche di gravità e sottotipi di depressione <sup>14</sup> e/o un maggior numero di sintomi somatici (dolore, mal di testa e affaticamento <sup>15</sup>) siano meno responsivi agli SSRI rispetto ai pazienti senza tali caratteristiche.

Generalmente, gli effetti collaterali dei SSRI sono ben tollerati <sup>16</sup>. Nei pazienti che non tollerano il trattamento con un farmaco di questa classe è possibile effettuare lo *switch* a un altro SSRI, o a un farmaco di classe diversa, e nella maggioranza dei casi il trattamento risulterà efficace e ben tollerato <sup>17-20</sup>.

Gli effetti collaterali più comuni che insorgono con l'uso degli SSRI sono effetti gastrointestinali (nausea, diarrea, pirosi gastrica). Altri effetti indesiderati comuni sono eruzione cutanee, secchezza delle fauci <sup>21</sup>; o sintomi a carico del sistema nervoso centrale come vertigini, irrequietezza, tremore, insonnia, sedazione diurna.

Effetti collaterali meno comuni che insorgono con gli SSRI sono rash, iponatremia, alopecia, sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH: più di frequente con la fluoxetina), bruxismo, acatisia e altri sintomi motori, come i sintomi extrapiramidali <sup>22,23</sup>. Alcuni *case report* segnalano dei peggioramenti nei sinto-

mi motori in pazienti affetti da malattia di Parkinson <sup>23,24</sup> e un aumento della richiesta di levodopa dopo l'inizio del trattamento con gli SSRI per la depressione. Alcuni pazienti possono manifestare, inoltre, sintomi cognitivi, come scarsa attenzione/concentrazione, e sintomi psicologici, come apatia ed appiattimento emotivo.

I potenziali effetti avversi neuroendocrini e scheletrici degli SSRI devono ancora essere esplorati sistematicamente <sup>25</sup>. Tuttavia, uno studio ha dimostrato che il 4,5% degli uomini e il 22,2% delle donne con MDD hanno sviluppato iperprolattinemia in seguito al trattamento con gli SSRI <sup>26</sup>.

Negli adulti di età pari o superiore a 50 anni è stata osservata associazione tra SSRI a un aumento del rischio di fratture <sup>27</sup>. Gli SSRI sembrano avere una tossicità estremamente bassa in caso di sovradosaggio <sup>28</sup>.

In termini di effetti collaterali cardiovascolari, gli SSRI sono generalmente considerati sicuri. È comunque da monitorare eventuale prolungamento dell'intervallo QTc e conseguente aumento del rischio di torsione di punta (aritmia ventricolare potenzialmente letale). In effetti tutti gli SSRI sono risultati associati a casi di prolungamento del QTc sia a dosi terapeutiche sia in sovradosaggio <sup>29</sup>. In particolare, sia citalopram che escitalopram sono controindicati in pazienti affetti da noto prolungamento dell'intervallo QT o sindrome congenita del QT lungo e in co-somministrazione con medicinali noti per causare un prolungamento dell'intervallo QT.

Tra tutti gli antidepressivi, la fluoxetina e sertralina hanno la letteratura più ampia a sostegno della sicurezza riproduttiva <sup>31</sup>.

L'uso a lungo termine degli SSRI è caratterizzato dall'insorgenza di effetti collaterali impattanti sulla vita del paziente, tra questi la disfunzione sessuale che si può declinare come riduzione della libido, ritardo dell'eiaculazione, impotenza e anorgasmia o il peggioramento di disfunzioni già presenti nella persona con depressione <sup>32</sup>. Le disfunzioni sessuali si verificano in circa il 30% dei pazienti trattati con gli SSRI e colpisce uomini e donne e tendono a migliorare rapidamente con la temporanea interruzione del trattamento, soprattutto con i farmaci caratterizzati da una breve emivita <sup>33</sup>. Occorre tenere in considerazione che periodi di interruzione prolungati possono

causare sintomi da sospensione o ricadute della depressione. Un altro effetto a lungo termine significativo è l'aumento di peso corporeo. In alcuni pazienti all'inizio della terapia potrebbe verificarsi perdita di appetito e una conseguente perdita di peso, che però non si mantiene nella fase di mantenimento del trattamento<sup>34,35</sup>. La paroxetina sembra essere l'SSRI che dà il maggiore rischio di aumento di peso<sup>36</sup>.

Gli SSRI possono aumentare il rischio di sanguinamento (comparsa di lividi ed epistassi). Tali eventi sono principalmente da imputare agli effetti sui recettori della serotonina nelle piastrine, con conseguente riduzione dell'attivazione piastrinica e dell'aggregazione. Sembra che il rischio di sanguinamento associato all'uso degli SSRI sia simile a quello dei farmaci antinfiammatori non steroidei a basso dosaggio. Tuttavia, uno studio sistematico su questa problematica non ha rivelato anomalie nell'aggregazione piastrinica, nell'ematopoesi o nel profilo di coagulazione in pazienti trattati con gli SSRI<sup>37</sup>.

La brusca interruzione del trattamento con gli SSRI può comportare l'insorgenza di sintomi da sindrome da sospensione nell'arco di 1-3 giorni. Tra questi sintomi vi sono sintomi dell'equilibrio (vertigini, atassia), disturbi del sonno (insonnia, sonno frammentato, sogni vividi e spesso spaventosi), sintomi psicologici (nervosismo, irritabilità, ansia, crisi di pianto, agitazione), sintomi simil-influenzali (cefalea, letargia, mialgia, rinorrea e brividi), sintomi gastrointestinali (nausea, vomito e diarrea) e disturbi sensoriali (parestesie, sensazione di shock elettrico)<sup>38,39</sup>. Si ritiene che la sindrome sia causata dalla riduzione dei livelli di serotonina a livello dei recettori per la serotonina sinaptici, che sono desensitizzati nel contesto nell'inibizione della ricaptazione della serotonina.

Il rischio che tali eventi avversi si manifestino sembra essere correlato all'SSRI con emivita breve, infatti con la fluoxetina presenta un rischio inferiore rispetto a paroxetina<sup>38,40</sup>.

Per eventi avversi più gravi correlati alla sospensione, può essere necessaria una reintroduzione dell'SSRI seguita da una riduzione graduale<sup>41</sup>. Anche lo *switch* a un altro SSRI può essere utile nella risoluzione dei sintomi da sospensione, che di solito

impiega circa 24 ore dalla prima somministrazione.

## SNRI - Inibitori della serotonina noradrenalina re-uptake

Venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina e levomilnacipran sono inibitori relativamente potenti del re-uptake della serotonina e della norepinefrina e sono pertanto considerati SNRI. Sono tutti approvati per il trattamento della depressione. Desvenlafaxina e levomilnacipran non sono in commercio in Italia.

Venlafaxina è stato il primo SNRI a ottenere l'approvazione della FDA per il trattamento della depressione. A dosi giornaliere < 150 mg, venlafaxina è sostanzialmente un SSRI, visto che inibisce in modo significativo solo la ricaptazione della serotonina. A dosi > 150 mg,<sup>42</sup> venlafaxina inibisce invece sia il riassorbimento di serotonina che quello noradrenalina<sup>43,44</sup>.

La venlafaxina è metabolizzata dal CYP 450 2D6, di cui è anche un inibitore molto debole. L'emivita della venlafaxina e del suo metabolita attivo, O-desmetilvenlafaxina, è di circa 5 e 11 ore, rispettivamente. Alcune meta-analisi suggeriscono che la venlafaxina sia più efficace degli SSRI nel trattamento della depressione maggiore<sup>45-47</sup>, a eccezione dell'escitalopram, la cui efficacia relativa sembra essere comparabile<sup>48</sup>.

Anche venlafaxina viene anche comunemente scelta fra i trattamenti di prima linea per la depressione<sup>49</sup>. Viene, inoltre, utilizzata nella depressione resistente al trattamento come strategia "next-step"<sup>50-58</sup>.

L'aumento e la combinazione di venlafaxina con altri agenti serotoninergici, come triptofano, 5-HT o i MAOI possono causare la sindrome serotoninergica. La venlafaxina non ha effetti colinergici, antistaminici e alfa<sub>1</sub>-adrenergici significativi.

Gli effetti indesiderati più comuni della venlafaxina sono simili a quelli degli SSRI e comprendono nausea, insonnia, sedazione, disfunzione sessuale, cefalea, tremori, palpitazioni e vertigini<sup>59</sup>, oltre a sudorazione eccessiva, tachicardia, secchezza delle fauci e stitichezza. Esistono anche casi di bruxismo<sup>60,61</sup>. Tra gli effetti indesiderati più gravi sono stati segnalati la sindrome di SIADH e la sindrome serotoninergica.

Anche il potenziale della venlafaxina per la disfunzione sessuale sembra essere paragonabile a quello degli SSRI<sup>62,63</sup>. L'incidenza di effetti collaterali gastrointestinali e vertigini sembra essere inferiore con l'uso della formulazione XR rispetto al rilascio immediato<sup>64</sup>. Tra il 2 e il 6% dei pazienti sperimenta anche un aumento della pressione diastolica<sup>65</sup>, che sembra essere dose-correlata (in particolare 7% dei pazienti che assumono 300 mg al giorno o meno e nel 13% che assume dosi superiori a 300 mg)<sup>66</sup>. La formulazione a rilascio prolungato (XR) sembra essere associata a tassi inferiori di ipertensione.

La venlafaxina non sembra avere effetti avversi sostanziali sul sistema cardiovascolare, sebbene almeno uno studio abbia suggerito la possibilità di un prolungamento del QTc<sup>67</sup>. Infine, in uno studio non controllato, 4 su 13 pazienti trattati con venlafaxina durante la terapia elettroconvulsivante (ECT) hanno avuto episodi di asistolia<sup>68</sup>. Sebbene gli autori abbiano notato che questo evento avverso serio si è verificato in pazienti sottoposti a dosi giornaliere di venlafaxina > 300 mg e in pazienti anestetizzati con propofol, in assenza di ulteriori dati l'uso di venlafaxina in pazienti che richiedono ECT con probabile anestesia generale dovrebbe essere evitato.

La brusca interruzione della venlafaxina, data la sua breve emivita (2-5 ore), può comportare il rischio di eventi avversi correlati alla sospensione simili a quelli descritti per gli SSRI (specialmente paroxetina)<sup>69</sup>. Il sovradosaggio di venlafaxina causa generalmente sintomi simili ma più invalidanti degli SSRI e meno dei TCA.

Duloxetina è un inibitore del riassorbimento di serotonina e noradrenalina<sup>70</sup>. La duloxetina sembra essere efficace quanto gli SSRI nel trattamento della depressione maggiore con particolari vantaggi nelle forme di depressione anergica, ritardata<sup>71</sup> associata a sintomatologia algica<sup>72,73</sup>.

La duloxetina non presenta significativi effetti colinergici, antistaminici e alfa<sub>1</sub>-adrenergici. Duloxetina viene metabolizzata dal CYP 450 2D6, di cui è anche un moderato inibitore, intermedio tra paroxetina e sertralina. L'emivita di duloxetina è di circa 12,5 ore. L'interruzione improvvisa del farmaco è associata a un profilo di sintomi da sospensione simile a quello osservato con gli



antidepressivi SSRI e SNRI <sup>74</sup>. Nel complesso duloxetina è ben tollerata <sup>75</sup>. Gli effetti indesiderati comuni associati a duloxetina sono simili a quelli che insorgono con gli SSRI e includono secchezza delle fauci, mal di testa, nausea, sonnolenza, sudorazione, insonnia e affaticamento <sup>76</sup>.

Duloxetina non sembra avere effetti significativi sulla pressione sanguigna o su altri parametri cardiovascolari, compreso l'intervallo QTc. La disfunzione sessuale può verificarsi, ma è meno comune rispetto al trattamento con gli SSRI, come la paroxetina <sup>77</sup>. Una piccola percentuale di pazienti va incontro a un aumento delle transaminasi epatiche. Questo evento avverso solitamente è asintomatico, ma i pazienti con malattia epatica cronica o cirrosi hanno sperimentato livelli elevati di bilirubina, fosfatasi alcalina e transaminasi, e dunque si raccomanda di evitare duloxetina in pazienti che consumano elevate quantità di alcol o che mostrano evidenza di malattia epatica cronica <sup>78</sup>.

### **NDRI - Inibitori della noradrenalina/re-uptake della dopamina**

Il bupropione è un inibitore della noradrenalina e del re-uptake della dopamina (NDRI) composto di fenetilamina, efficace per il trattamento della depressione maggiore. Il bupropione viene rapidamente assorbito dopo la somministrazione orale e mostra un'eliminazione bifasica, con un'emivita di eliminazione da 11 a 14 ore. Il bupropione mostra un'efficacia simile agli SSRI nel trattamento dei sintomi depressivi e dell'ansia nella depressione, ed è più efficace degli SSRI nel trattamento della sonnolenza e dell'affaticamento nella depressione <sup>81,82</sup>. È stato dimostrato che il bupropione è efficace quanto la venlafaxina (SNRI) nel trattamento di depressione maggiore <sup>83</sup>. Un vantaggio del trattamento con bupropione rispetto agli SSRI è il minor rischio di effetti collaterali a lungo termine come le disfunzioni sessuali <sup>62,63, 84-90</sup> e l'aumento di peso. L'uso a lungo termine di bupropione (44 settimane) non porta, infatti, a variazioni significative nel peso corporeo rispetto a placebo <sup>91</sup>.

Il trattamento con bupropione è, inoltre, associato a una minore incidenza di effetti

collaterali gastrointestinali (nausea e diarrea) e sedazione rispetto a gli SSRI <sup>81,83,88,89</sup>.

Il bupropione non ha proprietà anticolinergiche e non causa ipotensione ortostatica che altera la conduzione cardiaca in modo clinicamente significativo. Gli effetti indesiderati comuni comprendono agitazione, insonnia, perdita di peso, secchezza delle fauci, cefalea, costipazione e tremore, anoressia, nausea e insonnia.

L'evento avverso più clinicamente rilevante è il rischio di abbassamento della soglia epilettogena. Con la formulazione a rilascio immediato il tasso è pari allo 0,4% (4 su 1.000) con dosi fino a 450 mg/die, mentre con bupropione a rilascio prolungato la percentuale è dello 0,1% (1 su 1.000) con dosi fino a 300 mg/die <sup>92</sup>. I pazienti devono essere trattati con bupropione con estrema cautela se predisposti a epilessia. Inoltre, il bupropione può indurre convulsioni in pazienti con bulimia nervosa, storia clinica di trauma cranico e squilibrio elettrolitico, dovrebbe quindi essere evitato in questi pazienti. Il sovradosaggio è raramente fatale, sebbene in overdose si siano verificate convulsioni, aritmie e morte. Non esiste una sindrome da astinenza associata alla brusca interruzione del bupropione.

### **SARI - Serotonina con antagonisti del recettore/agonisti**

#### **Trazodone**

Sebbene gli antagonisti del recettore della serotonina trazodone e nefazodone abbiano dimostrato un'efficacia comparabile agli SSRI nel trattamento della depressione <sup>93</sup>, questi farmaci vengono usati molto raramente in monoterapia nella depressione. Il trazodone viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale, e raggiunge livelli di picco nell'arco di 1 o 2 ore. Ha un'emivita di eliminazione relativamente breve, da 3 a 9 ore, ed è escreto principalmente nelle urine (75%).

Il trazodone a basso dosaggio (da 25 a 150 mg) è comunemente usato nel trattamento dell'insonnia secondaria all'uso degli antidepressivi <sup>94</sup>, strategia che può anche comportare un miglioramento dei sintomi depressivi <sup>95</sup>.

Gli effetti indesiderati più comuni del trazodone sono sedazione, ipotensione ortostati-

ca e cefalea, secchezza delle fauci, nausea e vertigini; l'ortostasi è molto più comune rispetto al nefazodone, con segnalazioni di sincope <sup>96</sup>. L'aumento di peso e la disfunzione sessuale sono rari. Il trazodone è privo delle proprietà chinidiniche degli antidepressivi ciclici ma, in rari casi, è stato associato ad aritmie cardiache, che possono essere correlate alla sua capacità di inibire i canali del potassio. Pertanto, il trazodone deve essere usato con cautela nei pazienti con malattia cardiaca nota.

Un raro, ma grave, effetto collaterale del trazodone è il priapismo (sia del pene che del clitoride) <sup>97,98</sup> che richiede cure mediche immediate. Il priapismo si verifica in circa 1 su 6.000 pazienti maschi che assumono trazodone; questo effetto di solito si verifica entro il primo mese di trattamento <sup>97</sup> ed è stato attribuito alle proprietà di blocco dell'alfa-adrenocettore del trazodone che interferisce con il controllo simpatico della detumescenza del pene <sup>99</sup>.

Sono stati segnalati rari casi di epatotossicità associati all'uso di trazodone <sup>100</sup>, e casi fatali di sovradosaggio <sup>101</sup>. In una review, il trazodone ha riportato uno dei più bassi rischi epilettici rispetto a tutti gli antidepressivi esaminati <sup>102</sup>. In caso di sovradosaggio è raramente fatale e la sedazione con l'ipotensione sono gli effetti avversi più comuni. Non esiste una sindrome da sospensione.

### **NaSSA - Alfa2-adrenergici antagonisti dei recettori**

La mirtazapina mostra un'efficacia comparabile agli SSRI <sup>103</sup> e alla venlafaxina <sup>104,105</sup> nel trattamento della depressione maggiore. La mirtazapina ha una cinetica lineare in un intervallo di dose compreso tra 15 e 80 mg e la sua emivita di eliminazione varia da 20 a 40 ore, in linea con il tempo necessario a raggiungere lo stato stazionario (da 4 a 6 giorni). La biotrasformazione è principalmente mediata dagli isoenzimi CYP 2D6 e CYP 3A4.

Il farmaco è più efficace a dosi da 30 a 45 mg (sebbene nei casi refrattari sia stato usato 60 mg/die), di solito somministrato in un'unica dose alla sera. Mirtazapina è maggiormente associata a sedazione e aumento di peso rispetto agli SSRI, a causa del blocco del recettore per l'istamina <sup>106-109</sup>. L'uso diffuso di mirtazapina come agente

di prima linea nella depressione è stato principalmente limitato da questi effetti collaterali <sup>110</sup>. La sedazione può essere meno prevalente con dosi elevate ( $\geq 30$  mg/die). L'aumento di peso è l'effetto collaterale a lungo termine più comune ed è accompagnato da un aumento dei lipidi in circa il 15% dei soggetti. Altri effetti indesiderati comuni comprendono vertigini, secchezza delle fauci, stitichezza e ipotensione ortostatica. A causa del blocco dei recettori 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub>, la mirtazapina è associata a un rischio minore di cefalea e nausea ed a un effetto antiemetico <sup>106-108,111,112</sup> rispetto agli SSRI. Il trattamento con mirtazapina è, inoltre, associato a una minore incidenza di disfunzioni sessuali rispetto ai SSRI <sup>63,107</sup> e lo *switch* a mirtazapina può alleviare le disfunzioni sessuali indotte da SSRI nei remittenti SSRI <sup>113</sup>.

La mirtazapina vanta effetti cardiovascolari minimi, assenza di sintomi da sospensione e un basso tasso di mortalità in caso di sovradosaggio.

### TCA - Antidepressivi triciclici e correlati ciclici

In generale, gli effetti collaterali dei TCA e dei relativi antidepressivi ciclici sono più difficili da tollerare per i pazienti rispetto agli effetti collaterali dei nuovi farmaci e sono probabilmente alla base dei tassi di abbandono più elevati rispetto a quelli degli SSRI <sup>114</sup>.

Complessivamente, i TCA amminici secondari (desipramina, nortriptilina) tendono a causare meno effetti anticolinergici, antistaminici e anti-alfa, rispetto ai TCA delle ammine terziarie (amitriptilina, imipramina). Gli effetti collaterali anticolinergici dei TCA tipicamente includono: secchezza delle fauci, visione offuscata, stitichezza, ritenzione urinaria, tachicardia, confusione, disfunzioni sessuali. Infine, a causa di questi effetti dovrebbero essere evitati nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, ipertrofia prostatica e/o demenza con stati confusionali acuti <sup>115</sup>.

Anche se si riscontra una minore probabilità cadute o fratture, il potenziale sedativo di vari antidepressivi TCA è da prendere in seria considerazione anche nei pazienti depressi più giovani, poiché questo effetto può aumentare il rischio

di mortalità per incidente automobilistico. Infatti, in una recente revisione <sup>116</sup>, sedativi antidepressivi (dotiepina, amitriptilina, imipramina, doxepina e mianserina) sono risultati interferenti alla guida su un test su strada paragonabile alle alterazioni riscontrate nei conducenti con un livello di alcol nel sangue di 0,8 mg/ml, mentre gli antidepressivi non sedativi (moclobemide, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina e nefazodone) non hanno mostrato di influenzare negativamente le prestazioni di guida.

Sedazione, ipotensione ortostatica e gli effetti anticolinergici sono eventi avversi che si verificano più frequentemente con i TCA ammine terziarie, come amitriptilina, doxepina, clomipramina e imipramina, rispetto ai TCA ammine secondarie, ad esempio nortriptilina, desipramina e protriptilina <sup>115</sup>.

Gli effetti collaterali antistaminici sono correlati al blocco del recettore H<sub>1</sub> istaminergico e tipicamente includono aumento dell'appetito, aumento di peso, sedazione e affaticamento. L'aumento di peso con TCA può essere notevole, con una media di 0,5-1,5 kg al mese <sup>117</sup>. Di conseguenza, i TCA possono complicare la gestione del diabete e peggiorare il controllo glicemico e dovrebbero essere evitati laddove possibile nei diabetici <sup>118</sup>. I TCA possono anche dare iperlipidemia, complicando così il loro uso a lungo termine nei pazienti con iperlipidemia <sup>119</sup>. La xerostomia secondaria agli effetti anticolinergici e antistaminici può anche aumentare il rischio di patologie orali, in particolare di carie dentaria <sup>120</sup>. I TCA possono dare luogo a problemi cardiaci e a variazioni elettrocardiografiche, soprattutto in soggetti sensibili, in cui l'uso deve essere evitato. I TCA sono, infatti, strutturalmente simili agli antiaritmici di classe I, che sono in realtà pro-aritmici in circa il 10% della popolazione. Inoltre, i TCA sono stati associati a un aumento del rischio di infarto miocardico rispetto agli SSRI <sup>115</sup>. Quando i TCA sono utilizzati in associazione a con altri agenti serotoninergici, soprattutto i IMAO, possono dare luogo a sindrome serotoninergica, che comprende sintomi come confusione, agitazione, eccitabilità neuromuscolare (anche convulsioni). I TCA possono anche causare sudorazione eccessiva <sup>115</sup>. A causa dell'inibizione dei canali del sodio e dei recettori colinergici, i TCA comportano anche il rischio di convulsioni. La mapro-

tilina e la clomipramina sono considerati i TCA con il maggior rischio di convulsioni <sup>121</sup>. Questo rischio combinato di convulsioni e aritmie rende i TCA meno sicuri durante il sovradosaggio <sup>28</sup>.

La disfunzione sessuale è stata descritta con i triciclici, ma sembra essere meno comune rispetto agli SSRI. Questo effetto collaterale sembra essere associato ai composti perlopiù ad azione serotoninergica, come la clomipramina.

Il sovradosaggio da TCA è spesso letale, con la morte che si verifica più spesso per via degli effetti cardiovascolari <sup>115</sup>. La sindrome da sospensione si può manifestare con malessere, nausea, dolori muscolari, brividi, diaforesi e ansia) in seguito all'interruzione brusca del TCA <sup>115</sup>.

### IMAO - Inibitori della monoamino ossidasi

Gli effetti collaterali degli IMAO irreversibili non sono generalmente più gravi o più frequenti rispetto agli altri farmaci antidepressivi e comprendono vertigini, ipotensione ortostatica, cefalea, secchezza delle fauci, stitichezza, nausea, visione offuscata, edema periferico, problemi di memoria, sincope, disturbi urinari, debolezza, insonnia, agitazione, sedazione e contrazioni miocloniche.

Nella terapia di mantenimento possono insorgere disfunzione sessuale, aumento di peso, edema, crampi muscolari, desiderio di carboidrati, carenza di piridossina. Stitichezza o ritenzione urinaria sono più frequenti nel paziente anziano.

### Restrizioni dietetiche e interazioni farmacologiche

Come discusso in precedenza, il trattamento con IMAO comporta un rischio di crisi ipertensiva. Per minimizzare tale rischio, i pazienti devono attenersi a un regime dietetico rigoroso che esclude alimenti e bevande con un alto contenuto di ammine, inclusi tutti i formaggi stagionati; panna acida; yogurt; carni fermentate o essiccate; frattaglie; fave e baccelli (lima, lenticchie, nevi); lievito; crauti; salsa di soia e prodotti a base di soia; banane troppo mature e avocado; melanzana; spinaci; pesce in salamoia, essiccato o salato; caviale; uova di pesce; e alimenti contenenti glutammato monoso-

dico. I pazienti dovrebbero, inoltre, evitare il consumo di bevande contenenti caffeina e la maggior parte delle bevande alcoliche, in particolare birra e vino rosso, ma anche alcuni vini bianchi ed altri (sherry, vermouth). La lista dei cibi vietati ai pazienti che assumono IMAO non si limita a agli alimenti e bevande citate sopra, per cui è opportuno documentarsi in modo approfondito prima di prescrivere uno di questi farmaci. Gli IMAO sono estremamente pericolosi in caso di sovradosaggio. Le manifestazioni di tossicità possono insorgere lentamente, spesso nell'arco di 12 ore e raggiungono il massimo a 24 ore. I pazienti con sospetto sovradosaggio dovrebbero essere ricoverati per un'attenta osservazione. La morte può verificarsi precocemente a causa di convulsioni o aritmie, o, in seguito, a causa di asistolia, ipotensione o insufficienza renale. Possono anche verificarsi emolisi e una coagulopatia che contribuiscono al rischio di morbilità e mortalità<sup>124-126</sup>.

### Nuove opzioni terapeutiche: vortioxetina

Vortioxetina è un antidepressivo approvato circa 3 anni fa in Italia, caratterizzato da una buona tollerabilità in termini di rischio di aumento di peso, disfunzioni sessuali e interazioni con altri farmaci<sup>127</sup>. A differenza degli SSRI che non trattano bene, o a volte addirittura causano, l'appiattimento affettivo e l'anedonia, vortioxetina sembra inoltre efficace anche su queste condizioni<sup>128,129</sup>. Vortioxetina ha un'attività multimodale, come un antagonista del recettore della serotonina 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> e 5-HT<sub>1D</sub>, agonista parziale del recettore della serotonina 5-HT<sub>1B</sub>, agonista del recettore della serotonina 5-HT<sub>1A</sub> e inibitore del trasportatore della serotonina. Vortioxetina ha dimostrato di aumentare i livelli extracellulari di serotonina, dopamina e norepinefrina nella corteccia prefrontale mediale e nell'ippocampo ventrale<sup>130,131</sup>. Vortioxetina è metabolizzata primariamente dal CYP 450 2D6. L'emivita terminale di vortioxetina è di circa 66 ore. L'aumento e l'associazione di vortioxetina con altri agenti serotoninergici, triptofano, 5-HT o IMAO possono causare la sindrome serotoninergica. Vortioxetina non ha effetti colinergici, anti-istaminergici e alfa<sub>1</sub>-adrenergici significativi. I tassi di disfunzio-

ne sessuale emergente dal trattamento nei gruppi di somministrazione di vortioxetina erano simili a placebo<sup>132</sup>. In uno studio di estensione in aperto di 52 settimane, vortioxetina è risultata associata a un aumento di peso minimo<sup>133</sup>. In alcuni pazienti con disturbo depressivo maggiore, vortioxetina può esercitare un'azione benefica sul funzionamento cognitivo e dati suggeriscono che vortioxetina possa dare l'ulteriore vantaggio di effetti distintivi pro-cognitivi<sup>134,135</sup>. Il principale effetto collaterale di vortioxetina sull'inizio del trattamento è la nausea, che si presenta all'incirca allo stesso tasso degli SSRI e degli SNRI, generalmente in circa un quarto o un terzo dei pazienti<sup>132,136</sup>. Questo effetto collaterale ha portato all'interruzione del trattamento nell'1-4% dei soggetti e sembrava essere dose dipendente<sup>137</sup>. Oltre agli effetti collaterali gastrointestinali, altri effetti indesiderati non erano generalmente marcatamente diversi da quelli riportati nel gruppo placebo. Non ci sono sintomi significativi di interruzione associati alla cessazione improvvisa di vortioxetina, come previsto dalla sua lunga emivita terminale. Non è stato associato a un'aumentata incidenza di insonnia o sonnolenza diurna al di sopra del livello placebo, in contrasto con la venlafaxina, che ha prodotto maggiori tassi di insonnia, e duloxetine, che ha prodotto maggiori tassi di sonnolenza.

### Disturbi cognitivi e psicomotori

Uno studio randomizzato controllato suggerisce che vortioxetina (a 10 mg/die nell'arco di 15 giorni) non ha un impatto significativo sulle prestazioni cognitive e psicomotorie nel contesto della guida<sup>138-140</sup>. Anomalie al test epatico sono state osservate in una piccola percentuale di pazienti (meno dell'1%) in terapia a lungo termine con vortioxetina, ma tali aumenti sono generalmente lievi, asintomatici e transitori, e si risolvono nonostante la prosecuzione del trattamento. La disfunzione sessuale è un classico effetto collaterale dei farmaci che inibiscono potentemente il trasportatore 5-HT<sup>141</sup>. In uno studio, 477 pazienti con disturbo depressivo maggiore che stavano rispondendo a paroxetina, sertralina o citalopram, ma riportavano disfunzione sessuale correlata al trattamento hanno avuto lo switch a vortioxetina o ad escitalopram (dosaggi per entrambi i farmaci: 10 mg/die

o 20 mg/die). Come misurato dalle variazioni del questionario CSFQ-14 (*Changes in Sexual Functioning Questionnaire - 14*), i pazienti trattati con vortioxetina hanno mostrato miglioramenti significativi rispetto ai pazienti trattati con escitalopram su quattro delle cinque dimensioni e tutte e tre le fasi del funzionamento sessuale valutate dal CSFQ-14. Sebbene la differenza assoluta tra i due gruppi fosse significativa, è importante notare che tre quarti dei pazienti trattati con vortioxetina stavano assumendo il dosaggio più elevato (20 mg/die)<sup>142</sup>. Non sono stati osservati effetti significativi sulla pressione sanguigna, sulla frequenza cardiaca e sui parametri ECG in studi pre-commercializzazione a dosi fino a 40 mg/die. Nessun caso di sovradosaggio di vortioxetina è stato riportato in letteratura. Un dosaggio sovraterapeutico di 40 mg/die per 14 giorni non ha prodotto un'elettrocardiografia clinicamente rilevante o cambiamenti emodinamici (cioè un prolungamento del QTc di 5 millisecondi) su volontari sani. Nessun aggiustamento del dosaggio raccomandato sulla base di età, insufficienza epatica renale o lieve. I pazienti anziani, in particolare quelli che assumono diuretici, sono a maggior rischio di sviluppare iponatriemia<sup>143</sup>.

Vortioxetina non deve mai essere co-somministrata con un inibitore delle monoamminossidasi (IMAO). Prima che un paziente sia trattato con vortioxetina, deve esserci un periodo *wash-out* di 14 giorni per un IMAO o 2 giorni per la moclobemide (IMAO reversibile). Allo stesso modo, è necessario un periodo di *wash-out* di 14 giorni per vortioxetina prima di iniziare un IMAO. Anche l'uso di IMAO entro 21 giorni dall'interruzione del trattamento con vortioxetina è controindicato. La vortioxetina non è né un inibitore né un induttore di alcun enzima metabolico. Di conseguenza, non altera i livelli di altri farmaci attraverso interferenze metaboliche. Gli inibitori completi del CYP2D6, come la fluoxetina e la paroxetina, così come gli inibitori moderati, come bupropione e duloxetine, raddoppieranno approssimativamente l'esposizione (area sotto la curva) a vortioxetina. Tali interazioni dovrebbero verificarsi principalmente in caso di *switch*. In tali regimi concomitanti, il dosaggio di vortioxetina deve essere dimezzato<sup>144,145</sup>. I triptani utilizzati nel trattamento

dell'emicrania possono essere meno efficaci in presenza di vortioxetina. Questa classe di agenti agisce principalmente attivando i recettori 5-HT<sub>1D</sub>, mentre la vortioxetina è un antagonista di tale recettore. Tuttavia, poiché l'affinità di vortioxetina per il recettore 5-HT<sub>1D</sub> è molto bassa rispetto ad altri sottotipi di recettori 5-HT, l'attività smorzata dei triptani può non verificarsi con dosaggi inferiori di vortioxetina<sup>146</sup>. Nonostante un vasto programma clinico, sono stati riportati solo due studi sullo switch a vortioxetina da SSRI e SNRI<sup>147,148</sup>. Sebbene i pazienti sembrassero tollerare la transizione verso il vortioxetina, nella pratica clinica il processo di sostituzione deve tener presente l'opportunità di evitare una brusca, o troppo rapida, riduzione del dosaggio dell'SSRI o dello SNRI<sup>149</sup>. Gli SSRI o gli SNRI vengono eliminati nell'arco di diversi giorni, riducendo così rapidamente l'occupazione dei trasportatori 5-HT, ma le concentrazioni plasmatiche di vortioxetina allo stato stazionario vengono raggiunte solo dopo 2 settimane (per quanto i tempi di risposta non siano risultati superiori a quelli relativi a altri antidepressivi come vortioxetina, agomelatina o duloxetina), producendo un'occupazione di recettori di circa 60% a 10 mg/die e 80% a 20 mg/die. Di conseguenza, per evitare sintomi di interruzione è opportuno un passaggio che non sia troppo rapido. Pertanto, l'implementazione di una strategia graduale di crossover è raccomandata quando si passa da un SSRI o SNRI a vortioxetina. Un'eccezione sarebbe un passaggio dalla fluoxetina, a causa della sua lunga emivita. Tuttavia, poiché la fluoxetina è un inibitore del CYP2D6, il dosaggio iniziale di vortioxetina dovrebbe essere di 5 mg/die, da aumentare gradualmente aumentato man mano che la fluoxetina viene lentamente eliminata.

## Rischio suicidario e antidepressivi

Tentativi di suicidio e gesti suicidi si incontrano frequentemente nella pratica psichiatrica e in generale. Gli stessi farmaci psicotropi possono essere il mezzo con cui il tentativo viene compiuto, quando sono presi in overdose. In tutti i casi di sovradosaggio sospetto, si raccomanda vivamente di rivolgersi immediatamente a strutture mediche d'emergenza.

A differenza degli SSRI e di altri agenti più recenti come vortioxetina, gli IMAO, i TCA e i relativi antidepressivi ciclici (maprotilina e amoxapina) sono potenzialmente letali in caso di sovradosaggio. Pertanto, un'attenta valutazione dell'impulsività e del rischio di suicidio influenza non solo la decisione sulla necessità di ricoverare una persona con depressione, ma anche la scelta di un antidepressivo. Per i pazienti potenzialmente suicidi o altamente impulsivi, gli SSRI e gli altri agenti più recenti sarebbero una scelta iniziale migliore di un composto ciclico o di un IMAO.

I pazienti ad alto rischio di suicidio che non possono tollerare questi composti più sicuri o che non rispondono ad essi non devono ricevere grandi quantità o prescrizioni rinnovabili per TCA o IMAO.

La valutazione per il rischio di suicidio deve continuare anche dopo l'inizio del trattamento. Sebbene in alcuni pazienti i pensieri suicidari possano migliorare rapidamente con il trattamento antidepressivo, in altri pazienti i miglioramenti possono essere più lenti. In questi casi, gli effetti collaterali (come agitazione, aumento di energia ed irrequietezza) possono esacerbare i pensieri suicidi prima di una piena risposta terapeutica. Gli interventi più appropriati in questi casi, di solito includono l'ospedalizzazione, il monitoraggio più frequente, con l'aiuto dei familiari, l'interruzione del trattamento iniziale, la rivalutazione della diagnosi e, se opportuno, la prescrizione di un farmaco stabilizzatore come il litio o di un antipsicotico di seconda o terza generazione.

Nel 2004, la FDA chiese ai produttori di quasi tutti i nuovi farmaci antidepressivi di includere nella loro etichettatura una dichiarazione di avvertimento che raccomandasse un'osservazione ravvicinata dei pazienti adulti e pediatrici trattati con questi farmaci per il peggioramento della depressione o l'insorgenza di suicidio. Questo avvertimento si basava sull'analisi dei dati degli studi clinici che confrontavano il rischio relativo di comparsa di ideazione suicidaria su questi farmaci rispetto al placebo dopo l'inizio del trattamento. La differenza era piccola, ma statisticamente significativa. Questa scoperta sottolinea la necessità di buone pratiche, che includono l'educazione dei pazienti (e delle famiglie se il paziente è un bambino) sugli effetti collaterali dei farmaci (compresa

la possibile emersione di pensieri e comportamenti suicidari), un attento monitoraggio (specialmente all'inizio del trattamento) e la disponibilità di un clinico nel caso in cui emerga o peggiori la tendenza suicidaria. Esiste un consenso condiviso relativamente al fatto che i rischi associati alla sospensione del trattamento antidepressivo da parte dei pazienti, compresi i pazienti pediatrici, con depressione grave superano assai spesso i rischi associati al trattamento. Questo tuttavia non esime il curante dalla necessità di monitoraggio e cautela.

## Conclusioni

Le percentuali degli effetti collaterali dei farmaci antidepressivi è relativamente elevata ma il rapporto fra rischi e benefici rimane di solito molto favorevole, soprattutto quando l'antidepressivo venga scelto in modo personalizzato alle esigenze del singolo, non solo in termini di efficacia su specifici sintomi ma anche in termini di effetti collaterali che lo specifico paziente possa o voglia rischiare. Sebbene alcuni effetti collaterali siano effetti di classe, altri sono invece specifici per singoli agenti. È difficile prevedere chi subirà effetti collaterali e alcuni effetti collaterali sono idiosincratichi.

Gli antidepressivi triciclici sono di solito associati ad effetti collaterali più fastidiosi (ad es. quelli anticolinergici come bocca secca e stitichezza) e/o più pericolosi, come quelli cardiaci, che li rendono essere pericolosi in caso di sovradosaggio. L'uso degli inibitori delle monoaminossidasi richiede un'educazione sulle limitazioni dietetiche e sulle interazioni farmacologiche. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e altri antidepressivi più recenti sono generalmente ben tollerati e più sicuri in caso di sovradosaggio rispetto agli agenti più vecchi, ma possono comunque causare effetti collaterali clinicamente significativi, come la disfunzione sessuale, l'appiattimento affettivo, l'aumento di peso, o gli effetti dovuti alle loro interazioni con altri farmaci. Alcuni inibitori selettivi del re-uptake della noradrenalina-serotonina sono stati associati ad aumento della pressione sanguigna (ad es. venlafaxina) e disfunzione epatica (ad es. duloxetina). Bupropione è noto per abbassare la soglia convulsiva ed è stato anche associato ad un aumento dei sintomi di panico e insonnia. La mirtazapina è

associata più comunemente a sedazione e aumento di peso. Vortioxetina può dare la nausea come principale effetto collaterale ma è di solito ben tollerata in termini di basso rischio di aumento di peso, appiattimento affettivo, disfunzioni sessuali e interazioni con altri farmaci.

La scelta dell'antidepressivo ottimale non dovrebbe essere casuale. C'è un'arte e una scienza nel scegliere il giusto antidepressivo per un paziente specifico. Sono coinvolti diversi fattori come:

- sintomi con cui la malattia si presenta e comorbilità;
- storia familiare e personale di uso antidepressivo;
- preferenza del paziente (in termini di efficacia ed effetti collaterali);
- genere ed età;
- gravidanza e/o allattamento al seno;
- farmacodinamica e farmacocinetica;
- sicurezza in overdose;
- disponibilità di più formulazioni (ad es. compresse, gocce, soluzione intramuscolare, ecc.).

Un approccio sistematico agli effetti collaterali dei farmaci dovrebbe includere la considerazione della natura, della gravità e della tempistica con cui i sintomi compaiono o si attenuano.

Se il paziente sta assumendo più farmaci e le interazioni tra farmaci sono una preoccupazione, è opportuno scegliere farmaci che abbiano un impatto minimo sul sistema del citocromo P450, come vortioxetina, venlafaxina o mirtazapina. Se il paziente sta assumendo farmaci come warfarin o digitalici, è opportuno indirizzare la scelta verso i farmaci che hanno un legame con poche proteine. Durante la gravidanza, sono opportuni farmaci più sicuri o più testati in questa situazione, come sertralina, evitando farmaci come paroxetina, se possibile. Se il paziente ha un disturbo convulsivo, è opportuno evitare i farmaci con maggiore tendenza a abbassare la soglia convulsiva, come bupropione. Nei pazienti a maggior rischio di sviluppare un disturbo bipolare, è di solito opportuno evitare SNRI o TCA. In coloro a maggiore

rischio suicidario, è opportuno evitare farmaci che sono letali in caso di sovradosaggio, come i TCA.

Nei pazienti particolarmente preoccupati per il rischio di disfunzioni sessuali, conviene di solito prescrivere farmaci a minor rischio di questo effetto collaterale, come bupropione, vortioxetina, o mirtazapina.

#### Conflitto di interessi

Per il presente lavoro: contributo incondizionato da Lundbeck. Altri contributi: Andrea Fagiolini ha ricevuto grants e/o onorari per relazioni, consulenze o advisory boards da: Allergan, Angelini, Apsen, Boheringer Ingelheim, Doc Generici, FB-Health, Italfarmaco, Janssen, Lundbeck, Mylan, Otsuka, Pfizer, Recordati, Sonofi Aventis, Sunovion, Vifor. Alessandro Cuomo ha ricevuto onorari per relazioni, consulenze o advisory boards da: Angelini, Lundbeck, Otsuka, Janssen e Pfizer.

*Per consultare la Bibliografia collegati a: [bit.ly/depressionemaggiore\\_bibliografia](http://bit.ly/depressionemaggiore_bibliografia)*



# Gestione delle infezioni respiratorie nell'era dell'antibiotico-resistenza

Giovanni Di Perri<sup>1</sup>, Guido Ferlazzo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Direttore Dipartimento Clinico di Malattie Infettive, Università degli Studi di Torino; <sup>2</sup> Professore Ordinario di Patologia Generale e Immunologia, Università degli Studi di Messina; Direttore UOC di Patologia Clinica, AOU Policlinico "G. Martino", Messina

## Dal quadro epidemiologico al trattamento

Giovanni Di Perri

Le infezioni respiratorie sono in tutto il mondo un serio problema di salute pubblica e, oltre al gravoso impatto economico, rappresentano tuttora una causa importante di mortalità. Il calo delle difese organiche, l'esposizione a un patogeno aggressivo oppure a una carica microbica elevata sono i principali fattori alla base dell'interessamento delle vie aeree inferiori, mentre gli agenti responsabili, come avviene nella maggior parte dei casi, possono essere aspirati dalla microflora endogena residente nelle secrezioni nasofaringee, oppure possono essere inalati dall'esterno (ad esempio diffusi da altri individui infetti, da animali o da fonti ambientali) o, ancora, raggiungere i polmoni per via ematogena.

Si stima che le infezioni respiratorie siano responsabili del 20% delle richieste di consulto medico e del 75% delle prescrizioni di antibiotici.

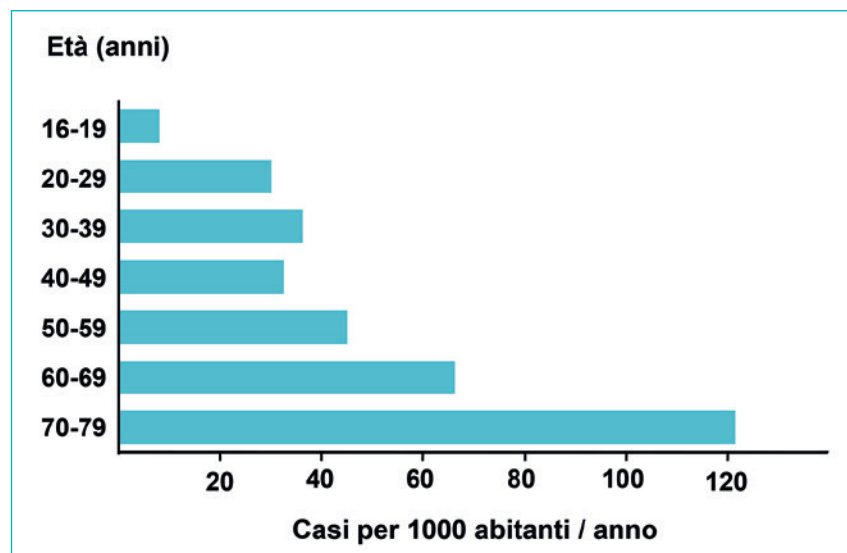
Malgrado la convenzionale distinzione tra alte e basse, le vie aeree sono caratterizzate da una continuità anatomica e microbiologica, come dimostra il fatto che gli stessi agenti eziologici di natura batterica o virale, possono colpire vari tratti dell'albero respiratorio. Per contro la copertura di una strategia di profilassi non resta confinata

a un distretto ma al contrario si estende all'intero apparato respiratorio. Va ricordato che la polmonite viene distinta in polmonite acquisita in comunità, se contratta nel corso della vita quotidiana, al di fuori di una struttura di degenza, oppure in polmonite nosocomiale, se acquisita a distanza di oltre 48 ore da un ricovero in ospedale, in associazione all'uso del ventilatore o dopo intubazione endotracheale. Tale differenziazione è fondamentale in quanto, a parità di quadro clinico, condiziona l'atteggiamento terapeutico empirico del clinico.

La polmonite è la sesta causa di morte negli Stati Uniti e la malattia infettiva letale più frequente: la mortalità, come pure l'incidenza, sono influenzate dalla presenza di comorbilità, tra cui bronchite cronica ostruttiva (BPCO), cardiopatia ischemica, diabete mellito, patologie neoplastiche e neurologiche. Un altro elemento da tenere in considerazione è l'allungamento della vita media che ha caratterizzato l'ultimo mezzo secolo, in quanto il maggior rischio di infezione e di mortalità si rileva soprattutto dopo i 70 anni d'età (Fig. 1A e 1B).

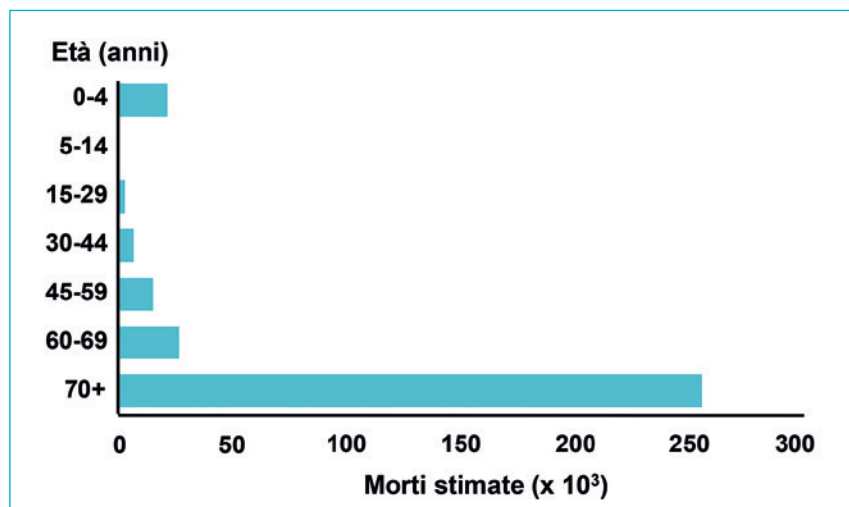
### FIGURA 1A.

Aumento di incidenza delle infezioni delle vie aeree inferiori correlata all'età (da Macfarlane JT, Colville A, Guion A, et al. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community (Nottingham, UK). *Lancet* 1993;341:511-4, mod.).



**FIGURA 1B.**

Mortalità per infezioni respiratorie correlata all'età, nei Paesi sviluppati (da Murray CJ, Lopez AD. Global and regional cause-of-death patterns in 1990. Bull World Health Organ 1994;72:447-80, mod.).



L'aumento della vita media che ha caratterizzato gli ultimi 50 anni si è correlato a un parallelo incremento di incidenza delle infezioni delle basse vie aeree negli ultrasessantenni.

### Le resistenze batteriche: problema attuale e futuro

Negli ultimi decenni è stato documentato un significativo incremento della resistenza agli antibiotici di comune impiego, i cui effettivi risvolti in termini di epidemiologia mondiale, implicazioni sullo stato di salute dell'uomo e sui costi assistenziali sono ancora in gran parte misconosciuti: per questa ragione il controllo delle resistenze batteriche agli antibiotici, favorite dall'impiego inappropriato ed estensivo di questi ultimi, ad esempio in agricoltura e negli allevamenti animali, costituisce tuttora una delle sfide principali per la comunità medica, le istituzioni sanitarie e la società.

In Italia, ad esempio, la resistenza ai macrolidi ha raggiunto il 30% (*Streptococcus pneumoniae*); un altro problema è la crisi ideativa nella ricerca di nuovi antibiotici, per cui non si prospettano per il futuro innovazioni rilevanti.

Accanto agli scenari relativi a una terapia antibiotica somministrata con specifici scopi terapeutici, occorre considerare come lo stesso scenario, ossia la presenza di

varie concentrazioni di antibiotici in presenza di specie batteriche diverse, si realizza nello stesso individuo in sedi non interessate dall'infezione che vogliamo curare, ad esempio nell'intestino.

È inoltre opportuno riflettere sul fatto che la differenziazione delle singole infezioni delle vie aeree superiori è soltanto teorica, in quanto sia i processi patologici sia gli agenti eziologici sono essenzialmente gli stessi in tutto l'albero respiratorio.

L'influenza, ad esempio, in alcuni casi colpisce le basse vie dopo una faringite o una laringotracheite.

L'infiammazione locale e lo sfaldamento della mucosa respiratoria conseguenti all'infezione da parte di un agente possono inoltre favorire l'attecchimento non soltanto del patogeno in causa ma anche delle specie batteriche commensali.

La selezione di resistenze batteriche è favorita dall'impiego allargato di antibiotici in numerosi ambiti, dai centri ospedalieri alla medicina territoriale, dall'ambiente rurale alla filiera alimentare.

### L'antibiotico-terapia: appropriatezza di cefditoren

I criteri generali di scelta appropriata di un antibiotico, particolarmente quando ci troviamo di fronte a una terapia empirica

ragionata, ce li ricorda l'OMS: massimizzare l'efficacia clinica, attraverso una rapida eradicazione dei patogeni, minimizzare la tossicità e contrastare le resistenze batteriche. La migliore condizione prescrittiva dovrebbe basarsi sui comuni e principali patogeni coinvolti nell'infezione da trattare scegliendo l'antibiotico con miglior rapporto tra la concentrazione che si può raggiungere nel sito di infezione e la sensibilità. In tal senso cefditoren merita di essere riconsiderato anche per il minor rischio di generare resistenze batteriche, per quanto possa sembrare meno pratico di altre opzioni per via delle due somministrazioni giornaliere.

È infatti l'unico antibiotico caratterizzato da un'attività battericida significativa entro le 4 ore verso tutti i ceppi di *Streptococcus pneumoniae*, sia penicillino-sensibili sia penicillino-resistenti nonché verso *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* e *Haemophilus influenzae* (nei confronti di quest'ultimo con attività sovrapponibile ai fluorochinoloni e superiore rispetto a quella delle altre cefalosporine).

Un fondamentale obiettivo terapeutico è quello dell'eradicazione batterica: quanto più rapida è l'eliminazione dei batteri patogeni, tanto minori sono la diffusione dell'infezione e la comparsa di resistenze (Fig. 2). Cefditoren, inoltre, non richiede aggiustamenti del dosaggio nel paziente anziano con insufficienza renale o epatica lieve-moderata, non comporta rischi significativi

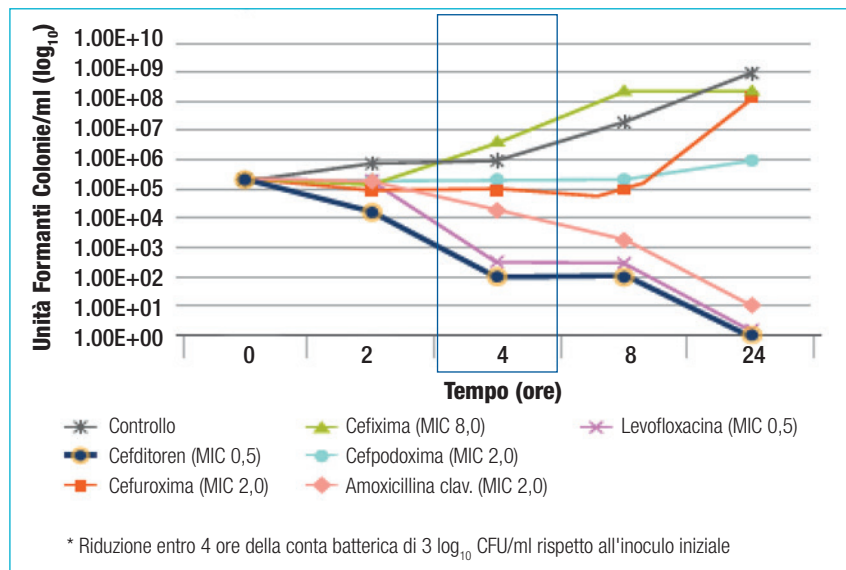
### Un antibiotico è appropriato quando è in grado di:

- ✓ **Massimizzare l'efficacia clinica**
- ✓ **Ridurre al minimo la tossicità**
- ✓ **Contrastare le resistenze**

Da WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance, 2001.

## FIGURA 2.

Cefditoren è l'unico antibiotico che ha mostrato una attività battericida significativa entro 4 ore\* verso ceppi di *Streptococcus pneumoniae* sia penicillino-sensibili che penicillino-resistenti (da Mezzatesta ML, Gona F, Marchese G, et al. Cefditoren versus community-acquired respiratory pathogens: time-kill studies. *J Chemother* 2009;21:378-82, mod.).



di interazioni – un aspetto, questo, di particolare rilevanza negli individui politrattati – e può configurarsi quale valida alternativa alla levofloxacina nel paziente ambulatoriale con riacutizzazione di BPCO.

## La profilassi: opportunità di impiego dei lisati batterici

Guido Ferlazzo

Negli ultimi tempi, anche in ragione delle crescenti problematiche associate all'antibiotico-resistenza e all'invecchiamento della popolazione, si è assistito a una rivalutazione degli immunostimolanti e in particolare dei lisati batterici. Tra questi ultimi, a seguito di una recente revisione da parte dell'EMA, soltanto alcuni hanno dimostrato convincenti evidenze di efficacia. In particolare merita attenzione il PMBL, lisato batterico polimicrobico ottenuto per lisi meccanica e da somministrare per via sublinguale, oggetto di tre studi clinici randomizzati in doppio cieco, su 513 pazienti complessivi.

Il primo studio (Tricarico et al., 2004), condotto su 47 soggetti con precedenti di almeno tre episodi di infezioni delle alte vie aeree e due episodi febbrili negli ultimi 6 mesi, ha dimostrato una riduzione del 77%

degli episodi infettivi rispetto a placebo, una riduzione altrettanto significativa della durata degli episodi infettivi al secondo e terzo mese e della frequenza e gravità di sintomi quali ostruzione nasale, rinorrea, otalgia, faringodinia e tosse nonché un aumento del titolo sierico di IgM, IgG e IgA e delle IgA salivari.

**Il lisato batterico polivalente ottenuto per lisi meccanica (PMBL) contiene una miscela di corpi microbici ottenuti da batteri uccisi meccanicamente, tra cui *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Klebsiella pneumoniae*.**

Nel secondo studio (Cazzola, 2006), su 178 individui con broncopneumopatia cronica, la somministrazione di PMBL, rispetto al placebo, ha determinato una riduzione del 21 e 33% rispettivamente della frequenza e gravità delle riacutizzazioni e, tra gli endpoint secondari, una riduzione del 45% dei ricoveri e della durata della terapia antibiotica. Conclusioni simili per quanto riguarda i ricoveri ospedalieri sono quelle del terzo studio (Braido et al., AIAE 2015), condotto in

pazienti affetti da BPCO di grado medio-grave (288 pazienti), nel quale pur non essendo stata osservata una riduzione significativa del numero di riacutizzazioni verso placebo, sono state registrate differenze significative a favore della terapia con PMBL in termini di giorni di ricovero ospedaliero, di numero di giorni fra il primo ed il secondo episodio di riacutizzazione, di giorni di febbre e di giorni trascorsi in condizioni di salute scadenti.

## Focus e update sul PMBL, lisato batterico polimicrobico ottenuto per lisi meccanica

I lisati batterici sono in uso da quasi 50 anni. Sono una miscela di frammenti batterici derivati dai patogeni inattivati, possono essere prodotti da singoli o multipli ceppi batterici tra quelli maggiormente responsabili delle infezioni respiratorie. Con la lisi meccanica i frammenti dei corpi batterici sono visibili, mentre con quella chimica si ottiene una sostanza contenente prevalentemente antigeni solubili e non corpuscolati. Le acquisizioni dell'ultimo decennio hanno portato a una riconfigurazione dei lisati batterici non soltanto in termini di prevenzione *tout court* delle infezioni ma anche di modulatori della reattività flogistico-immunitaria dell'individuo: una modalità funzionale, questa, del tutto svincolata dai meccanismi che influenzano o determinano la selezione delle resistenze batteriche nei confronti degli antibiotici. Si è delineato un razionale di impiego non più circoscritto alle sole dinamiche di immunità attiva acquisita nell'ospite, ma rivolto ed esteso a un vero e proprio contrasto alla colonizzazione batteriche, a fronte di un'azione comprovata dei lisati batterici a livello dell'immunità mucosale delle vie respiratorie. Nella fattispecie si possono individuare tre meccanismi d'azione dei PMBL:

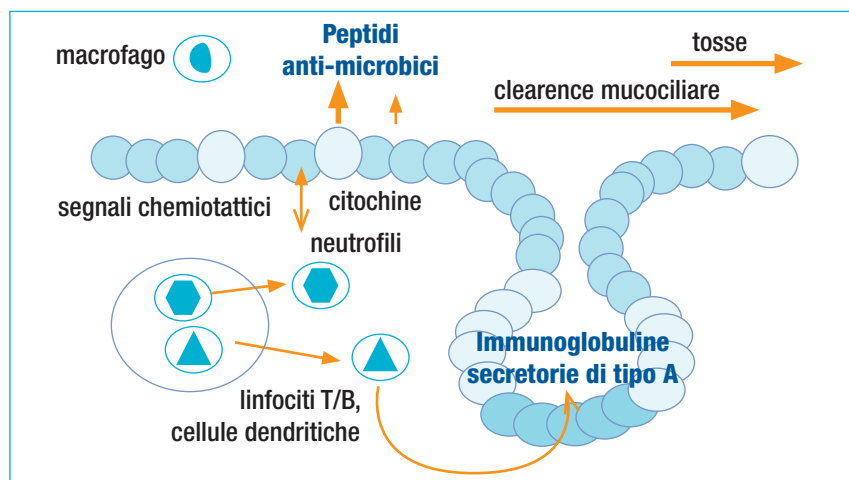
- un effetto sulla risposta immunitaria sistemica;
- l'incremento della produzione di immunoglobuline secretorie di tipo A (in particolare i lisati batterici sublinguali);
- un intervento di "potenziamento" delle barriere naturali dell'epitelio mucosale (fisiche e chimiche).

La prima azione, che si può definire *vaccine-like*, è mediata dall'attivazione delle cellule dendritiche in virtù della presenza, nel PMBL, di componenti che agiscono sui recettori attivatori dell'immunità innata (i



FIGURA 3.

Meccanismi di difesa dell'epitelio respiratorio umano (da Bals R. *Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection. Respir Res* 2000;1:141-50, mod.).



cosiddetti *Pattern Recognition Receptors* o PRR) e inducono nelle cellule dendritiche la secrezione di citochine proinfiammatorie. Le cellule dendritiche – vale la pena di ricordarlo – svolgono un ruolo chiave in quanto catturano gli antigeni nelle mucose e, migrando verso gli organi linfoidi secondari, li presentano ai linfociti T, innescando la risposta immune acquisita.

Il secondo meccanismo è emerso dall'osservazione che la somministrazione locoregionale, per via sublinguale, del PMBL induce un aumento delle IgA specifiche per i batteri contenuti nel lisato, che vengono riconosciuti dalle plasmacellule presenti a livello della mucosa orofaringea. Il terzo meccanismo d'azione dei lisati batterici, infine, coinvolge le barriere mucosali, rappresentate da componenti chimici e fisici, tra cui il muco, sostanze quali lattoferrina, lisozima e peptidi cationici, e le cellule dell'epitelio respiratorio, che oppongono una barriera meccanica all'ingresso dei patogeni, reclutano i leucociti e uccidono direttamente i batteri attraverso il rilascio di peptidi anti-microbici, come le beta-defensine (Fig. 3).

Tali peptidi sono in grado di interagire sinergicamente con gli antibiotici convenzionali e, grazie a un meccanismo battericida differente, sono efficaci nei confronti di batteri che hanno sviluppato antibiotico-resistenza. È stato inoltre osservato che le cellule epiteliali umane delle vie aeree sono in grado di riconoscere direttamente il lisato batterico PMBL ottenuto per lisi meccanica e di andare incontro a significativa proliferazione.

Queste evidenze, in particolare, sono emerse da uno studio sperimentale (Sidoti Migliore et al., 2018) in cui, dopo 24 ore di incubazione, si è riscontrato un incremento di un marcatore di proliferazione, Ki67, da parte di cellule epiteliali bronchiali umane coltivate in presenza di lisato batterico (Ismigen®, Lallemand Pharma).

Questi risultati suggeriscono un potenziale ruolo adiuvante nella rigenerazione tissutale delle mucose esposte a un danno cronico, come sovente avviene nelle infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie.

Questa capacità di indurre la proliferazione delle cellule epiteliali delle vie respiratorie è anche associata ad altri due eventi importanti: l'aumento di molecole di adesione, che corroborano le giunzioni intercellulari e l'adesione cellule-matrice contrastando l'ingresso dei microrganismi, e la produzione di fattori solubili ad azione microbica diretta, quali ad esempio la  $\beta$ -defensina-2 (Fig. 4).

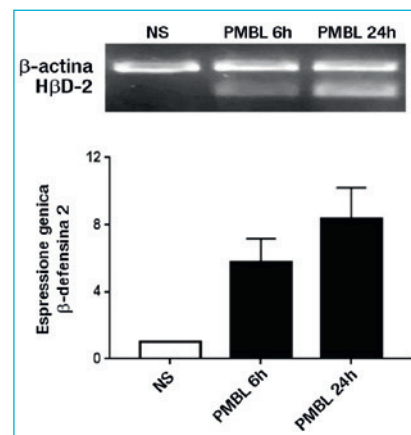
I risultati clinici nel prevenire gli episodi infettivi acuti sono correlati con la produzione di anticorpi diretti verso i batteri contenuti nei PMBL.

### Conclusioni

Il rinnovato interesse per i lisati batterici ha portato alla scoperta di effetti protettivi finora sconosciuti, tra cui, in particolare, l'induzione a livello mucosale di risposte sinergiche, volte a potenziare le barriere epiteliali e al tempo stesso ridurre la cari-

FIGURA 4.

Il lisato batterico PMBL induce la produzione del peptide antimicrobico  $\beta$ -defensina 2 ( $H\beta D-2$ ) da parte di cellule dell'epitelio respiratorio umano. In alto è indicata una *polymerase chain reaction* (PCR) rappresentativa per mRNA di  $H\beta D-2$  (e di  $\beta$ -actina come controllo) espressi dalle cellule di epitelio respiratorio umano dopo 6 e 24 ore di stimolazione con PMBL, comparata a cellule non stimolate dal lisato (NS). Il grafico in basso rappresenta le differenze in termini di espressione genica per la  $\beta$ -defensina 2 a seguito di stimolazione delle cellule della mucosa respiratoria con lisato batterico PMBL (Di Perri G, Ferlazzo G. *Clinical Perspectives Respiratory Medicine* 2019;(Suppl 5), autorizzazione concessa).



ca microbica. La via di somministrazione di questi preparati è fondamentale: com'è stato dimostrato per il PMBL, la somministrazione sublinguale, grazie al contatto diretto tra lisato e mucosa respiratoria orofaringea, è in grado di stimolare le cellule di quest'ultima proprio nella stessa sede di ingresso degli agenti patogeni. Va infine sottolineata la potenzialità del PMBL nella profilassi delle infezioni respiratorie acute e ricorrenti legata alla sua capacità di preservare l'integrità della barriera mucosale, contrastare la colonizzazione microbica e, allo stesso tempo, di indurre la rigenerazione delle cellule epiteliali delle vie aeree.

La somministrazione sublinguale di PMBL offre vantaggi a livello orofaringeo, via di ingresso principale delle infezioni respiratorie, nell'indurre la sintesi di IgA, preservare l'integrità della barriera mucosale, favorire il rilascio di peptidi antimicrobici da parte di cellule epiteliali e sostenere la rigenerazione della mucosa in corso di flogosi cronica.

## Bibliografia di riferimento

- 1 WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance 2001. [https://www.google.it/url?sa=t&rc=1&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjOidejvNLIahUDN0wKHS-VCxsQFjABegQIBRAC&url=https%3A%2F%2Fwww.who.int%2Fdrugresistance%2FWHO\\_Global\\_Strategy\\_English.pdf&usq=A0vVaw3Giw9LePzG7J3tiyUgt-i](https://www.google.it/url?sa=t&rc=1&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjOidejvNLIahUDN0wKHS-VCxsQFjABegQIBRAC&url=https%3A%2F%2Fwww.who.int%2Fdrugresistance%2FWHO_Global_Strategy_English.pdf&usq=A0vVaw3Giw9LePzG7J3tiyUgt-i).
- 2 Shann F, Woolcock A, Black R, et al. Introduction: acute respiratory tract infections--the forgotten pandemic. *Clin Infect Dis* 1999;28:189-91.
- 3 Millett ER, Quint JK, Smeeth L, et al. Incidence of community-acquired lower respiratory tract infections and pneumonia among older adults in the United Kingdom: a population-based study. *PLoS One* 2013;8:e75131.
- 4 European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC 2018.
- 5 Cazzola M, Capuano A, Rogliani P, et al. Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:300-8.
- 6 Cazzola M, Anapurap S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:62-8.
- 7 Braido F, Melioli G, Cazzola M, et al.; AIACE Study Group. Sub-lingual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study (AIACE study: advanced immunological approach in COPD exacerbation). *Pulm Pharmacol Ther* 2015;33:75-80.
- 8 Di Marco F, Braido F, Santus P, et al. The role of cefditoren in the treatment of lower community-acquired respiratory tract infections (LRTIs): from bacterial eradication to reduced lung inflammation and epithelial damage. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:321-32.
- 9 Mezzatesta ML, Gona F, Marchese G, et al. Cefditoren versus community-acquired respiratory pathogens: time-kill studies. *J Chemother* 2009;21:378-82.
- 10 Tricarico D, Varricchio A, D'Ambrosio S, et al. Prevention of recurrent upper respiratory tract infections in a community of cloistered nuns using a new immunostimulating bacterial lysate. A randomized, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2004;54:57-63.
- 11 Cazzola M. A new bacterial lysate protects by reducing infectious exacerbations in moderate to very severe COPD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trends Med* 2006;6:191-9.
- 12 Morandi B, Agazzi A, D'Agostino A, et al. A mixture of bacterial mechanical lysates is more efficient than single strain lysate and of bacterial-derived soluble products for the induction of an activating phenotype in human dendritic cells. *Immunol Lett* 2011;138:86-91.
- 13 Rossi GA, Peri C, Raynal ME, et al. Naturally occurring immune response against bacteria commonly involved in upper respiratory tract infections: analysis of the antigen-specific salivary IgA levels. *Immunol Lett* 2003;86:85-91.
- 14 Clement CG, Evans SE, Evans CM, et al. Stimulation of lung innate immunity protects against lethal pneumococcal pneumonia in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1322-30.
- 15 Evans SE, Xu Y, Tuvim MJ, et al. Inducible innate resistance of lung epithelium to infection. *Annu Rev Physiol* 2010;72:413-35.
- 16 Ferlazzo G. New insights into the mechanisms of action of mechanical bacterial lysates in the treatment of respiratory tract diseases. In: Proceeding del XII World Congress on COPD, Asthma and Respiratory Allergy, Dubai (UAE), February 2-5, 2018.
- 17 Sidoti Migliore G, Campana S, Barberi C, et al. New insights into the mechanisms of action of mechanical bacterial lysates in the treatment of respiratory tract diseases. *International Journal on Immunorehabilitation* 2018;20:17-20.

### Intervista a Giovanni Di Perri

Direttore Dipartimento Clinico di Malattie Infettive, Università degli Studi di Torino



#### Appropriatezza in antibiotico terapia

- Qual è l'impatto socio-sanitario delle infezioni respiratorie acute e ricorrenti?
- La resistenza agli antibiotici resta tuttora una problematica attuale. Cosa deve sapere il medico di medicina generale?
- A quali criteri di appropriatezza prescrittiva dovrebbe fare riferimento il medico di medicina generale nella scelta di un antibiotico



<https://youtu.be/UaO6JB3Phv8>

### Intervista a Guido Ferlazzo

Professore Ordinario di Patologia Generale e Immunologia, Università degli Studi di Messina; Direttore UOC di Patologia Clinica, AOU Policlinico "G. Martino", Messina



#### Lisati batterici e immunità locoregionale

- Ci sono novità nel vasto panorama degli immunostimolanti?
- In cosa consiste e qual è la rilevanza dell'azione locoregionale dei lisati batterici?
- Vaccini e lisati batterici: binomio antitetico o potenzialità sinergica?



<https://youtu.be/winVEEve1Ko>

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.