



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



www.simg.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA



1
2020
VOL. 27

Periodico bimestrale, Poste Italiane SpA - Spediziona 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° 4307 del 12/05/94 - Pubblicaz. - 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

www.pacinimedicina.it

Comunicato stampa - martedì 3 marzo 2020

SIMG - Coronavirus: avviato un piano d'azione nazionale su 5 livelli, tra informazione corretta e relazione continua e capillare con tutta la popolazione in tempo reale: affrontare l'emergenza aumentando lo stato di salute della popolazione, degli anziani e dei cronici: il grande contributo della Medicina Generale italiana..... 3

Dibattito Scientifico Professionale

Audit su 13 anni di oppiacei e metadone utilizzati direttamente in Medicina Generale

A. Ladisa, G. Costante, M. Campese, E. Di Fonzo, P. Pavone 6

Differenze nella percezione dell'attività di Medicina Generale

da parte di studenti in Medicina e Chirurgia prima e dopo un tirocinio curriculare

C. Tosetti, A. Balduzzi, G. Ermini, C. Marzo, S. Rubini, P. Speziali, D. Zocchi 9

Prescrivere

Sensibile o resistente? Le infezioni respiratorie sotto i riflettori:

Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae

E. Lagolio, A. Rossi 13

Ecografia e Medicina Generale

La valutazione ecografica in Medicina Generale: ruolo e significato della *Point Of Care Ultrasonography* (POCUS)

F. Fichera, G. d'Ambrosio, E. Lagolio, A. Saponara, I. Paolini 21

Medicina Pratica

Aspetti gestionali nel soggetto iperteso

D. Parretti, M. Rocchi 27

Il parere dello specialista

Ruolo di dieta e alimenti funzionali nel controllo della colesterolemia

M. Sculati, G. Medea 36

Trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa

P. Verdecchia, A. Aita, K. Savino, F. Angeli 42

Il trattamento delle infezioni respiratorie acute con le immunoterapie: Pidotimod

A. Di Paolo 50

Mucositi e infezioni orali da *Candida* chemio- e radioindotte:

efficacia di una nuova formulazione topica di miconazolo

C. Arboscello 54

Prevenzione vaccinale dei viaggiatori

S. Giuffrida 57

Le malattie allergiche delle vie aeree

D. Lamacchia, G.W. Canonica 62

Inserito Speciale

HS-Newsletter

Rivista Società Italiana
di Medicina Generale

Scarica l'App



Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Febbraio 2020. 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 (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx>. 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/. 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/. Per comunicazioni/informazioni: privacy@pacinieditore.it

SIMG - Coronavirus: avviato un piano d'azione nazionale su 5 livelli, tra informazione corretta e relazione continua e capillare con tutta la popolazione in tempo reale: affrontare l'emergenza aumentando lo stato di salute della popolazione, degli anziani e dei cronici: il grande contributo della Medicina Generale italiana



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

“La SIMG ritiene sia necessaria una forte relazione e una corretta informazione tra i medici del territorio e la comunità e loro popolazione – sottolinea Claudio Cricelli, Presidente nazionale della SIMG –. È indispensabile potenziare la presa in carico globale dei singoli pazienti in particolare anziani e con patologie croniche, verificando l’appropriatezza terapeutica, l’aderenza, il rafforzamento, la stabilizzazione e l’ottimizzazione delle terapie”, veri strumenti di difesa contro la Covid 19.

La **SIMG, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure primarie**, ha intrapreso alcune particolari iniziative articolate su **cinque livelli** per consentire ai medici di medicina generale di affrontare in maniera consapevole e informata, appropriata e responsabile, la situazione corrente.

Ognuno di questi cinque livelli è contraddistinto da strumenti pratici, rilievi scientifici e informazioni aggiornate.

“Mai come in questo momento – sottolinea il Presidente Nazionale Claudio Cricelli – il rafforzamento della presenza di tali condizioni diviene elemento determinante e strategico per la salute generale della popolazione.

La SIMG ritiene che occorra una forte relazione e una corretta informazione tra i medici del territorio e la loro popolazione e comunità. Un legame strategico per rafforzare la fiducia dei cittadini nelle istituzioni sanitarie del nostro Paese.

Ufficio Stampa Diessecom

Salvo Cagnazzo - Mail: studiodiessecom@gmail.com - Cell: +39 392 1105394

Davide Volterra - Mail: diessecom@gmail.com - Cell: +39 373 7500990

Daniele Toscano - Mail: studiodiessecomdue@gmail.com - Cell: +39 333 3757361

How to cite this article: Comunicato stampa - martedì 3 marzo 2020. SIMG - Coronavirus: avviato un piano d'azione nazionale su 5 livelli, tra informazione corretta e relazione continua e capillare con tutta la popolazione in tempo reale: affrontare l'emergenza aumentando lo stato di salute della popolazione, degli anziani e dei cronici: il grande contributo della Medicina Generale italiana. Rivista SIMG 2020;27(1):3-5.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

La nostra funzione di agenti fiduciari passa attraverso la tangibile visibilità della nostra capacità di gestire autorevolmente la salute e la malattia nelle situazioni di emergenza”.

1) Informazioni aggiornate

Attraverso comunicazioni sul sito, newsletter e comunicati stampa, la società diffonderà informazioni relative alle disposizioni di legge, alle ordinanze e alle altre iniziative dell'autorità politica e sanitaria relative a prescrizioni e comportamenti obbligatori o suggeriti da tenersi da parte della popolazione e dei professionisti.

L'obiettivo primario è di esaltare i medici di medicina generale e la loro funzione di erogatori di cure primarie e di agenti fiduciari dei cittadini, ponendoli nelle condizioni di formare correttamente i cittadini sul significato reale di tali disposizioni e, se necessario, spiegandole e interpretandole.

2) Funzioni di osservazione e sorveglianza

Grazie alle caratteristiche di capillare continuità e di immediatezza dell'osservazione delle comunità delle famiglie e degli individui, i medici di famiglia costituiscono una risorsa primaria per l'osservazione di fenomeni clinici ed epidemiologici correnti, ordinari e straordinari, comprese eventuali anomalie osservabili nella popolazione a loro assegnata.

La presenza di aggregazioni funzionali facilita il compito di integrare le variegate osservazioni della popolazione assistita.

3) Funzioni cliniche

La SIMG ha promosso anche una serie integrata di supporti clinici funzionali ai seguenti obiettivi: osservazione dell'andamento epidemiologico e clinico e diffusione e aggiornamento periodico della carta di valutazione del rischio.

Circa questo secondo punto, una scheda apposita consentirà una valutazione analitica nel dettaglio dei sintomi di presentazione delle patologie.

In questo modo sarà possibile aggiornare costantemente la scheda di rischio e acquisire ogni altra informazione utile a delineare un profilo di rischio generale e individuale della popolazione assistita integrandoli direttamente con la cartella clinica degli assistiti.

Si configura in tal modo un quadro completo dello stato di rischio e sanitario del singolo individuo inclusa la sua situazione clinica e vaccinale che consente una vera e propria valutazione multidimensionale della popolazione italiana.

A tale proposito SIMG proporrà l'integrazione dello strumento di Clinical Governance GPG quale strumento di ottimizzazione delle cure per i pazienti cronici.

4) Funzioni di analisi e aggiornamento scientifica

La SIMG analizza in maniera continuativa la letteratura scientifica allo scopo di rilevare, interpretare e diffondere le più recenti e approfondite conoscenze degli organismi scientifici e delle istituzioni internazionali, così da elaborare informazioni utili per i medici di famiglia e loro pazienti.

Tale analisi si concentra sulla situazione clinica, sulla valutazione del rischio, sulle evoluzioni epidemiologiche e sull'attento esame dei siti di riferimento per tali informazioni.

SIMG diffonderà inoltre gli strumenti formativi prodotti dalle autorità e istituzioni sanitarie e metterà online propri moduli di FAD e tutorial aggiornati già dalla prossima settimana.

5) Importanza della corretta presa in carico dei pazienti a rischio, anziani, cronici e multi patologici

La SIMG invita i medici di medicina generale del nostro paese a valutare e ad analizzare con attenzione le evidenze cliniche ed epidemiologiche relative all'andamento della epidemia di covid19.

È noto infatti che il maggior rischio di complicanze e di decessi su tale fascia di popolazione sia legato alla presenza di singole patologie croniche e di comorbidità.

Le complicanze e i decessi risultano particolarmente elevati in pazienti portatori di patologie cardiovascolari, di diabete mellito tipo due e di patologie croniche respiratorie isolate o in associazione tra loro.

“Alla luce di tali dati – spiega Claudio Cricelli, Presidente nazionale della SIMG – è indispensabile un intervento degli operatori delle cure primarie volto a potenziare e ottimizzare attraverso l'uso integrato dell'intera gamma di strumenti la presa in carico globale dei singoli pazienti in particolare anziani, cronici e multimorbidi.

Questo si ottiene attraverso un'informazione continua capillare e senza alcuna discontinuità associata a un'ottimizzazione puntigliosa dell'appropriatezza terapeutica, dell'aderenza, il rafforzamento, la stabilizzazione e l'ottimizzazione delle terapie.

Rivalutando quindi tutti i casi di pazienti cronici e di comorbidità e portandoli più rapidamente possibile al necessario target e compenso terapeutico e funzionale.

Riteniamo che tale sforzo, già da tempo intrapreso dalla medicina generale italiana, sia determinante in questo momento per rafforzare e migliorare lo stato di salute basale della popolazione italiana, in particolare dei cronici, consentendo attraverso un miglioramento generale dello stato di salute generale della popolazione generale, anziana della capacità di affrontare le emergenze”.

Audit su 13 anni di oppiacei e metadone utilizzati direttamente in Medicina Generale

Alfredo Ladisa, Gianluca Costante, Martina Camplese, Eleonora Di Fonzo, Pio Pavone

UCCP VESTINA

Introduzione

I malati portatori delle patologie croniche più frequenti [cancro, BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), scompenso cardiaco cronico, patologie croniche neurologiche vascolari/degenerative, insufficienza epatica grave, insufficienza renale grave, demenza, “fragilità-avanzata”] possono manifestare bisogni sempre più complessi che richiedono modelli di cura diversi da quelli usuali.

Questa popolazione di pazienti cronici, con bisogni complessi e in fase avanzata in letteratura è stimata al 2%² della popolazione totale.

Il 20% degli adulti in Europa e il 26% in Italia è affetto da dolore cronico, la rilevanza di tali dati epidemiologici rende questo un problema di salute pubblica².

L'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore definisce il dolore cronico come “il dolore che persiste oltre il tempo normale di guarigione” e nell'ambito non oncologico, i 3 mesi vengono indicati come il punto più conveniente di passaggio tra dolore acuto a cronico.

La precoce identificazione dei bisogni di cure palliative e dei desideri e delle preferenze nei malati si è dimostrata efficace sia per quanto riguarda il miglioramento della

qualità di vita dei malati e dei loro famigliari, sia per una riduzione dei costi a fronte di una migliore appropriatezza degli interventi.

Materiali e metodi

Abbiamo voluto verificare l'utilizzo della terapia con oppioidi dal 2006 al 2019 attraverso l'analisi statistica dei pazienti inseriti nel software gestionale Millewin di due medici di medicina generale (MMG) esperti nelle cure palliative e anche nell'uso del metadone.

Risultati

I pazienti totali come mostrato nella Figura 1 erano 2.064, di cui 697 (33,7%) sono stati trattati con oppiacei e di questi 253 (36,3%) risultavano in terapia cronica con un numero di ricette ≥ 5 , mentre per differenza 444 (63,7%) pazienti sono stati trattati con terapia oppiacea per patologie acute corrispondenti a una durata della terapia minore di 3-4 mesi.

Questi dati sono in linea con la *survey* pubblicata nel 2016 dalla SIMG ove si evidenziava come tra gli assistiti di 450 MMG che afferisse per dolore allo studio medico il 36% fosse affetto da dolore cronico⁴.

Anche l'incidenza del dolore cronico nei dati

dei due MMG esperti di terapia del dolore è risultata essere del 36,3%.

Nell'analisi dei dati si evidenzia anche che dei 697 pazienti che sono stati trattati 302 sono i maschi e 395 le femmine; da notare anche il numero di oppiacei utilizzati per lenire il dolore, per 517 pazienti utilizzata una sola molecola, 2 molecole per 101 pazienti fino ad arrivare a un massimo di 6 molecole diverse utilizzate nel tempo per 5 pazienti come mostrato nella Figura 2^{1,3}. Dei 2.064 pazienti 286 (13,8%) erano affetti da una neoplasia e di questi 88 (30,7%) pazienti sono stati trattati in tx cronica con oppiacei con un numero di ricette > 5 ; mentre 82 pazienti oncologici, pari al 28,6% del totale, sono stati trattati con oppiacei per un numero di ricette compreso tra 1 e 4 e ben 116 pazienti oncologici, corrispondenti al 40,5%, non hanno avuto bisogno di essere trattati con oppiacei.

Nella Figura 3 si nota come nei pazienti oncologici il farmaco maggiormente prescritto sia stato il tramadolo, seguito dall'ossicodone-naloxone e dalle varie specialità combinate di farmaci; il metadone risulta utilizzato nei pazienti oncologici con un numero di ricette pari a 82, ma essendo multiprescrivibile, con una media di 6-10 confezioni/mese, è da notare che il

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessuno conflitto di interessi.

How to cite this article: Ladisa A, Costante G, Camplese M, et al. Audit su 13 anni di oppiacei e metadone utilizzati direttamente in Medicina Generale. Rivista SIMG 2020;27(1):6-8.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

FIGURA 1.
Pazienti totali in terapia con oppioidi.

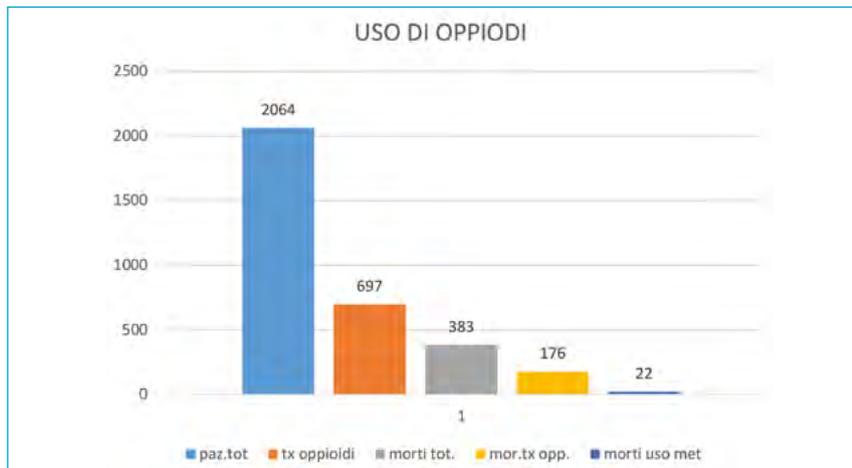
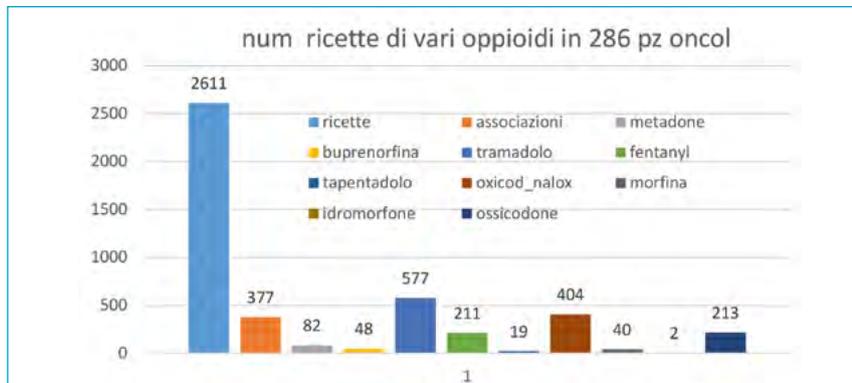


FIGURA 2.
Numero dei pazienti utilizzatori di diverse molecole di oppiacei.



FIGURA 1.
Numero ricette dei vari oppioidi prescritti nei pazienti oncologici.



numero di prescrizioni è alto evidenziando un ampio uso del farmaco ^{1,3}.

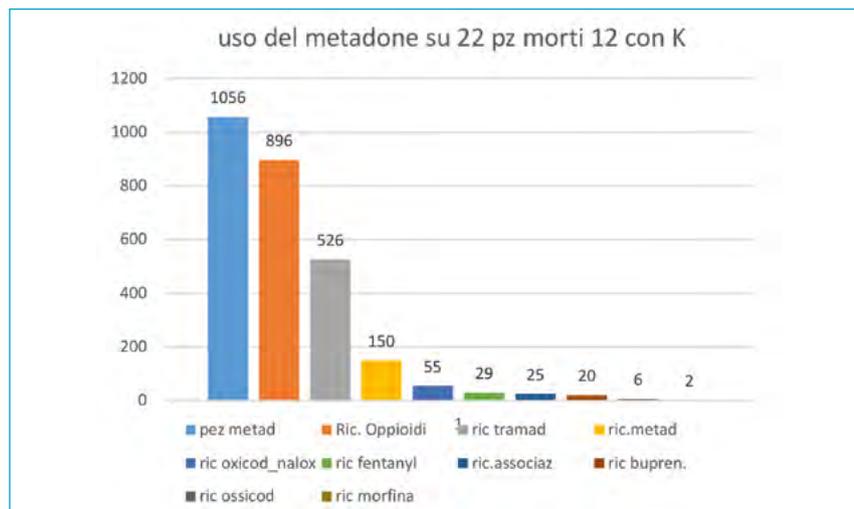
Dei 1.775 pazienti non oncologici sono stati trattati con oppiacei 527 pazienti non oncologici, di questi 165 (31,3%) in tx cronica e 362 (68,7 %) con un numero di ricette compreso tra 1 e 4.

I decessi tra tutti i 2.064 pazienti sono stati 383 (18,5%): di questi 98 in terapia cronica con oppiacei (25,5%), altri 78 (20,3%) con oppiacei per un numero di ricette compreso tra 1 e 4 e 22 (5,7%) trattati con metadone direttamente dal MMG con particolare interesse nelle cure palliative.

Inoltre, sono stati analizzate il numero di ricette di metadone prescritte ai 22 pazienti: su 896 ricette totali prescritte di oppioidi, ci sono state 526 ricette di tramadolo, 150 di metadone con un numero di confezioni pari a 1.056, 55 di ossicodone/naloxone, 29 di fentanyl, 25 ricette di associazione, 20 di buprenorfina 6 di ossicodone e 2 di morfina (Fig. 4).

Discussione

Questo lavoro di verifica si è fatto stimolati dagli articoli sul "Methadone" dell' *University of Calgary* (Canada) e pubblicati su ASCO SIMG n. 130-131 nel 2019 **sulla gestione del dolore cronico oncologico e non**, ("L'attenzione è rivolta a un uso equilibrato e sicuro del metadone," quando usato in sicurezza, sembra avere dei vantaggi, rispetto agli altri oppioidi, nel controllo del dolore e nel ridurre gli effetti collaterali" e sottolinea l'importanza di una buona formazione e comunicazione per il suo uso e come il suo utilizzo possa determinare un buon risparmio di risorse per la comunità. Utilizzato per l'analgesia ormai dagli anni '70, in pratica si riscontra uno scarso utilizzo del farmaco ancora oggi anche in Italia). Dai dati seguenti si può osservare come i due MMG utilizzino abbastanza frequentemente gli oppiacei sia in cronico, sia in acuto e sia nei pazienti con dolore cronico oncologico e non. Il dato del 40% dei pazienti oncologici non trattati con oppiacei è interessante e dimostra come oltre la metà di tutti i pazienti oncologici hanno ricevuto una terapia a base di oppiacei, riguarda quelli con pro-

FIGURA 1.**Analisi utilizzo metadone.**

gressione di malattia e con necessità di cure palliative, dall'esperienza maturata emerge che con interventi precoci ed efficaci si può controllare bene il dolore cronico utilizzando spesso basse dosi fino alla fine. I dati prescrittivi delle varie molecole sono abbastanza in linea, se si esclude l'uso del metadone, con la *survey* fatta dalla SIMG nel 2016 ove i farmaci più prescritti erano la codeina e il tramadolo a seguire ossicodone e poi via via tutti gli altri farmaci oppiacei. Interessante inoltre notare sia nei pazienti oncologici sia nei non oncologici come il tramadolo sia collocato al primo posto

come numero di ricette, ma, in realtà, come già detto, il metadone, che è al secondo posto grazie alla multiprescrivibilità di fatto con ben 1056 confezioni, è stato ampiamente utilizzato poi vengono le associazioni con una prevalenza prescrittiva che li pone al terzo posto in entrambi i casi.

Sicuramente questo audit principalmente volto alla gestione degli oppiacei è intenzionalmente un'osservazione parziale rispetto alle tante complesse problematiche da affrontare e sicuramente utili per un'ampia visione su quale assistenza socio-sanitaria

si potrebbe offrire nell'ambito delle cure primarie Rete del Dolore e Cure Palliative, quali l'intensità del dolore e il suo controllo, la qualità di vita ottenuta gli eventuali accessi al pronto soccorso e/o i ricoveri evitati e quanti accompagnati fino alla morte a domicilio.

Di certo riguardo alla forte omogeneità riscontrata in molte delle risposte rispetto alla *survey* del 2016 per la gestione del dolore ci permette di considerare i dati raccolti degli interessanti indicatori delle opinioni e dei comportamenti prescrittivi di MMG formati per tx del dolore e cure palliative, esempio di un'ulteriore indicazione sul da farsi in Sanità Pubblica per migliorare l'assistenza nel territorio.

Bibliografia

- 1 Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333.
- 2 Xavier Gómez-Batiste et Al. Prevalence and characteristics of patients with advanced chronic conditions in need of palliative care in the general population: a cross-sectional study. *Palliative Medicine* 2014;28:302-11.
- 3 Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-42.
- 4 Vellucci R, Lora Aprile P, Casale G, et al. Indagine sul consumo di oppiacei nella gestione del dolore cronico. *Rivista SIMG* 2016(5):5-11.

Differenze nella percezione dell'attività di Medicina Generale da parte di studenti in Medicina e Chirurgia prima e dopo un tirocinio curricolare

Cesare Tosetti, Antonio Balduzzi, Giuliano Ermini, Carla Marzo, Stefano Rubini, Pietro Speziali, Donato Zocchi

Medici di Medicina Generale, Tirocinio in Medicina Generale, Scuola di Medicina e Chirurgia dell'Università di Bologna; SIMG Bologna

Riassunto

Questo articolo tratta dell'attuale tema dell'orientamento verso la Medicina Generale dello studente al termine del corso di studi curricolari e dell'effetto di un breve periodo di tirocinio sulla percezione dell'attività stessa in Medicina Generale. Lo studio condotto con un semplice questionario, pur se espletato nel periodo in cui era ancora in vigore il cosiddetto tirocinio "pre-laurea" e sostituito di fatto da qualche mese in tutt'Italia da quello abilitante valutativo, fornisce attraverso dati inequivocabili indicazioni sull'utilità del periodo di frequentazione strutturato ed effettuato da tutor adeguatamente formati. Il tirocinio risulta essere quindi un efficace approccio alla Medicina Generale permettendo il riconoscimento della maggior parte delle caratteristiche della disciplina e l'acquisizione di un interesse anche come futuro professionale.

Introduzione

Benché la Medicina Generale (MG) e le cure primarie in generale rappresentino un rilevante sbocco professionale, in Italia, in assenza di specifici Dipartimenti Universitari, il primo contatto degli studenti della Scuola di Medicina e Chirurgia con la MG è generalmente affidato a periodi di tirocinio presso gli studi del medico di medicina generale (MMG), se non direttamente al tirocinio valutativo per l'Esame di Stato. A questi periodi di frequenza lo studente giunge perlopiù con vaghe conoscenze personali dell'attività di MG, spesso condizionate dai media e limitate dagli attrattivi progetti delle Specialità con tecnologie avanzate, dopo aver percorso una formazione acca-

demica che privilegia l'approccio alla patologia piuttosto che al paziente. La scarsa visibilità dell'attività di MG è uno dei motivi per cui è evidente, non solo in Italia, un calo vocazionale verso le cure primarie da parte degli studenti¹. All'Università di Bologna è attivo un tirocinio in MG rivolto agli studenti del sesto anno, realizzato in collaborazione con l'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri², durante il quale gli studenti sono stimolati a rilevare gli aspetti peculiari dell'attività di MG. Scopo del presente studio è stato quello di valutare la percezione da parte degli studenti dell'attività di MG prima e dopo il tirocinio, con particolare attenzione alle competenze fondamentali della MG, alla rilevazione delle procedure

e metodologie tipiche delle cure primarie, all'influenza del tirocinio rispetto a un futuro interesse professionale verso la MG.

Metodi

Il tirocinio in MG dell'Università di Bologna si articola in 9 giorni di frequenza presso lo studio di un MMG abilitato attraverso un corso specifico con richiami annuali riguardo gli obiettivi del tirocinio e le tecniche di trasmissione dell'esperienza. Il rapporto di frequenza è di un singolo studente per ogni tutor. Durante il tirocinio gli studenti sono stimolati a rilevare gli aspetti peculiari dell'attività di MG, in particolare per quanto riguarda le competenze fondamentali stabilite dalla *World Organization of*

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interesse.

How to cite this article: Tosetti C, Balduzzi A, Ermini G, et al. Differenze nella percezione dell'attività di Medicina Generale da parte di studenti in Medicina e Chirurgia prima e dopo un tirocinio curricolare. Rivista SIMG 2020;27(1):9-12.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians. (WONCA) e il minimo curriculum basilare definito dalla *European Academy of Teachers in General Practice and Family Medicine* (EURACT)³.

Il decimo giorno di tirocinio è organizzato un confronto alla pari sull'esperienza effettuata fra gli studenti che hanno terminato l'attività e i MMG supervisor del corso, denominato "restituzione dell'esperienza". Un questionario strutturato sulla percezione della MG è stato proposto a ogni studente all'inizio del periodo di tirocinio (PRE-test). La compilazione avveniva in forma anonima e successivamente il questionario veniva chiuso in una busta. Un secondo questionario (POST-test) che valutava, oltre alla percezione della MG, il riconoscimento durante il tirocinio di alcune pratiche tipiche della MG, è stato sottoposto ancora in forma anonima agli studenti all'inizio della giornata di ritorno dell'esperienza. Una volta compilato il POST-test veniva inserito nella busta con il PRE-test (per permettere l'accoppiamento dei dati) per la consegna ai ricercatori. L'inchiesta è stata condotta secondo i principi della Dichiarazione di Helsinki.

Risultati

Sono stati raccolti 280 PRE e POST test su un totale di 380 iscritti al sesto anno di corso accademico (74%). Secondo la maggioranza degli studenti la durata (78%) e la strutturazione (88%) di questo tirocinio sono sufficienti a ottenere una visione complessità dell'attività di MG.

La Tabella I mostra la frequenza delle risposte ai quesiti posti nel PRE test riguardo alla percezione dell'attività di MG prima del tirocinio. Tra le affermazioni che riscuotono una certa popolarità vanno segnalate l'eccesso di burocrazia, l'isolamento professionale, una mancanza di progressione di carriera e la difficoltà nella ricerca scientifica. La Tabella II mostra la frequenza delle risposte positive alla possibilità di riconoscimento da parte degli studenti di alcune caratteristiche dell'attività di MG. Le attività che sono state identificate da meno della metà degli studenti sono l'erogazione longitudinale delle cure, la responsabilizzazione del paziente

TABELLA I.

Valutazione di alcuni aspetti dell'attività di MG da parte di 280 studenti di Medicina prima del tirocinio.

Aspetto	% di studenti che concordano
Attività varia in cui è possibile incontrare molte patologie	84%
Permette l'assistenza del paziente a tutto tondo e nel tempo	80%
Permette una gestione clinica in prima persona	60%
Ci sono troppi vincoli e burocrazia	49%
Non è possibile compiere attività di ricerca e approfondimento	29%
Si lavora in modo troppo isolato	26%
Non sono possibili sviluppi di carriera	23%
Permette di lavorare in indipendenza in équipe multiprofessionali	22%
Non permette iniziativa personale ma solo deleghe a specialisti	15%
È un'attività noiosa, ripetitiva	14%
Non sono previste sufficienti tutele personali per le malattie e le assenze	7%
Gli orari di lavoro sono troppo lunghi	3%

TABELLA II.

Riconoscimento di alcune caratteristiche dell'attività di MG dopo il tirocinio.

Aspetto	% di studenti che affermano di aver riconosciuto l'aspetto
Costruzione di una relazione ed empatia col paziente	88%
Modello bio-psico-sociale	78%
Comunicazione efficace con linguaggio appropriato alla tipologia del paziente	73%
Accesso aperto e illimitato, indipendente da età, sesso, razza e religione	68%
Approccio olistico centrato sulla persona, la sua famiglia, la comunità	65%
Gestione simultanea della salute nelle patologie acute e croniche	59%
Promozione della salute	51%
Integrazione con gli altri professionisti	51%
Utilizzo razionale delle risorse sanitarie	51%
Responsabilizzazione del paziente tramite negoziazione	39%
Erogazione longitudinale delle cure	38%
Decodifica dei problemi	36%
Medicina di opportunità	24%
Medicina di iniziativa	20%
Uso di specifici processi decisionali	20%

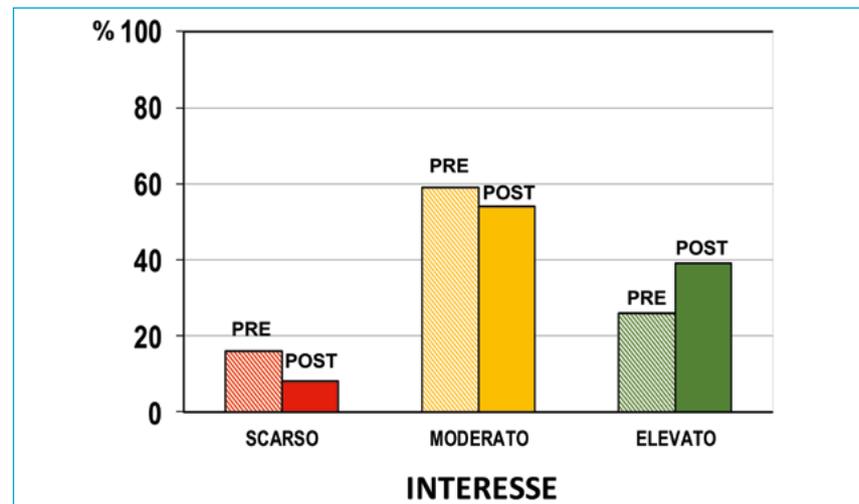
tramite negoziazione, l'uso di processi decisionali specifici per la GP, la decodifica di problemi, le attività di medicina di iniziativa e di medicina di opportunità. È stato anche oggetto dello studio il rilevamento da parte degli studenti delle caratteristiche di utilizzazione della scheda clinica computerizzata. Le più frequenti caratteristiche osservate sono risultate la facilitazione delle prescrizioni (90%) e della gestione dei dati amministrativi (69%), mentre sono risultate meno facilmente individuabili la possibilità di controllo dell'aderenza terapeutica (56%) e della gestione del rischio clinico (46%). È stato registrato l'interesse verso l'attività della MG prima del tirocinio e l'influenza del tirocinio stesso su percezione della MG anche in vista delle future scelte professionali. Un totale di 214 studenti (76%) ha dichiarato che questa esperienza ha modificato la visione della MG, in particolare per il 204 (73%) in meglio e per il 10 (3%) in peggio. Prima del tirocinio solo il 25% degli studenti dichiarava interesse per la carriera in MG, mentre il 59% rispondeva in modo dubitativo e il 16% dichiarava di non aver preso in considerazione la MG nel futuro professionale. Dopo il tirocinio 216 studenti (77%) dichiaravano che l'esperienza avrebbe potuto influire sulle future scelte professionali, in particolare 108 studenti (39%) avrebbero preso in considerazione la MG nel futuro professionale, 150 studenti (54%) rispondevano in forma dubitativa e 22 studenti (8%) in modo negativo. La Figura 1 mostra le differenti percentuali di interesse verso la MG prima e dopo il tirocinio.

Discussione

I risultati di questa indagine confermano che gli studenti della Scuola di Medicina e Chirurgia, in assenza di uno specifico percorso educativo in MG, si presentano al tirocinio con una limitata conoscenza di questa attività. Sono pre-giudicate negativamente la percezione di un eccessivo carico burocratico, l'isolamento professionale e la mancanza di una progressione di carriera. Un certo numero di studenti non percepisce la possibilità di una efficace ricerca scientifica nel setting della MG. Tuttavia,

FIGURA 1

Interesse degli studenti dell'ultimo anno della Scuola di Medicina dell'Università di Bologna rispetto all'attività di MG prima e dopo il tirocinio



anche un breve periodo di pochi giorni sotto la supervisione di un tutor adeguatamente formato permette a uno studente del sesto anno di ottenere una discreta percezione dell'attività di MG, con una certa influenza positiva sull'interesse per la disciplina sulle future scelte professionali. Nel corso del breve periodo di tirocinio, peraltro giudicato dagli interessati di durata sufficiente, gli studenti hanno dimostrato di individuare una buona parte delle caratteristiche della MG con l'eccezione di alcuni aspetti, peraltro di grande rilievo quali la medicina di opportunità, la negoziazione, la decodifica dei problemi. Su questi e altri aspetti certamente influisce, oltre alla brevità dell'esperienza, il crescente carico lavorativo nello studio del medico di MG che può comportare difficoltà nel ricavare spazi ulteriori per l'attività didattica.

Di particolare interesse risulta l'influenza del tirocinio, quindi di un'esperienza sul campo, sulla possibile scelta professionale. In tutto il mondo si assiste a un ridotto interesse professionale dei futuri medici verso la MG¹. Alla scelta professione è dimostrato concorrere numerosi fattori quali il genere, l'età, lo stato economico familiare, la presenza di un medico di MG tra parenti o amici, le aspettative riguardo la propria vita personale⁴⁻⁷. Esperienze pratiche durante gli studi sembrano avere la potenzialità

di attrarre giovani medici^{5,8,9}, in quanto la percezione della MG durante il periodo di studi cambia in funzione dei contatti all'interno dei programmi curricolari¹⁰. Due possono essere limiti evidenti a questo nostro inchiesta. Il primo è individuabile nella brevità del tirocinio che non permette un'adeguata valutazione delle attività di MG che si svolgono longitudinalmente nel tempo. Secondariamente, il posizionamento del tirocinio al solo sesto anno non permette una valutazione di una possibile progressione di apprendimento delle caratteristiche della MG e di interesse verso la disciplina possibile nel caso di articolazione del tirocinio in più anni.

In conclusione, possiamo confermare che un tirocinio strutturato in MG, a opera di tutor adeguatamente formati, anche di breve durata, rivolto agli studenti del sesto anno della Scuola di Medicina e Chirurgia permette un efficace approccio alla disciplina, con il riconoscimento della maggior parte delle caratteristiche e l'acquisizione di un interesse anche come futuro professionale.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano per la collaborazione i tutor del tirocinio in MG della Scuola di Medicina e Chirurgia dell'Università di Bologna.

Bibliografia

- 1 Teng VC, Lin SY. Renewing US medical students' interest in primary care: bridging the role model gap. *Postgrad Med J* 2014;90:1-2.
- 2 Berardi D, Salera M. La Medicina di famiglia nel corso di Laurea in Medicina e Chirurgia. L'esperienza di Bologna. *Med Chir* 2007;36:1473-6.
- 3 Tandeter H, Carelli F, Timonen M, et al. Minimal core curriculum' for Family Medicine in undergraduate medical education: a European Delphi survey among EURACT representatives. *Eur J Gen Pract* 2011;17:217-20.
- 4 Bennett KL, Phillips JP. Finding, recruiting, and sustaining the future primary care physician workforce: a new theoretical model of specialty choice process. *Acad Med* 2010;85(Suppl):81-8.
- 5 Bunker J, Shadbolt N. Choosing general practice as a career - the influences of education and training. *Aust Fam Physician* 2009;38:341-4.
- 6 Lambert T, Goldacre R, Smith F, et al. Reasons why doctors choose or reject careers in general practice: national surveys. *Br J Gen Pract* 2012;62:e851-8.
- 7 Scott I, Gowans M, Wright B, et al. Determinants of choosing a career in family medicine. *CMAJ* 2011;183:E1-8.
- 8 Jordan J, Brown JB, Russell G. Choosing family medicine. What influences medical students? *Can Fam Physician* 2003;49:1131-7.
- 9 Lynch DC, Newton DA, Grayson MS, et al. Influence of medical school on medical students' opinions about primary care practice. *Acad Med* 1998;73:433-5.
- 10 Henderson E, Berlin A, Fuller J. Attitude of medical students towards general practice and general practitioners. *Br J Gen Pract* 2002;52:359-63.

Sensibile o resistente?

Le infezioni respiratorie sotto i riflettori: *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*

Erik Lagolio, Alessandro Rossi

SIMG

Mario, 69 anni, accanito fumatore, ha una bronchite acuta da 4 giorni: decido per una ciprofloxacina 500 mg bid (bis in die) per 6 giorni.

La terapia è appropriata? E se fosse affetto da BPCO vi sarebbero differenze?

*Pietro, 12 anni, lo visito in un turno di continuità assistenziale, diagnostico una faringite batterica sulla base dei criteri di Centor e prescrivo claritromicina 500 mg bid per 7 giorni. Ipotizzando un'eziologia da *Streptococcus pyogenes*, il macrolide è la scelta corretta? La terapia prescritta che influenza avrà sulla selezione di batteri resistenti?*

Giovanna, 72 anni, i sintomi e i segni clinici propendono per una diagnosi di polmonite comunitaria (CAP) a basso rischio clinico (valutata con lo score DS-CRB65). Imposto quindi una terapia con cefalosporina iniettiva 1 g intramuscolo per 6 giorni.

La terapia è conforme alle evidenze? Quali sono le raccomandazioni delle ultime linee guida sul trattamento della CAP nell'*out-patient* a basso rischio clinico?

Per ora ci limiteremo a dire che queste tre prescrizioni non sono appropriate. Ragionare sulla terapia antibiotica significa anzitutto analizzare i comportamenti dei ceppi batterici più frequentemente coinvolti nelle infezioni che quotidianamente diagnosticiamo in ambulatorio. Senza considerare il fatto che gran parte delle infezioni respiratorie sono in realtà ad eziologia virale.

Sensibile o resistente? In questo articolo affronteremo insieme, con il supporto delle evidenze, le più frequenti situazioni cliniche con l'obiettivo di costruire una difesa comune contro l'avanzata dell'antibiotico-resistenza.

1. Il problema, le soluzioni

L'uso appropriato degli antibiotici è una priorità di rilevanza mondiale. Lo scenario che si profila è altrimenti inquietante: nel 2050 circa 10 milioni di persone al mondo moriranno per infezioni da germi resistenti agli antibiotici, superando i decessi per

tumori, diabete e incidenti con una previsione di costi che supera i 100 trilioni di dollari. Queste le conclusioni della "Review on Antimicrobial Resistance" (AMR 2016) a firma di Jim O'Neil¹, economista ed allora ministro britannico del commercio. Dopo due anni di analisi e coinvolgimento di diversi *stakeholders* il report, oltre a rilevare le criticità esistenti da un punto di vista sociale ed economico, si proponeva di produrre proposte concrete da attuare a livello internazionale (Fig. 1).

Il documento apre dieci fronti di azione, che spaziano dal migliore impiego delle vaccinazioni allo sviluppo di nuovi farmaci fino alla necessità di maggiore sorveglianza dell'antibiotico resistenza e del consumo degli antibiotici nel campo umano e animale. Conoscere un problema è il primo passo per risolverlo. Occorre quindi uno sforzo ulteriore per approfondire un tema complesso come l'antibiotico resistenza, tale sforzo ha il nome di **antimicrobial stewardship**. Vediamone insieme il significato. L'*antimicrobial stewardship* è un processo che si sviluppa su 3 piani:

Conflitto di interessi

Alessandro Rossi dichiara nessun conflitto di interesse.

How to cite this article: Lagolio E, Rossi A. Sensibile o resistente? Le infezioni respiratorie sotto i riflettori: *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Rivista SIMG 2020;27(1):13-20.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

FIGURA 1.Decalogo per contrastare l'antimicrobico-resistenza ¹.

1. Una campagna massiva di sensibilizzazione pubblica globale
2. Migliorare le condizioni igieniche e prevenire la diffusione delle infezioni
3. Ridurre l'uso non necessario di antimicrobici in agricoltura e la loro diffusione nell'ambiente
4. Migliorare la sorveglianza globale della resistenza ai farmaci nell'uomo e negli animali
5. Promuovere nuovi e rapidi strumenti diagnostici per ridurre l'uso non necessario di antibiotici
6. Promuovere lo sviluppo e l'impiego delle vaccinazioni
7. Migliorare il numero, la retribuzione e il riconoscimento delle persone che lavorano nel campo delle malattie infettive
8. Istituire un fondo di innovazione globale per la ricerca *early-stage* non commerciale
9. Migliori incentivi per promuovere gli investimenti per nuovi farmaci e migliorare quelli esistenti
10. Costruire una coalizione globale per un'azione reale - tramite il G20 e le Nazioni Unite

1 - "le 4 D": il giusto farmaco (Drug), alla Dose corretta, De-escalation con una terapia mirata al patogeno e giusta Durata.

2 - prevenire il mal-uso e l'abuso: il mal-uso consiste nel prescrivere antibiotici per infezioni ad alta probabilità di eziologia virale o per infezioni batteriche che non richiedono l'antibiotico (piccoli ascessi cutanei risolvibili con incisione e drenaggio) o per colonizzazioni batteriche (paziente asintomatico portatore di catetere vescicale con urinocoltura positiva). L'abuso consiste invece nella prescrizione di antibiotici a largo spettro d'azione quando non necessari o la non tempestiva sostituzione sulla base degli esami colturali.

3 - ridurre lo sviluppo di resistenze: ogni utilizzo di antibiotici modifica il livello di suscettibilità sia a livello del singolo paziente che di comunità, come dimostra il fatto che pazienti esposti a terapia antibiotica hanno un rischio aumentato fino a 20 volte di sviluppare infezioni da batteri resistenti ^{2,3}.

Una revisione sistematica Cochrane del 2005 dimostrava che non esiste un unico intervento in grado di ridurre l'antibiotico-resistenza, ma sia bensì necessario un **approccio multi-faceted** (che potremmo definire pluri-sfaccettato) ossia che combini

su più livelli l'educazione del medico, del paziente e della popolazione ⁴.

A tale scopo è anzitutto fondamentale poter disporre di **linee guida locali di profilassi e terapia** dove l'atto prescrittivo possa essere guidato dai dati clinici ed epidemiologici locali di antibioticoresistenza individuati da studi di sorveglianza specifici per ogni regione ⁵.

2. Lo scenario Europeo

In quest'ottica meritano attenzione i risultati degli studi SOAR (*Survey Of Antibiotic Resistance*) che dal 2002 raccolgono dati sull'antibioticoresistenza in 35 Paesi tra Medio-Oriente, Asia, America latina, Africa e nelle ex Repubbliche Sovietiche. L'analisi dei risultati delle più recenti survey SOAR (Fig. 2) condotte in Turchia (2011-13), Bulgaria, Romania, Serbia, Croazia, Repubblica Ceca, Grecia e Russia (2014-16) mostrano la sensibilità ai diversi antibiotici dei due più frequenti patogeni respiratori: *S. pneumoniae* e *H. influenzae*, agenti eziologici della polmonite acquisita in comunità rispettivamente nel 9,2 e 14,2%. Gli esami colturali sono stati eseguiti su campioni provenienti da secrezioni auricolari, espettorato, aspirato endotracheale, lavaggio bronchiolo-alveolare e sangue di

pazienti con diagnosi di polmonite acquisita in comunità (CAP). La popolazione esaminata è eterogenea e varia a seconda del Paese, troviamo infatti pazienti con età inferiore a 12 anni nel 29,4-83%, dai 12 ai 64 anni nel 15-51,7% e > 65 anni nell'1.118,9%. La relativa numerosità del campione non consente di rilevare differenze significative nella resistenza antimicrobica nei diversi sottogruppi di età. L'analisi dei dati relativa ai macrolidi e cefalosporine inoltre è complicata da una significativa discrepanza emergente nella sensibilità agli antibiotici a seconda dei differenti breakpoint utilizzati (EUCAST o CLSI). Per fare un esempio la sensibilità dell'*H. influenzae* all'azitromicina è del 94,2-100% secondo i criteri CLSI, mentre varia dallo 0 al 3,8% secondo i criteri EUCAST, questi ultimi, in uso nei laboratori italiani, sono infatti più restrittivi avvalendosi spesso di breakpoint inferiori. È nostro compito sottolineare come, di fatto, i criteri CLSI non siano mai utilizzati in Italia ed in Europa. L'utilizzo dei criteri CLSI negli studi SOAR è motivato dal fatto che negli anni in cui sono stati condotti non erano disponibili per alcune molecole (ad es. amoxicillina e amoxicillina/ac clavulanico) i criteri EUCAST.

EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) è un comitato scientifico organizzato congiuntamente da ESCMID, ECDC e comitati di breakpoint nazionali europei. EUCAST dal 1997 ha lo scopo di definire le linee guida per l'interpretazione della resistenza antimicrobica.

CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) è un'organizzazione internazionale senza fini di lucro con sede negli Stati Uniti che riunisce la comunità globale dei laboratori per lo sviluppo e l'implementazione di standard di test clinici.

E la bronchite di Mario, la faringite di Pietro e la polmonite di Giovanna?

Non li abbiamo dimenticati! Le risposte, che troverete nel corso dell'articolo, richiedono prima un passo indietro.

Prima di continuare l'analisi degli studi SOAR

FIGURA 2.

Risultati dello studio SOAR⁶⁻¹¹.

SOAR	Sensibilità CLSI/EUCAST								<i>S. pneumoniae</i>										
	Penicillina		Levofloxacina		Azitromicina		Claritromicina		Amoxicillina		Amoxi/clav		Cefuroxima		Ceftriaxone		Bambini < 12	Adulti 12-64	Anziani > 65
	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST			
Bulgaria	86,6	86,6	100	100	75,6	74,4	75,6	75,6	100	x	100	x	93,9	92,1	100	95,1	64	28,8	7,2
Romania	22,3	22,3	100	100	27,1	27,1	27,5	27,5	73,4	x	76,9	x	43,2	33	82,1	46,3	64	28,8	7,2
Serbia	21,8	21,8	100	100	34,5	34,5	34,5	34,5	60,9	x	66,7	x	40,2	33,3	82,8	40,2	64	28,8	7,2
Croazia	57	57	100	100	55,9	55,9	55,9	55,9	73,1	x	74,2	x	66,7	60,2	90,3	66,7	64	28,8	7,2
Rep. Ceca	91,5	91,5	99,5	99,5	89,5	89,5	89,5	89,5	97,5	x	97,5	x	95,5	94	98	95,5	47,5	44,5	7,5
Grecia	36,4	36,4	100	100	49,5	49,5	49,5	49,5	94,9	x	94,9	x	69,7	51,5	99	68,7	61,6	31,3	7,1
Russia	67	67	100	100	68,8	68,5	68,8	68,8	92,8	x	95	x	85	78,5	94,6	84,2	83	15	1,1
Turchia	38,1	38,1	98,2	98,2	-	-	-	-	-	-	91,3	x	64,6	46,9	97,3	76	29,4	51,7	18,9
SOAR	Sensibilità CLSI/EUCAST								<i>H. influenzae</i>										
	Levofloxacina		Azitromicina		Claritromicina		Amoxicillina		Amoxi/clav		Cefuroxima		Ceftriaxone		Bambini < 12	Adulti 12-64	Anziani > 65		
	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST					
Bulgaria	100	100	100	0	58,9	0	x	95,9	100	100	100	0	100	100	47	41,4	11		
Romania	100	100	99,3	0	59,4	0	x	81,8	x	94,4	99,3	0	100	100	47	41,4	11		
Serbia	100	100	100	0	53,3	0	x	90	x	93,3	100	0	100	100	47	41,4	11		
Croazia	100	100	98	1	43,4	1	x	88,9	100	97	99	1	100	100	47	41,4	11		
Rep. Ceca	100	99,5	99	0,5	37,1	1	x	82,7	100	98	98	1,5	100	99,5	20,8	48,2	29,4		
Grecia	96,2	96,2	94,2	3,8	61,5	0	x	84,6	100	96,2	98,1	0	100	96,2	3,8	65,4	30,8		
Russia	99,6	98,6	99,3	2,2	53,4	4	x	81	100	97,5	98,2	0,4	100	100	61	32	5,7		
Turchia	96,5	96,2	99,6	x	-	-	-	-	90	82,9	89,1	13	98,8	97,9	22,4	56,6	20,9		

è opportuno infatti ricordare lo scenario Europeo di riferimento. L'ultimo "Report di Sorveglianza Europeo" dell'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*), riferito al 2018 e basato sui dati europei di antibiotico-resistenza di 8 patogeni invasivi, mostra che per *S. pneumoniae* la resistenza alla penicillina e ai macrolidi è rimasta stabile seppur con significative variazioni tra i diversi Paesi, con un gradiente crescente da Nord a Sud e da Ovest a Est (dallo 0,1 al 40% per la penicillina e dal 2,5 al 32,3% per i macrolidi) (Fig. 3).

Attenzione! Il caso di Giovanna sta per essere chiarito ...

Confrontando i dati dell'ECDC con gli studi

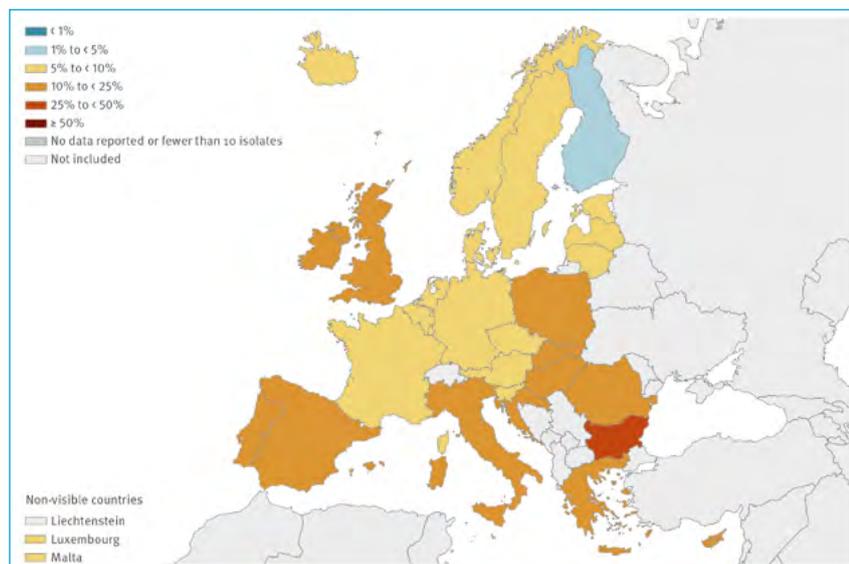
di sorveglianza SOAR, specifici per pazienti con polmonite comunitaria, troviamo risultati solo in parte sovrapponibili: negli studi SOAR la sensibilità ai macrolidi dello *S. pneumoniae* rispetto ai dati dell'ECDC è infatti più bassa in Romania (28%), Serbia (34,5%) e Croazia (55,9%), mentre è analoga in Bulgaria (75%) e Repubblica Ceca (89,5%). **Considerando pertanto l'alta prevalenza di resistenza ai macrolidi dello *S. pneumoniae* e la ridotta attività della claritromicina nei confronti dell'*H. influenzae* è evidente come questi antibiotici non siano consigliabili in monoterapia nei pazienti con polmonite acquisita in comunità.** Occorre tuttavia sottolineare che nelle ultime linee guida¹³

rimane l'indicazione alla terapia con macrolide, in assenza di comorbidità, laddove le resistenze locali del pneumococco siano inferiori al 25%.

Ci preme richiamare inoltre un dato di farmacovigilanza che sta emergendo in questi ultimi anni e che si riferisce alla sicurezza dei macrolidi. In modo particolare, uno studio pubblicato dimostra un aumento del rischio di eventi cardiovascolari acuti del 68% per i soggetti con CAP trattati con macrolidi. Se questi dati venissero confermati, indurrebbero ad una ulteriore cautela nell'utilizzo di tale classe di antibiotici¹⁴. Minori variazioni e maggiori sensibilità (fatta eccezione per la Serbia), si osservano per lo *S. pneumoniae* sia all'amoxi-

FIGURA 3.

Escherichia coli. Percentuale (%) di isolati invasivi con resistenza agli aminoglicosidi, per paese, paesi UE/SEE, 2018 (da <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>)¹².



cillina (73,1-100%) che all'amoxicillina/clavulanato (74,2-100%). Stesso dicasi nei confronti dell'*H. influenzae*, rispettivamente 81-95,9% per l'amoxicillina e 82,9-100% per l'amoxicillina/clavulanato (AMC). **Questi dati confermano l'affidabilità dell'amoxicillina come terapia di prima linea in**

monoterapia nella CAP nel paziente senza comorbidità, a basso rischio clinico e in assenza di fattori di rischio per MRSA e *P. aeruginosa* (recenti ospedalizzazioni o terapie antibiotiche parenterali negli ultimi 90 giorni) al regime di 1000 mg ogni 8 ore.

FIGURA 4.

Strategie iniziali di trattamento per pazienti ambulatoriali con CAP (da Metlay et al., 2019, mod.)¹⁵.

	Regime standard
Nessuna comorbidità o fattore di rischio per MRSA o <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	Amoxicillina o doxiciclina o macrolide (se la resistenza pneumococcica locale è < 25%) [†]
Con comorbidità [‡]	Terapia combinata con amoxicillina/clavulanato o cefalosporina e macrolidi o doxiciclina [§] o monoterapia con fluorochinolone respiratorio

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
 * I fattori di rischio includono il precedente isolamento respiratorio di MRSA o *P. aeruginosa* o il recente ricovero e la ricezione di antibiotici parenterali (negli ultimi 90 giorni).
 † Amoxicillina 1 g/3 die, doxiciclina 100 mg/2 die, azitromicina 500 mg il primo giorno, quindi 250 mg/die, claritromicina 500 mg/2 die o claritromicina ER 1.000 mg/die.
 ‡ Le comorbidità comprendono malattie croniche del cuore, polmoni, fegato o renali; diabete mellito; alcolismo; malignità; o asplenia.
 § Amoxicillina/clavulanato 500 mg/125 mg/3 die, amoxicillina/clavulanato 875 mg/125 mg/2 die, 2.000 mg/125 mg/2 die, cefpodoxime 200 mg/2 die o cefuroxima 500 mg/2 die; e azitromicina 500 mg il primo giorno, quindi 250 mg/die, claritromicina 500 mg/2 die, claritromicina ER 1.000 mg/die o doxiciclina 100 mg/2 die.
 || Levofloxacin 750 mg/die, moxifloxacin 400 mg/die o gemifloxacin 320 mg/die.

Viceversa nel paziente con comorbidità è indicata la terapia combinata con amoxicillina/clavulanato o cefalosporina e macrolide (Fig. 4).

Le sensibilità alla levofloxacin si mantengono sempre elevate (98,2-100% per lo *S. pneumoniae* e 96,2-100% per l'*H. influenzae*) ma va attentamente considerata la restrizione d'uso nelle infezioni lievi e moderate emanata il 16 novembre 2018 dalle Agenzie Europea (EMA) e Italiana (AIFA) per il rischio di effetti indesiderati invalidanti. I primi dati mostrano una riduzione statisticamente significativa del consumo osservato rispetto al consumo atteso, dimostrazione che l'informativa ha prodotto una modifica delle abitudini prescrittive^{16,17}. Come già anticipato le differenze della sensibilità a seconda dei breakpoint utilizzati possono confondere il clinico, come nel caso del cefuroxime che presenta resistenze molto elevate per l'*H. Influenzae* secondo il metodo EUCAST, ma non con il CLSI. Ribadiamo che l'EUCAST è il metodo di riferimento nel nostro Paese. Se consideriamo infine che salvo specifiche indicazioni il medico dovrebbe sempre privilegiare la somministrazione per via orale, possiamo dire di aver dato nel testo sufficiente risposta al quesito clinico di Giovanna, 72enne affetta da CAP a basso rischio..

3. Lo scenario Italiano

E per Mario e Pietro quale strategia è più opportuna? Per trovare una risposta affrontiamo insieme lo scenario italiano.

Dei 33.000 decessi che ogni anno avvengono in Europa per infezioni da germi resistenti agli antibiotici, oltre 10.000 si registrano in Italia, il che ci consente di poter vantare un triste primato.

Come rilevato dall'Istituto Superiore di Sanità i valori italiani di antibiotico-resistenza così come del consumo di antibiotici, seppur con un trend in lieve calo, si mantengono più alti rispetto alla media Europea. Tuttavia è incoraggiante osservare come in Italia la resistenza dello *S. pneumoniae* alla penicillina e ai macrolidi abbia mantenuto una costante e significativa diminuzione, tale risultato è in buona parte conseguen-

FIGURA 5.

S. pneumoniae: resistenza a penicillina ed eritromicina, Italia 2012-2018 (da AR-ISS, 2018. <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss/rapporto-1-dati-2018.pdf>)¹⁸.

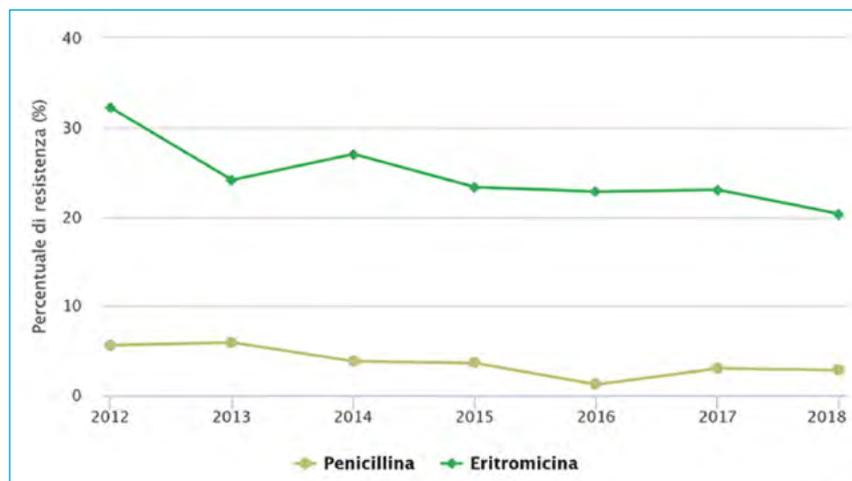


FIGURA 6.

Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici tra i soggetti affetti da patologie infettive (da OsMed 2018. www.aifa.gov.it)¹⁹.

	Prevalenza d'uso inappropriato (%)			
	Antibiotici (qualsiasi categoria) Influenza, raffreddore, laringotracheite acuta	FLU, CEF e MAC* Faringite e Tonsillite acuta	CEF-I e FLU* Bronchite acuta*	FLU Cistite non complicata^
Analisi geografica				
Nord	27,6	28,6	19,8	32,6
Centro	35,1	29,2	29,2	36,8
Sud e isole	40,7	34,5	42,1	34,3
Analisi per genere				
Maschi	30,7	30,4	29,3	
Femmine	35,0	31,3	30,2	34,2
Analisi per età				
≤24	32,1	30,7	12,1	28,4
25-34	27,0	27,5	20,3	32,3
35-44	28,4	29,6	22,1	32,9
45-54	29,2	30,3	26,7	34,6
55-64	33,1	33,4	30,3	38,0
65-74	45,1	33,5	33,0	-
≥75	45,6	34,1	37,1	-
Totale	33,1	30,9	29,8	34,2

* FLU: fluorochinoloni; CEF: cefalosporine; MAC: macrolidi; CEF-I: cefalosporine iniettive
 * senza diagnosi di BPCO/asma registrata nel periodo precedente alla diagnosi di bronchite acuta
 ^ solo donne età <65 anni e senza diabete mellito tipo 2
 La prevalenza di uso inappropriato di fluorochinoloni per Cistite non complicata per pazienti donne età <50 anni e senza diabete mellito tipo 2 è 32,3% (Nord: 31,2%, Centro: 33,6%, Sud e Isole: 32,6%)

za dell'elevata copertura vaccinale pneumococcica nell'infanzia e dell'inserimento nel PNPV (Piano nazionale di prevenzione vaccinale) di tale vaccinazione nell'adulto (Fig. 5).

Per quanto riguarda l'*H. influenzae* inve-

ce, già nel 2008 uno studio di sorveglianza Europeo fissava al 79,4% la sensibilità dell'amoxicillina sui campioni provenienti dal nostro Paese (media Europea 75,2%), motivo per cui **nelle forme gravi di otite media, rinosinusite o nei pazienti con**

fattori di rischio per germi resistenti (ad es. trattamenti antibiotici nei 3 mesi precedenti) è opportuna l'associazione con acido clavulanico.

Se queste sono le evidenze in campo microbiologico cosa sappiamo dai dati di consumo?

Fino al 90% degli antibiotici a carico del SSN è erogato in seguito a prescrizioni del Medico di Medicina Generale o del Pediatra di Libera Scelta. Dall'analisi dei dati sulle prescrizioni ambulatoriali per specifiche patologie infettive, ottenuti grazie ai dati di Health Search (Istituto di Ricerca della SIMG), è emersa una **prevalenza di uso inappropriato che supera il 30% per quasi tutte le condizioni cliniche studiate** (influenza, raffreddore comune, laringotracheite, faringite e tonsillite, cistite non complicata e bronchite acuta), è evidente pertanto come sia quanto mai opportuna una presa di coscienza di un problema che va urgentemente affrontato (Fig. 6).

È necessario uno sforzo congiunto che coinvolga tanto le Istituzioni quanto gli operatori sanitari affinché le prescrizioni antibiotiche diventino un atto sempre più responsabile. Considerando le infezioni acute delle vie respiratorie nel loro insieme (IAR), che costituiscono una delle principali cause di morbilità e mortalità nel mondo, possiamo individuare alcuni **comportamenti da debellare** come ad esempio la prescrizione di fluorochinoloni in pazienti con diagnosi di faringite e tonsillite acuta così come l'impiego in prima linea di macrolidi (seppur indicati nel trattamento delle faringiti batteriche) a causa dell'elevato rischio di sviluppare resistenze. L'azitromicina possiede un'emivita di 68 ore, pertanto la persistenza nei tessuti e le basse concentrazioni spiegano la capacità di selezionare streptococchi macrolide-resistenti. Viceversa la claritromicina, seppur a minore emivita (5-7 ore), induce un aumento della frequenza del gene erm (B) che codifica per una mutasi che modifica il sito di legame sul ribosoma batterico, conferendo un alto grado di resistenza²⁰.

Analoga considerazione d'inappropriatezza può essere fatta per l'impiego delle cefalosporine iniettive e dei fluorochinoloni nei pazienti con bronchite acuta a causa dell'eziologia prevalentemente virale. Nel caso

FIGURA 7.

Uso corretto degli antibiotici in ambito umano: obiettivi (da PNCAR, 2017-2020. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf)²¹.

OBBIETTIVO/I GENERALE/I

- Promuovere l'uso appropriato e consapevole degli antimicrobici con conseguente riduzione delle resistenze associate

OBBIETTIVI A BREVE TERMINE (2017-2018)

- Armonizzare a livello nazionale le strategie per l'uso appropriato di antibiotici in ambito umano, integrandole con quelle di controllo delle infezioni correlate all'assistenza, a livello ospedaliero, residenziale e comunitario, tenendo conto delle indicazioni dell'ECDC e di altre linee guida nazionali/internazionali di riferimento
- Rendere specifici e sostenibili i programmi di *antimicrobial stewardship* nei diversi ambiti assistenziali.
- Migliorare le conoscenze e il livello di consapevolezza sull'uso appropriato di antibiotici in tutti gli ambiti assistenziali e per tutte le figure assistenziali (vedere capitolo sulla formazione)
- Promuovere nei cittadini la consapevolezza dell'importanza di un uso responsabile di antibiotici (vedere capitolo sulla comunicazione)
- Assicurare meccanismi di governo dei nuovi antibiotici al momento della loro introduzione sul mercato

OBBIETTIVI A MEDIO/LUNGO TERMINE (2017-2020)

- Migliorare e adeguare costantemente alle evidenze scientifiche disponibili le indicazioni nazionali sull'uso appropriato di antibiotici per la profilassi e il trattamento delle infezioni, che tengano conto della epidemiologia delle antibiotico-resistenze in comunità, strutture residenziali per anziani, ospedale
- Promuovere e supportare la prescrizione appropriata anche mediante potenziamento della diagnostica microbiologica per le infezioni da patogeni antibiotico-resistenti
- Promuovere interventi utili a ridurre il fenomeno dell'utilizzo di antibiotici "avanzati" a domicilio
- Armonizzare a livello nazionale le strategie di intervento su temi prioritari (infezioni delle alte vie respiratorie, infezioni urinarie, utilizzo inappropriato di fluorochinoloni, ecc.

FIGURA 8.

La formazione: gli obiettivi (da PNCAR, 2017-2020. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf)²¹.

OBBIETTIVO/I STRATEGICO

- Promuovere interventi di formazione nei settori dell'uso prudente di antibiotici e della prevenzione e controllo delle infezioni, comprese le ICA, ingaggiando tutti gli attori coinvolti, in un approccio omnicomprensivo.

OBBIETTIVI A BREVE TERMINE (2017-2018)

- Promuovere la formazione degli operatori in tutti gli ambiti appropriati su AMR e prevenzione delle infezioni, comprese le ICA
- Definire le competenze necessarie per il personale addetto al controllo delle infezioni e a programmi di *antimicrobial stewardship*

OBBIETTIVI A LUNGO TERMINE (2017-2020)

- Promuovere la formazione su questi temi nei diversi ambiti della formazione di base
- Promuovere l'*empowerment* dei cittadini attraverso la formazione
- Promuovere lo scambio di buone pratiche di formazione su questi temi

invece il paziente con bronchite acuta sia affetto da BPCO la terapia antibiotica (beta-lattamico o fluorochinoloni a seconda del grado di severità) può essere indicata per prevenire lo sviluppo di complicanze.

Negli ultimi paragrafi abbiamo trovato una risposta ai quesiti clinici di Mario e Pietro, affetti rispettivamente da faringite e bronchite acuta.

Armonizzare le strategie di intervento e potenziare la diagnostica microbiologica sono solo alcuni degli obiettivi del **Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020** (Fig. 7).

Delle azioni previste a livello regionale è di particolare interesse il voler migliorare i sistemi di monitoraggio dell'uso di antibiotici con una **restituzione dei dati ai singoli prescrittori** al fine di individuare le aree di miglioramento e le relative azioni necessarie per una maggiore appropriatezza prescrittiva. Dai primi dati di sorveglianza emersi dal PNCAR (e di cui è nostra intenzione occuparci in futuro), emergono infatti differenze di sensibilità interregionali italiane imprevedute e, per certi versi, sorprendenti.

Per il raggiungimento degli obiettivi previsti dal Piano Nazionale di Contrasto all'A.R. è indiscutibile il ruolo centrale che svolgeranno, grazie anche alle iniziative delle Società Scientifiche, le **attività di Formazione** sia a livello nazionale che locale, nelle quali dovranno emergere e diffondersi strategie di antimicrobial stewardship tramite l'inserimento di queste tematiche nei **curricula formativi** dei corsi universitari e di formazione post-laurea, nella formazione continua ECM nonché nella formazione degli insegnanti delle scuole primarie e secondarie (Fig. 8).

4. Conclusioni

L'Italia ed il mondo sanitario italiano si sono accorti da relativamente poco tempo del gravoso problema dell'antimicrobico-resistenza e dell'appropriato uso di antibiotici, in tutti i settori, umano ed animale.

D'altra parte, l'ECDC ha diffuso i risultati di un sondaggio condotto tra il personale sanitario. Il documento, dal titolo *"Survey of healthcare workers' knowledge, attitudes and behaviours on antibiotics, antibiotic use*

and antibiotic resistance in the EU/EEA", rappresenta la prima indagine multilingue e multiprofessionale, lanciata a gennaio 2019 e terminata a febbraio 2019, sulle conoscenze e l'attitudine in merito all'uso degli antibiotici e all'antibiotico-resistenza degli operatori sanitari. Il sondaggio evidenzia come la maggior parte degli intervistati sia consapevole che gli antibiotici non hanno effetti sulle forme virali di influenza (97%) ma, al contrario, non è preparata sui rischi legati alle infezioni antibiotico-resistenti (75%) e sulla possibilità che persone sane possano essere portatori di specie batteriche resistenti agli antibiotici (88%).

Occorre quindi concentrare il massimo degli sforzi da parte di tutti i soggetti, pubblici e privati, perché questo diventi un obiettivo di sanità pubblica e di buona pratica clinica diffuso e condiviso. I dati della sorveglianza microbiologica sono indispensabili per il clinico che deve far buon uso della terapia antimicrobica, come dimostrato anche in questo articolo dalla analisi critica di un importante studio, praticamente unico nel suo genere, quale il SOAR.

Questi dati ci forniscono infatti:

1. le evidenze per una corretta politica di stewardship;
2. le basi per linee guida di antibioticoterapia;
3. le informazioni per i clinici che si occupano di terapia delle infezioni.

Anche la Cure Primarie devono sentirsi coinvolte a pieno titolo in questa sfida, non solo perché, come abbiamo visto, ad esse è attribuita la responsabilità della gran parte delle prescrizioni di antibiotici ma anche perché esistono dati a supporto del fatto che *"antibiotici prescritti ad un paziente nelle cure primarie sono fortemente associati allo sviluppo di batteri resistenti nei tratti respiratorio ed urinario, che possono perdurare in quello stesso paziente fino a 12 mesi successivi. E che il numero e la durata degli antibiotici prescritti sono direttamente correlati allo sviluppo di tali forme resistenti"*²².

Per l'insieme di questi motivi, i dati discussi nel nostro articolo mostrano come sia essenziale promuovere lo sviluppo di una costante sorveglianza nazionale per le resistenze antimicrobiche, auspicando che

vengano impiegati maggiori sforzi per un monitoraggio ancora più capillare e per armonizzare i breakpoint internazionali.

Nessuna strategia avrà però successo se non si incentiva un **cambiamento culturale diffuso** sia nella popolazione sia nella comunità medica che porti a ridurre l'abuso degli antibiotici e a favorirne un impiego cauto ed appropriato.

Bibliografia

- 1 O'Neill J, chaired by. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report And Recommendations The Review On Antimicrobial Resistance. May 2016. https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
- 2 Patel G, Huprikar S, Factor SH, et al. Outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:1099-106. <https://doi.org/10.1086/592412>
- 3 Doron S, Davidson LE. Antimicrobial Stewardship. *Mayo Clin Proc* 2011;86:1113-23. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0358>
- 4 Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003539. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003539.pub2>
- 5 Elias C, Moja L, Mertz Det al. Guideline recommendations and antimicrobial resistance: the need for a change. *BMJ Open* 2017;7:e016264. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016264>
- 6 Torumkuney D, Nica M, Nistor I, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Bulgaria, Romania, Serbia and Croatia. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2275. <https://doi.org/10.1093/jac/dky219>
- 7 Torumkuney D, Zemlickova H, Maruscak M, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in the Czech Republic. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(Suppl 5):v22-7. <https://doi.org/10.1093/jac/dky067>
- 8 Torumkuney D, Paparaskevas J, Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Greece. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(Suppl 5):v36-42. <https://doi.org/10.1093/jac/dky068>
- 9 Torumkuney D, Pertseva T, Bratus E, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Ukraine and the Slovak Republic. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(Suppl 5):v28-35. <https://doi.org/10.1093/jac/dky069>
- 10 Torumkuney D, Mayanskiy N, Edelstein M, et al. Results from the Survey of Antibiotic

- Resistance (SOAR) 2014-16 in Russia. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(Suppl 5):v14-21. <https://doi.org/10.1093/jac/dky065>
- ¹¹ Ieven M, Coenen S, Loens K, et al.; GRACE consortium. Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:1158-63. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.004>
- ¹² Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf
- ¹³ Ellison III RT, MD reviewing Metlay JP, et al. Management of Adults with Community-Acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2019 Oct 1.
- ¹⁴ Postma DF, Spitoni C, van Werkhoven CH, et al. Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for CAP: posthoc analysis of a cluster-randomized trial. *BMC Infectious Disease* 2019;19, article number 17.
- ¹⁵ Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e45-67.
- ¹⁶ Antibiotici chinolonici e fluorochinolonici per uso sistemico e inalatorio. Rischio di effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti e restrizioni d'uso. Nota Informativa Importante Concordata con le Autorità Regolatorie Europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco (Aifa). Aprile 2019.
- ¹⁷ Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco 2019.
- ¹⁸ AR-ISS, Sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza. I dati 2018. www.epicentro.iss.it/resistenza_antibiotici/ar-iss/rapporto-1-dati-2018.pdf
- ¹⁹ Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco 2019.
- ²⁰ Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy in pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007;369:482-90.
- ²¹ Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR). 2017-2020 - 24 ottobre 2017.
- ²² Costelloe C1, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2096.

La valutazione ecografica in Medicina Generale: ruolo e significato della *Point Of Care Ultrasonography (POCUS)*

Fabio Fichera, Gaetano d'Ambrosio, Erik Lagolio, Annarita Saponara, Italo Paolini

Area Ecografica SIMG

Introduzione

L'avvenuta pubblicazione in Gazzetta Ufficiale (commi 449-450) della manovra di bilancio con il finanziamento di 235.834.000 euro per apparecchiature ai medici di medicina generale (MMG) e pediatri di libera scelta (PdS), ha il dichiarato obiettivo di migliorare il processo di presa in cura dei pazienti e ridurre il fenomeno delle liste d'attesa. I trasferimenti in favore delle Regioni saranno disposti sulla base di un piano dei fabbisogni predisposto e approvato nel rispetto dei parametri fissati con Decreto del Ministro della Salute, da adottarsi entro il 31 gennaio 2020, previa intesa in sede di Conferenza Stato Regioni.

Abbiamo ben presente un elenco di attività professionali da implementare nelle prestazioni di primo livello con l'obiettivo di potenziare la presa in carico da parte delle cure primarie e contribuire alla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN): elettrocardiografia, holter ecg, holter pressorio, dermoscopia, spirometria, retinografia, ecografia. È ovvio che passare dalle parole ai fatti richieda un grande impegno formativo ed un cambiamento organizzativo a carico

delle cure primarie ed è per questo che la SIMG, principale società scientifica della Medicina Generale (MG) italiana, ha già avviato un intenso e innovativo processo di formazione professionalizzante attraverso i corsi dell'alta scuola e con la realizzazione di SIMGLAB parallelamente al 35° Congresso Nazionale tenutosi a Firenze dal 28 al 30 novembre 2019.

In particolare questo articolo vuole focalizzare l'attenzione sul significato e le finalità della diffusione della **pratica ecografica** tra i MMG.

Ecografia e Medicina Generale

La diffusione della pratica ecografica da parte del MMG può avvenire seguendo due direttrici principali:

1. il MMG con interesse particolare (*General Practitioner with Special Interest*, GPSI) in questo caso per l'ecografia nei suoi diversi campi di applicazione (internistica, muscoloscheletrica, vascolare) che esegue e referta esami programmati per i suoi pazienti, per pazienti della medicina di gruppo e per pazienti esterni che si rivolgono a lui per

la specifica esecuzione di esami ecografici. Questa competenza non riguarda tutti i MMG, ma solo alcuni di essi (come insito nella espressione "special interest"), che decidono di intraprendere un percorso formativo teorico-pratico necessariamente pluriennale (nella variabilità dei percorsi professionali individuali);

2. il MMG che acquisisce e applica alcune competenze ecografiche a integrazione della valutazione clinico-anamnestica, per rispondere a quesiti specifici. Egli utilizza l'ecografo durante la visita, usando la sonda "oltre la mano" per dare risposta a specifici e definiti quesiti diagnostici, senza quindi eseguire un esame completo e senza compilare un referto, a differenza di quanto avviene nella tipologia GPSI. Questa modalità riguarda potenzialmente tutti i MMG disposti a seguire un percorso formativo specifico e decisamente più breve del precedente.

Sono due differenti livelli di competenza e pratica ecografica che dovranno essere distintamente certificati, finalizzati a conseguire differenti obiettivi per la MG italiana.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Fichera F, d'Ambrosio G, Lagolio E, et al. La valutazione ecografica in Medicina Generale: ruolo e significato della Point Of Care Ultrasonography (POCUS). Rivista SIMG 2020;27(1):21-26.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Ovvero:

- realizzare una maggiore appropriatezza dei percorsi diagnostico-terapeutici;
- potenziare la presa in carico del paziente cronico;
- selezionare e ridurre l'accesso al pronto soccorso, implementando l'uso della sonda ecografica nella valutazione delle specifiche situazioni cliniche e ottenendo, in generale, una risposta più definita ai bisogni di salute del paziente con sintomatologia acuta;
- ridurre le liste di attesa per gli esami ecografici coinvolgendo nella esecuzione e refertazione di ecografie i MMG esperti in ecografia (GPSI).

L'esame ecografico, in questo ultimo caso (GPSI), richiede l'acquisizione di competenze teorico-pratiche che consentono l'esecuzione e la refertazione, secondo quanto previsto da linee guida specifiche, di un esame diagnostico completo, tenendo conto delle potenzialità e dei limiti della metodica. Non parliamo quindi di esame di primo o secondo livello, ma di esame ben condotto dal MMG, avendone acquisita la necessaria competenza.

La figura del *General Practitioner* (GP) con "special interest" è emersa nel Regno Unito¹⁻³ come iniziativa del governo mirante a migliorare l'accesso alle specialità che tradizionalmente hanno lunghi tempi di attesa per le indagini e i trattamenti.

Questo fenomeno rappresentava, in una certa misura, una formalizzazione delle pratiche di lavoro esistenti dei MMG che avevano acquisito esperienza specialistica durante la formazione ospedaliera. I GPSI esercitano in una vasta gamma di aree cliniche tra cui cardiopatia coronarica, abuso di droghe, ecocardiografia e salute sessuale. Esperienze simili di cambiamento nell'interfaccia tra assistenza primaria e secondaria sono in fase di sperimentazione e/o attuazione in altri sistemi sanitari^{4,5}. Da tali esperienze emerge la necessità di accompagnare questa evoluzione con analisi di costo-efficacia, di valutazione della qualità dell'assistenza e con la rimodulazione dei percorsi assistenziali tra livello di cure primarie e livello specialistico-ospedaliero⁶.

La difficoltà di analisi e definizione è lega-

ta alle diversità organizzative dei diversi sistemi sanitari e al largo ventaglio di settori coinvolti.

Gli studi presenti in letteratura che documentano l'efficacia e la applicabilità della funzione GPSI, relativa all'ecografia, sono pochi e non conclusivi, nonostante presentino risultati positivi e incoraggianti. Ulteriori studi sono pertanto necessari per avvalorare i vantaggi e la sostenibilità della metodica.

Nella seconda modalità di competenza ecografica la situazione è diversa: il Paziente presenta una situazione clinica, un sintomo, un problema e il MMG aumenta la propria capacità e **potenzialità di definizione diagnostica ottenendo risposte dalla valutazione ecografica contestuale**.

In questo caso la formazione è mirata ai quesiti e alle possibilità di ottenere risposte più definite grazie all'uso aggiuntivo della sonda ecografica che completa il necessario e tradizionale approccio anamnestico e clinico.

Le ricadute professionali e di sistema dell'introduzione dell'ecografia alla pratica del MMG non sono solo quelle sopra espresse, del miglioramento di accesso al pronto soccorso. **Indirettamente si riducono le richieste di esami ecografici** per situazioni cliniche che si riescono a definire nell'ambito del proprio livello di cure e in molti casi si definisce con maggiore compiutezza la situazione clinica e di rischio del paziente.

Questa modalità di applicazione si può definire come "**generalista**" in quanto si integra, potenzialmente, con il lavoro quotidiano di tutti i MMG che hanno o acquisiranno un ecografo e decidono di compiere lo specifico percorso formativo.

In letteratura viene definita come **Point Of Care Ultra Sound (POCUS)** intendendo con essa il ventaglio di possibilità di utilizzo della metodica ultrasonografica nel punto di assistenza, a letto del paziente o in ambulatorio, per ottenere dati clinicamente significativi non raggiungibili adeguatamente mediante ispezione, palpazione, percussione e auscultazione. La sua potenziale importanza nello sviluppo della MG italiana merita uno specifico approfondimento.

POCUS: il percorso, la letteratura

Il concetto di sonda ecografica come stetoscopio del XXI secolo^{7,8} si sta rapidamente sviluppando anche grazie alla relativa riduzione dei costi, le minori dimensioni degli apparecchi, le interfacce più intuitive e la crescente qualità delle immagini⁹, consentendo agli ultrasuoni di essere sempre più efficacemente impiegati al posto di cura, in studio o a domicilio del paziente.

Il percorso è iniziato negli anni '90 con i medici dei dipartimenti di emergenza-urgenza che codificarono le applicazioni degli ultrasuoni al letto dei pazienti e dimostrarono la sicurezza ed efficacia della metodica rispetto all'approccio tradizionale. Da allora numerosi studi hanno convalidato la POCUS come una metodica sicura, economica, efficace e in grado di migliorare l'assistenza a pazienti in un ampio spettro di specialità mediche e applicazioni per un gran numero di scenari clinici¹⁰.

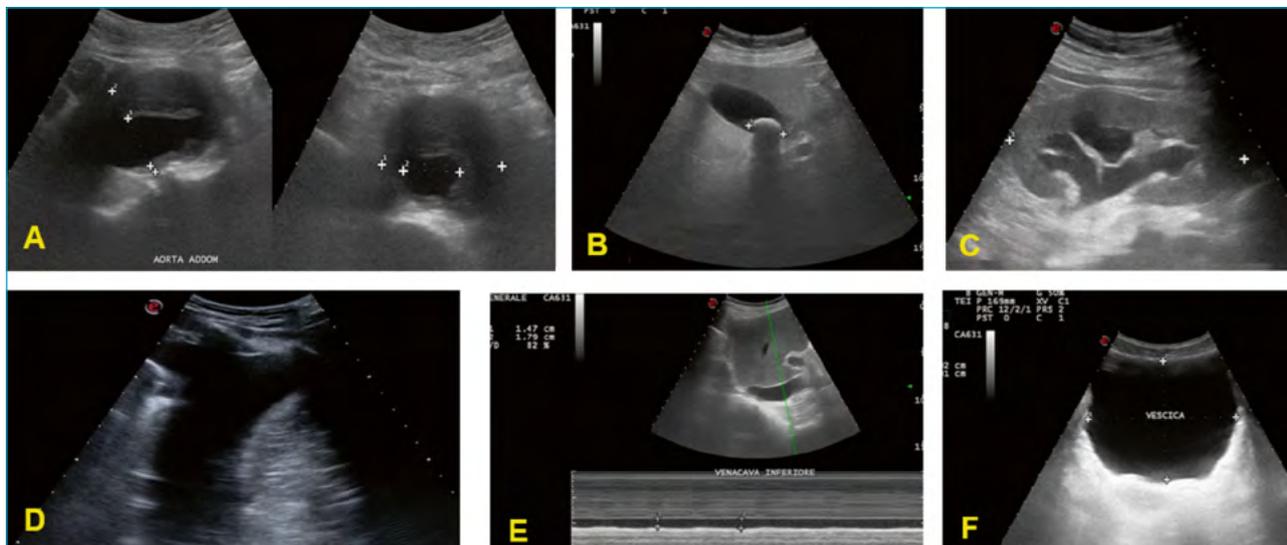
Il suo uso, negli ultimi anni e in molti Paesi, si sta rapidamente ampliando anche tra i medici di famiglia, conquistando un ruolo importante nel contesto delle cure primarie¹¹⁻¹⁴.

La Figura 1 riporta alcuni esempi di applicazioni "POCUS" in situazioni cliniche diverse. Nel 2017 l'*American Academy of Family Physicians* ha approvato una risoluzione che incoraggia a includere la POCUS nella formazione dei Medici di famiglia elaborando delle Linee Guida specifiche per il Curriculum^{34,35}. Molti articoli riportano evidenze e analisi di costo-efficacia sui diversi aspetti applicativi **in MG** in particolare, in rapida carrellata:

- possibilità di ottenere informazioni prognostiche e diagnostiche accurate e affidabili eseguendo una ecografia POC cardiaca¹⁵⁻²⁰;
- miglioramento della accuratezza diagnostica rispetto a esame obiettivo e radiografia nella ricerca di versamenti pleurici, pneumotorace, edema polmonare, polmonite e cause di dispnea²¹⁻²⁴, ascite, ritenzione urinaria, urolitiasi, litiasi della colecisti, dilatazione delle vie biliari, splenomegalia, masse addominali^{32,52};

FIGURA 1.

Immagini relative a esempi di applicazioni della POCUS in alcune situazioni cliniche del MMG: A) aneurisma dell'aorta addominale; B) calcolosi della colecisti; C) idronefrosi di secondo grado; D) versamento pleurico destro; E) valutazione delle escursioni respiratorie della vena cava inferiore; F) globo vescicale.



- superiorità rispetto all'esame fisico per identificare ascessi cutanei²⁵;
- efficacia nello screening dell'aneurisma aortico²⁶;
- riduzione della spesa sanitaria conseguenza della maggior accuratezza del triage iniziale verso metodiche di imaging più avanzato²⁷⁻³³.

POCUS ed esame ecografico completo: le differenze

La POCUS non può sostituire o confondersi con l'esame ecografico completo, che è un esame eseguito da medici esperti della metodica, di solito in maniera programmata. L'ecografia tradizionale ha lo scopo di valutare in modo completo l'anatomia, la fisiologia e l'eventuale patologia, mentre la POCUS si focalizza su quesiti specifici che il medico si pone in relazione al quadro clinico che deve interpretare prendendo decisioni conseguenti alla valutazione effettuata.

Le risposte ai quesiti sono di tipo binario: Sì/No oppure Presente/Assente.

La POCUS segue quindi uno standard di pratica profondamente diverso rispetto all'ecografia tradizionale.

Il suo apprendimento è specifico, ma meno complesso; il training prevede più corsi

della durata di alcuni giorni più un periodo di pratica per migliorare la manualità; viene eseguita durante la visita a completamento del normale esame clinico e dura pochi minuti^{36,37}.

L'esecuzione e conseguente refertazione di un esame ecografico completo, invece, prevede un periodo di formazione più lungo e di maggiore complessità, variabile individualmente in base alla formazione di base e al percorso teorico-pratico seguito.

L'esame ecografico stesso viene eseguito con un discreto impegno di tempo, variabile per il tipo di esame richiesto, generalmente in orari specificatamente dedicati.

POCUS: criticità

Come la grandissima parte delle prestazioni diagnostiche vi è, anche nell'ecografia *point-of-care*, una variabilità legata all'operatore. Poiché le decisioni relative al trattamento medico possono essere guidate dai risultati dell'esame ecografico, è essenziale che questi risultati siano affidabili^{38,39}. Risultati falsi positivi possono condurre a esami aggiuntivi non necessari, mentre falsi negativi possono fornire rassicurazioni ingiustificate.

I pazienti potrebbero essere indotti ad avere

false aspettative dall'esame ed è quindi indispensabile che venga chiaramente spiegato il concetto di "ecografia focalizzata" su un preciso quesito clinico e la sua differenza con un esame ecografico completo e programmato.

I livelli di addestramento necessari per garantire un uso accurato e uniforme dell'ecografia *point-of-care* rimangono, in molti settori della pratica medica, non completamente definiti. A tutt'oggi non esistono linee guida che stabiliscano con sicurezza il numero minimo di esami che devono essere eseguiti per ottenere risultati affidabili. Tali requisiti variano a seconda del Paese e delle diverse Società Scientifiche. Su questa strada il percorso da compiere è ancora lungo e porterà alla definizione del *core* di competenze ecografiche indispensabile per i diversi settori professionali. Quali competenze, per quale indicazione, per quale figura professionale non vedono al momento pareri univoci sull'argomento⁴⁰.

POCUS: formazione

La competenza nelle varie applicazioni della POCUS può essere raggiunta in maniera modulare con poche ore di addestramento per singola indicazione. Una formazione

adeguata alla metodica non può prescindere dalla acquisizione di alcune fondamentali competenze.

1) La conoscenza dei principi di base dell'ecografia.

L'apprendimento dei principi di base, della regolazione dell'ecografo, delle modalità di utilizzo nelle specifiche applicazioni, può essere facilmente ottenuto con corsi teorico-pratici dei quali esiste una vasta gamma di offerta. La didattica in questo caso prevede lezioni frontali, proiezioni di video tutorial, dimostrazioni pratiche.

2) La capacità di acquisizione corretta delle immagini.

Per conseguire una buona manualità nell'utilizzo della sonda è indispensabile l'esercitazione pratica che può avvenire su simulatori⁵¹ o su pazienti reali.

3) La capacità di interpretazione delle immagini normali e patologiche

per lo specifico quesito diagnostico. Anche per il raggiungimento di questa competenza è necessaria la presenza del tutor, attraverso esercitazioni pratiche e proiezioni di immagini e filmati. L'autoapprendimento è possibile con il ricorso a risorse ecografiche online (tutorial su piattaforme di video sharing e siti web) ma va visto come risorsa integrativa alla formazione teorico-pratica di base.

Un metodo di apprendimento più recente è la *gamification*, in cui vengono utilizzati giochi elettronici per promuovere l'educazione ecografica in modo innovativo e interattivo^{46,47,48}.

Ancora la possibilità di esercitarsi su pazienti che sono già stati sottoposti precedentemente a esami ecografici completi o a TC, in modo che il tirocinante possa confrontare i propri risultati con diagnosi già note.

4) La competenza nel processo decisionale clinico.

Per interpretare adeguatamente i risultati della POCUS nelle varie condizioni cliniche, l'operatore deve essere consapevole delle diverse sensibilità e specificità, nonché dei valori predittivi positivi e negativi per le singole applicazioni principali. I risultati devono essere integrati con gli altri risultati clinici per un processo decisionale ottimale.

TABELLA I.

Alcuni quesiti clinici a cui è possibile dare risposta con l'utilizzo dell'ecografia POC in MG.

Domande per POCUS in MG	
Patologie addominali	
Epato-biliari	C'è epato-splenomegalia C'è steatosi epatica? C'è ascite? C'è colelitiasi? C'è idrope della colecisti? C'è colecistite?
Urologiche	C'è nefrolitiasi? C'è idronefrosi? C'è iperplasia prostatica? C'è globo vescicale? Sono validi i jet ureterali? C'è residuo p.m.? Di che entità? C'è idrocele? C'è una torsione del testicolo?
Ostetriche	C'è una gravidanza intra-uterina? C'è battito cardiaco fetale?
Patologie toraciche	
Polmonari	C'è un versamento pleurico? C'è un pneumotorace? Ci sono segni di polmonite? ci sono segni di edema polmonare?
Cardiache	C'è un versamento pericardico? C'è una disfunzione ventricolare sinistra? C'è una ipertrofia ventricolare sinistra?
Patologie vascolari	
Arteriose	C'è un aneurisma dell'aorta addominale?
Venose	C'è una trombosi venosa profonda? C'è un sovraccarico di liquidi? C'è uno shock ipovolemico?
Patologie muscolo-scheletriche	
	C'è un versamento articolare? C'è una frattura? Il nervo mediano è ingrandito?
Patologie dei tessuti molli	
	C'è un ascesso? C'è una raccolta ematica?
Patologie della tiroide	
	C'è un gozzo?
Guide procedurali	
	L'ago o il catetere sono ben posizionati?

5) Il mantenimento delle competenze

^{41,42}. Dopo aver raggiunto la capacità di eseguire un esame POCUS affidabile, ciascun medico dovrebbe mantenere la competenza acquisita attraverso la formazione medica continua. Fondamentale è eseguire ecogra-

fie regolarmente e partecipare a eventi formativi, meglio se accreditati ECM.

La metodica POCUS è stata inserita nel curriculum di diverse Scuole di Medicina e nei programmi di formazione specialistica medica⁴³⁻⁴⁵.

Anche in Italia, in alcune Regioni e da alcu-

ni anni, si stanno sperimentando percorsi formativi curricolari per insegnare l'ecografia "generalista" all'interno delle Scuole di Formazione Specifica in MG.

POCUS: campi di applicazione

Le applicazioni della POCUS in MG sono molteplici e riguardano quasi tutti gli organi. Proponiamo (Tab. I) un elenco dei principali quesiti clinici, validati dalla letteratura e adeguati alla realtà della MG italiana, applicabili all'ecografia POC. L'elenco non è da considerarsi esaustivo né definitivo. Gli studi continuano al fine di trovare nuove indicazioni avvalorate da lavori scientifici per l'ulteriore evoluzione dell'uso della sonda nel contesto della valutazione medica globale.

Conclusioni

La POCUS è uno strumento molto utile per il MMG e ha le potenzialità per modificare radicalmente i percorsi diagnostico-terapeutici. Essa riduce i tempi di diagnosi e i costi sanitari diretti, diminuendo sensibilmente il ricorso a imaging di secondo livello. Pochi dispositivi portatili hanno consentito al medico di ampliare le proprie capacità in modo così significativo nella valutazione, nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti⁴⁹. La POCUS dovrebbe essere inserita nei corsi di formazione in MG e le Società Scientifiche dovrebbero promuovere la diffusione della metodica tra i MMG stilando linee guida modellate sulle necessità della MG e organizzando corsi di formazione qualificati. Purtroppo qualunque innovazione tecnologica incontra la resistenza dei professionisti ancorati a pratiche più vecchie. Come già successo per lo stetoscopio che, considerato uno strumento inutile per i medici dell'epoca, oggi rappresenta l'icona della professione medica ed è utilizzato da tutti. Nella medicina moderna è l'ecografo portatile lo strumento che sta rivoluzionando l'esame clinico nella pratica clinica quotidiana⁵⁰.

Bibliografia

- Jones R, Rosen R, Tomlin Z, et al. General practitioners with special interests: evolution and evaluation. *J Health Serv Res Policy* 2006;1:106-9. <https://doi.org/10.1258/135581906776318929>
- Rosen R, Jones R, Tomlin Z, et al. Evaluation of general practitioners with special interests: Access, cost evaluation and satisfaction with services. London: National Coordinating Centre for the Service Delivery and Organisation, 2005. Available at: www.netscc.ac.uk/hsdr/files/project/SDO_ES_08-1210-035_V01.pdf [Accessed 1 August 2019].
- Gerada C, Limber C. General practitioners with special interests: Implications for clinical governance. *Qual Prim Care* 2003;11:47-52.
- Yellamaty V, Ball L, Crossland L, et al. General practitioners with special interests: an integrative review of their role, impact and potential for the future. *Aust J Gen Pract* 2019;48:639-643. <https://doi.org/10.31128/AJGP-02-19-4849>
- Boggis AR, Cornford CS. General practitioners with special clinical interests: a qualitative study of the views of doctors, health managers and patients. *Health Policy* 2007;80:172-78. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2006.02.003>
- Spurling G, Jackson C. GPs with special interests: Benefits to patients, GPs and the community. *Aust Fam Physician* 2009;38:337-39.
- American College of Emergency Physicians. Policy Statement: Ultrasound Guidelines: Emergency, Point-of-Care, and Clinical Ultrasound Guidelines in Medicine. Retrieved from: www.acep.org/Clinical---Practice-Management/Ultrasound-Guidelines---Emergency,-Point-of-Care,-and-Clinical-Ultrasound-Guidelines-in-Medicine
- Moore CLCJ, Copel JA. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med* 2011;364: 749-57.
- Ault MJ, Rosen BT. Portable ultrasound: the next generation arrives. *Crit Ultrasound J* 2010;2:39-42.
- Testa A, Francesconi A, Giannuzzi R, et al. Economic analysis of bedside ultrasonography (US) implementation in an Internal Medicine department. *Intern Emerg Med* 2015;10:1015-24.
- Steinmetz P, Oleskevich S. The benefits of doing ultrasound exams in your office. *J Fam Pract* 2016;65:517-24.
- Mengel-Jørgensen T, Jensen MB. Variation in the use of point-of-care ultrasound in general practice in various European countries. Results of a survey among experts. *Eur J Gen Pract* 2016;22: 274-77.
- Bornemann P. Assessment of a novel point-of-care ultrasound curriculum's effect on competency measures in family medicine graduate medical education. *J Ultrasound Med* 2017;36:1205-11.
- Flick D. Bedside ultrasound education in primary care. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2016;35:1369-71.
- Bornemann P, Bornemann G. Military family physicians perceptions of a pocket point-of-care ultrasound device in clinical practice. *Mil Med* 2014;179:1474-7.
- Bornemann P, Johnson J, Tiglaio S, et al. Assessment of primary care physicians' use of a pocket ultrasound device to measure left ventricular mass in patients with hypertension. *J Am Board Fam Med* 2015;28:706-12.
- Panoulas VF, Daigeler AL, Malaweera AS, et al. Pocket-size hand-held cardiac ultrasound as an adjunct to clinical examination in the hands of medical students and junior doctors. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:323-30.
- Mjølstad OC, Snare SR, Folkvord L, et al. Assessment of left ventricular function by GPs using pocket-sized ultrasound. *Fam Pract* 2012;29:534-40.
- Esquerrà M, Roura PP, Masat TT, et al. Abdominal ultrasound: a diagnostic tool within the reach of general practitioners. *Atención Primaria/Sociedad Española De Medicina De Familia Y Comunitaria* 2012;44:576-83.
- Lindgaard K, Riisgaard L. Validation of ultrasound examinations performed by general practitioners. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2017;35:256-61.
- Yousefifard M, Baikpour M, Ghelichkhani P, et al. Screening performance characteristic of ultrasonography and radiography in detection of pleural effusion: a meta-analysis. *Emerg (Tehran)* 2016;4:1-10.
- Xia Y, Ying Y, Wang S, et al. Effectiveness of lung ultrasonography for diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2016;8:2822-31.
- Filopei J, Siedenburg H, Rattner et al. Impact of pocket ultrasound use by internal medicine housestaff in the diagnosis of dyspnea. *J Hosp Med* 2014;9:594-7.
- Noble VE. Think ultrasound when evaluating for pneumothorax. *J Ultrasound Med* 2012;31:501-4.
- Barbic D, Chenkin J, Cho DD, et al. In patients presenting to the emergency department with skin and soft tissue infections what is the diagnostic accuracy of point-of-care ultrasonography for the diagnosis of abscess compared to the current standard of care? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e013688corr1.
- Blois B. Office-based ultrasound screening for abdominal aortic aneurysm. *Can Fam Physician* 2012;58:e172-8.
- Wordsworth S, Scott, A. Ultrasound scanning by general practitioners: is it worthwhile? *Journal of Public Health Medicine* 2002;24:88-94.
- Siepel T, Clifford DS, James PA, et al. The

- ultrasound-assisted physical examination in the periodic health evaluation of the elderly. *J Fam Pract* 2000;49: 628-32.
- ²⁹ Bornemann P, Barreto T. Point of care ultrasonography in family medicine. *Am Fam Physician* 2018;98:200-2.
- ³⁰ Smith-Bindman R, Aubin C, Bailitz J, et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis *N Engl J Med* 2014;371:1100-10.
- ³¹ Parker L, Nazarian LN, Carrino JA, et al. Musculoskeletal imaging: medicare use, costs, and potential for cost substitution. *J Am Coll Radiol* 2008;5:182-8.
- ³² Colli A, Prati D, Fraquelli M, et al. The use of a pocket-sized ultrasound device improves physical examination: results of an in- and outpatient cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0122181.
- ³³ Evangelista A, Galuppo V, Méndez J, et al. Hand-held cardiac ultrasound screening performed by family doctors with remote expert support interpretation. *Heart* 2016;102:376-82.
- ³⁴ American Academy of Family Physicians. Resolution no. 602 (New York E) - increase point of care ultrasound (POCUS) education in family medicine. www.aafp.org/about/governance/congress. Accessed September 29, 2017.
- ³⁵ American Academy of Family Physicians. Family medicine residency curriculum guidelines. Point of care ultrasound. www.aafp.org/dam/AAFP/documents/medical_education_residency/program_directors/Reprint290D_POCUS.pdf. Accessed January 22, 2018.
- ³⁶ Whitson MR, Mayo PH. Ultrasonography in the emergency department. *Critical Care* 2016;20:227.
- ³⁷ Fichera F, Paolini I, I livelli di pratica ecografica in Medicina Generale, *Rivista SIMG*. 2017; 1: 32-33.
- ³⁸ Bhagra A, Tierney DM, Sekiguchi H, et al. Point-of-Care Ultrasonography for Primary Care Physicians and General Internists. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1811-27.
- ³⁹ Olgers TJ, Azizi N, Blans MJ. Point of care ultrasound (POCUS) for the internist in acute medicine: a uniform curriculum. *Neth J Med* 2019;77:168-76.
- ⁴⁰ Ultrasound Guidelines: Emergency, Point-of-Care and Clinical Ultrasound Guidelines in Medicine. *Ann Emerg Med* 2017;69:e27-e54.
- ⁴¹ International federation for emergency medicine (IFEM). Point-of care ultrasound curriculum guidance. 2014 [Accessed April 2019]. Available from: www.ifem.cc/point-of-care-ultrasound-curriculum-guidances
- ⁴² Soni N, Arntfield R, Kory P. Point-of-care ultrasound. 1st ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2015, pp. 5-45.
- ⁴³ Baltarowich OH, Di Salvo DN, Scoutt LM, et al. National ultrasound curriculum for medical students. *Ultrasound Q* 2014;30:13-9.
- ⁴⁴ Galusko V, Khanji MY, Bodger O, et al. Hand-held ultrasound scanners in medical education: a systematic review. *J Cardiovasc Ultrasound* 2017;25:75-83.
- ⁴⁵ Atkinson P, Bowra J, Lambert M, et al. International Federation for Emergency Medicine point of care ultrasound curriculum. *CJEM* 2015;17:161-70.
- ⁴⁶ Lobo V, Stromberg AQ, Rosston P. The Sound Games: Introducing Gamification into Stanford's Orientation on Emergency Ultrasound. *Cureus* 2017;9:e1699.
- ⁴⁷ Lewiss RE, Hayden GE, Murray A, et al. SonoGames: an innovative approach to emergency medicine resident ultrasound education. *J Ultrasound Med* 2014;33:1843-9.
- ⁴⁸ Liteplo AS, Carmody K, Fields MJ, et al. SonoGames: effect of an innovative competitive game on the education, perception, and use of Point-of-Care Ultrasound. *J Ultrasound Med* 2018 Apr 20.
- ⁴⁹ Adhikari S, Amini R, Stolz L, et al. Impact of point-of-care ultrasound on quality of care in clinical practice. *Reports in Medical Imaging* 2014;7:81-93.
- ⁵⁰ Cipollini F, Cipollini M. A critical evaluation in the delivery of the ultrasound practice: the point of view of the Internal Medicine hospitalist. *Italian Journal of Medicine* 2015;9:1-4.
- ⁵¹ Hani A, Chalouhi G, Lakissian Z et al. Introduction of Ultrasound Simulation in Medical Education: Exploratory Study. *JMIR Med Educ* 2019;5:e13568.
- ⁵² Andersen C, Holden S, Vela J, et al. Point-of-Care Ultrasound in General Practice: a systematic review. *Ann Fam Med* 2019;17:61-9. <https://doi.org/10.1370/afm.2330>

Aspetti gestionali nel soggetto iperteso

Damiano Parretti¹, Margherita Rocchi²

¹ Responsabile Nazionale SIMG Area della Cronicità, Perugia; ² Medico di Medicina Generale SIMG, Perugia

Introduzione

Affrontare il tema dell'ipertensione arteriosa (IA) e della sua gestione è argomento estremamente complesso e di grande rilevanza epidemiologica, clinica, sociale ed economica. La sua estesa prevalenza e il dato che rappresenta la prima causa di accesso degli assistiti negli ambulatori di Medicina Generale rende ragione dell'importanza di un'adeguata competenza gestionale che garantisca un appropriato percorso diagnostico e terapeutico e un attento follow-up. Tutto questo in gran parte deve essere a carico del medico di medicina generale (MMG) (un assistito su tre è iperteso) con consulenza specialistica per alcuni accertamenti strumentali e per una valutazione clinica di secondo livello in casi di particolare complessità, come ad esempio l'ipertensione resistente, l'ipertensione secondaria, l'ipertensione nell'ambito di molteplici e complesse comorbidità.

Ribadiamo, infatti, come l'ipertensione in sé non vada considerata come una malattia, ma un fattore di rischio cardiovascolare (CV) indipendente e fortemente predittivo di eventi cardio- e cerebrovascolari, di scompenso cardiaco, di insufficienza renale. In altre parole, trattare bene l'IA "fattore di rischio" riduce in modo significativo l'incidenza di "malattie" stabilizzate.

Da qui l'importanza di una buona prevenzione primaria nei soggetti sani centrata su

corretti stili di vita, una diagnosi precoce con preciso inquadramento diagnostico, un adeguato trattamento mirato al raggiungimento e al mantenimento dei target.

Data la complessità dell'argomento "ipertensione", è impossibile in questo articolo trattarne tutti gli aspetti. Ci limiteremo pertanto ad approfondire alcuni aspetti che attengono all'atto diagnostico centrale per questa condizione, che è quello della corretta misurazione della pressione arteriosa (PA) (indagine di estrema importanza, spesso purtroppo ancora banalizzata), dei suoi target nei diversi setting di misurazione in diverse condizioni cliniche; tratteremo anche di quali siano i corretti procedimenti diagnostici da eseguire alla prima diagnosi e nel follow-up.

Aspetti epidemiologici, il carico di lavoro

L'IA esercita un peso rilevante sul carico di lavoro del MMG per l'elevata prevalenza di questa condizione nella popolazione generale. Il raggiungimento e il mantenimento del target pressorio, individuato in ogni paziente in base alle proprie caratteristiche generali (sesso, età, anamnesi, condizioni cliniche), rappresenta parte integrante della nostra attività quotidiana in ambulatorio. In Italia la prevalenza di IA mostra un trend in crescita negli ultimi anni, in incremento

negli ultimi 10 anni (dal 24% nel 2007 al 29% nel 2017), maggiore prevalenza nel sesso femminile rispetto al sesso maschile (F = 30,6%, M = 29,3%) e maggior diffusione al Sud Italia e in regioni come Emilia Romagna e Liguria ¹.

La prevalenza dell'IA risulta tuttavia inferiore ai dati europei, secondo i quali è compresa tra il 30 e il 45% nella popolazione adulta, probabilmente per una sottodiagnosi ancora presente nel nostro paese ². Anche l'aderenza alla terapia antipertensiva rappresenta un elemento fondamentale nel management del paziente iperteso; ci sono, infatti, sempre maggiori evidenze a supporto del fatto che una scarsa aderenza terapeutica è la causa più importante di ipertensione non controllata e di un più alto rischio CV.

Sembra, infatti, che un terzo dei pazienti interrompa il trattamento dopo solo 6 mesi di terapia e che circa la metà lo interrompa dopo un anno di trattamento ². Per questo diventa ancora più centrale il ruolo del MMG nel mantenimento della compliance terapeutica.

La misurazione della PA

La misurazione della PA rappresenta l'atto diagnostico centrale per una corretta gestione di questa condizione ed è una delle indagini svolte più di frequente

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interesse.

How to cite this article: Parretti D, Rocchi M. Aspetti gestionali nel soggetto iperteso. Rivista SIMG 2020;27(1):27-34.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

nell'attività ambulatoriale e domiciliare del MMG. Negli ultimi anni tuttavia sono sorte diverse perplessità circa la sua capacità di riflettere in modo accurato e affidabile il carico pressorio esercitato sul sistema CV dei singoli pazienti³.

Una criticità frequente è rappresentata dalla determinazione unica dei valori di PA da parte del medico. A questo proposito deve essere rilevato che esiste un'ampia **variabilità** della PA accompagnata da bassa **sensibilità** (pochi veri positivi) e bassa **riproducibilità**: la media di due rilevazioni di pressione arteriosa diastolica (PAD) > 90 mmHg è predittiva di ipertensione vera solo nel 52% dei casi; con 8 rilevazioni > 90 la sensibilità aumenta fino al 73%.

La rilevazione della PA può essere effettuata in ambiente clinico ("Office BP"), attraverso l'automisurazione domiciliare e attraverso il monitoraggio nelle 24 ore (in questi casi la rilevazione viene definita "out of Office BP").

Misurazione della PA in ambiente clinico ("BP Office")

Nella gestione quotidiana fondamentale è la corretta misurazione della PA, utilizzando metodi validati. Le linee guida americane ed europee delineano una check-list da verificare a ogni misurazione: osservare che il paziente sia in posizione seduta da almeno 5 minuti, che non abbia camminato, fumato o bevuto bevande a base di caffeina da almeno 30 minuti, che abbia svuotato la vescica, che non abbia le gambe accavallate, che non parli e che stia appoggiato allo schienale della sedia, che i muscoli del braccio siano rilassati e che quindi il braccio sia sostenuto, non contratto e privo di indumenti ingombranti che potrebbero falsarne il risultato, che lo sfigmomanometro sia all'altezza del cuore.

È poi importante scegliere con cura lo strumento di valutazione: per evitare valori falsati è consigliato l'utilizzo di un bracciale idoneo alla dimensione del braccio (Tab. I). Le linee guida americane ed europee raccomandano, inoltre, alla prima visita di misurare la pressione in entrambe le braccia, di misurarla ai successivi controlli dal lato in cui si è riscontrato un valore più elevato e di misurarla anche in posizione eretta, per escludere un'ipotensione ortostatica, soprattutto

TABELLA I.

Dimensioni del bracciale e circonferenza del braccio.

Circonferenza del braccio (cm)	Dimensione del bracciale (cm)
Da 18 a 26	9 x 18 (bambino)
Da 26 a 32	12 x 23 (standard modello adulti)
Da 32 a 41	15 x 33 (large)
> 41	18 x 36 (extra large, obesi)

in pazienti diabetici, anziani e con sospetta disautonomia (ad es. parkinsoniani)^{2,4}.

Una differenza nella pressione arteriosa sistolica (PAS) tra le due braccia > 15 mmHg è associata ad aumentato rischio CV, perché espressione di patologia aterosclerotica.

Automisurazione domiciliare della PA (HBPM)

Premettendo che le accortezze e la precisione riportate per la misurazione clinica devono essere applicate anche in questo setting, è ormai noto che la misurazione domiciliare della PA, eseguita da persone con un profilo di affidabilità, presenta numerosi vantaggi gestionali e clinici⁵:

- permette un numero di misurazioni ripetute nelle varie ore della giornata, soprattutto la mattina e prima dell'assunzione della terapia;
- assenza di effetto camice bianco, con conseguente possibilità di diagnosi differenziale;
- non è operatore dipendente;
- costi contenuti;
- elevata riproducibilità;
- migliora la compliance del paziente e ottimizza i tempi del medico.

È stato dimostrato come l'automisurazione della PA fornisca una predittività per eventi superiore alla PA rilevata in ambiente clinico⁶. Al tempo stesso la procedura può portare con sé alcuni rischi che il medico deve valutare prima di affidare il compito dell'automisurazione al paziente o a un caregiver:

- uso di apparecchi a volte inadeguati, non validati e imprecisi;
- errori nella misurazione per problemi tecnici;
- possibilità che vengano riferiti intenzio-

nalmente al medico valori non veritieri; d. "nevrosi" da misurazione.

In ogni caso, il medico deve provvedere a un adeguato addestramento del paziente/familiari/caregiver prima di affidare il compito dell'automisurazione.

Monitoraggio della PA nelle 24 ore (ABPM)

Sempre di più questa tecnica si sta diffondendo per le notevoli implicazioni di maggiore accuratezza diagnostica; a facilitarne la diffusione, questo esame viene ormai svolto in molti studi di Medicina Generale.

Tra i vantaggi della ABPM, consideriamo che:

- può identificare una ipertensione da camice bianco e una ipertensione mascherata;
- permette misurazioni notturne e valuta l'effetto dipping;
- ha un'evidenza prognostica più marcata;
- si svolge nel normale setting della vita reale di tutti i giorni.

I problemi sono rappresentati dall'incompleta possibilità di diffusione dell'esame per l'alta prevalenza dell'IA.

A testimonianza dell'estrema importanza di un'accurata rilevazione della PA, le linee guida europee pongono delle indicazioni prioritarie per HBPM e ABPM, che riportiamo nella Tabella II.

Gli ipertesi non sono tutti uguali

Nel nostro percorso sugli aspetti gestionali, il nostro focus non può essere sull'IA in sé, ma sui soggetti ipertesi, che presentano profonde differenze individuali dal punto di vista clinico e prognostico, nonché per aspetti riguardanti la compliance e l'aderenza terapeutica. Per quanto riguarda gli aspetti

TABELLA II.**Indicazioni delle diverse metodiche di misurazione della PA.**

Indicazioni cliniche per HBPM e ABPM	Indicazioni specifiche per ABPM
Sospetto di ipertensione da camice bianco	Marcata discordanza tra PA clinica e domiciliare
Sospetto di ipertensione mascherata	Valutazione del profilo dipping
Marcata variabilità della PA tra diverse visite o nell'ambito della stessa visita	Sospetto di ipertensione notturna o assenza di dipping (apnee notturne)
Ipotensione autonoma, posturale, post prandiale, indotta da farmaci o dal riposo	Valutazione della variabilità della PA
Elevata PA clinica o sospetta preeclampsia in donne gravide	
Identificazione dei veri e falsi ipertesi resistenti	

PA: pressione arteriosa; HBPM: automisurazione domiciliare della PA; ABPM: monitoraggio della PA nelle 24 ore.

clinici, la presenza di ipertensione, differenziata in diversi gradi, va a incrociarsi con la presenza o meno di altri fattori di rischio CV, con danni d'organo asintomatici, con patologie associate, in particolare diabete mellito, insufficienza renale, cardiopatia ischemica e pregressi eventi cardio- e cerebrovascolari. Questa ampia variabilità è riportata in modo chiaro nella Figura 1 ripresa dalle linee guida europee 2018 per il management dell'iper-

tensione², in cui appare chiaro come il livello di rischio CV globale sia prodotto dall'incrociarsi dei diversi livelli di PA con la presenza di fattori di rischio, danni d'organo o patologie conclamate, che ci permettono l'estrazione di tre sottopopolazioni:

1. soggetti con ipertensione non complicata;
2. soggetti con patologia asintomatica;
3. soggetti con patologia stabilizzata.

L'approccio e il trattamento si rivolgono al

controllo dei valori pressori secondo target differenziati, ma soprattutto alla gestione clinica globale, con scelta di classi di farmaci diversi in base alle indicazioni specifiche.

La classificazione di ipertensione

Un altro aspetto che deve essere chiarito è che la definizione di ipertensione si riferisce

FIGURA 1.**Classificazione degli stadi dell'ipertensione in base ai livelli di PA, presenza di fattori di rischio CV, danno d'organo mediato dall'ipertensione o comorbidità.**

Stadi di ipertensione	Altri fattori di rischio, danno d'organo asintomatico o presenza di patologia concomitante	PA (mmHg)			
		Normale alta PAS 130-139 PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 PAD 100-109	Grado 3 PAS ≥ 180 PAD ≥ 110
Stadio 1 (semplice)	Nessun altro fattore di rischio	Rischio basso	Rischio basso	Rischio moderato	Rischio alto
	1 o 2 fattori di rischio	Rischio basso	Rischio moderato	Rischio moderato-alto	Rischio alto
	≥ 3 fattori di rischio	Rischio basso-moderato	Rischio moderato-alto	Rischio alto	Rischio alto
Stadio 2 (malattia asintomatica)	Danno d'organo asintomatico, nefropatia cronica allo stadio 3, diabete senza danno d'organo	Rischio moderato-alto	Rischio alto	Rischio alto	Rischio alto-molto alto
Stadio 3 (malattia accertata)	Malattia CV accertata, nefropatia cronica stadio ≥ 4, diabete con danno d'organo	Rischio molto alto	Rischio molto alto	Rischio molto alto	Rischio molto alto

PAD: pressione arteriosa diastolica; PAS: pressione arteriosa sistolica; CV: cardiovascolare; PA: pressione arteriosa.

a valori di PAS e PAD diversificati in base ai diversi setting di misurazione:

- PA clinica, PAS \geq 140 mmHg e PAD \geq 90 mmHg;
- PA 24 ore, PAS \geq 130 mmHg e PAD \geq 80 mmHg;
- PA 24 ore (diurna), PAS \geq 135 mmHg e PAD \geq 85 mmHg;
- PA 24 ore (notturna), PAS \geq 120 mmHg e PAD \geq 80 mmHg;
- PA 24 domiciliare, PAS \geq 135 mmHg e PAD \geq 85 mmHg.

Linee guida europee e americane a confronto

Come viene evidenziato nella Tabella III, le linee guida europee ESC/ESH (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension) e le linee guida americane ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) ⁴ differiscono notevolmente. I valori $<$ 120/80 mmHg vengono definiti "ottimali" dalle linee guida europee, mentre solo "normali" dalle linee guida americane. I valori fino a 129/84 mmHg sono "normali" per le linee guida europee, mentre per le americane si tratta di pressione elevata. La valutazione clinica si differenzia notevolmente per valori fino a 139/89 mmHg, definiti come "normale alta" dalle linee guida europee, mentre per le americane si tratta di ipertensione di stadio 1. A seguire, nelle linee guida europee si definisce l'ipertensione di grado 1, 2 e 3, mentre tutti i valori sopra 140/90 mmHg

vengono considerati dalle linee guida americane come ipertensione di stadio 2.

Questa differente valutazione determina inevitabili modificazioni nell'impatto epidemiologico che, con il ridursi dei target, espande notevolmente la prevalenza dell'IA valutata secondo le indicazioni ACC/AHA e dell'approccio gestionale e clinico che necessariamente deve essere ritardato.

La considerazione che deve essere fatta alla luce di queste differenze è che la popolazione americana presenta un rischio CV globale medio più elevato rispetto alle popolazioni europee, per cui le raccomandazioni delle linee guida devono essere necessariamente più drastiche.

Considerazioni sui target (in linea con quanto riportato dalle linee guida)

In *tutti gli ipertesi* il primo obiettivo è quello di portare i valori di PA a livelli $<$ 140/90 mmHg, verificando la tollerabilità del trattamento. In molti soggetti che tollerano bene la terapia, il target può essere portato a valori di 130/80 mmHg o più bassi. In particolare, negli ipertesi di età $<$ 65 anni, la PAS potrebbe essere portata a valori di 120/129 mmHg. Come si può rilevare, rispetto alle precedenti linee guida, si registra uno spostamento dei target verso valori inferiori di PA e questo è supportato da nuove evidenze.

Tra gli studi che hanno evidenziato un vantaggio del trattamento aggressivo riportiamo

lo studio SPRINT ⁷ pubblicato nel 2015, che ha randomizzato 9341 soggetti non diabetici con PAS $>$ 130 mmHg e rischio CV elevato a trattamento intensivo (PAS $<$ 120 mmHg) vs trattamento standard (PAS $<$ 140 mmHg) con outcome primario composito rappresentato da infarto miocardico e altre sindromi coronariche acute, ictus, scompenso cardiaco, morte CV. Per questo endpoint composito è stato dimostrato un vantaggio statisticamente significativo del trattamento aggressivo (*hazard ratio* [HR] 0,75, intervallo di confidenza [IC] 95% 0,64-0,89; $p = 0,001$). Anche per la mortalità da tutte le cause si è dimostrato un vantaggio a favore del trattamento aggressivo (HR 0,73, IC 95% 0,60-0,90; $p = 0,003$). Analizzando tuttavia gli endpoint secondari, nei soggetti con sindrome coronarica acuta è emersa una sostanziale parità di incidenza di eventi (HR 1,0, IC 95% 0,64-1,55; $p = 0,99$) tra i randomizzati a trattamento intensivo e i randomizzati a trattamento standard; nei soggetti con ictus non è emersa significatività statistica nella superiorità del trattamento intensivo (HR 0,89, IC 95% 0,63-1,25; $p = 0,5$), così come nei soggetti con infarto miocardico (HR 0,83, IC 95% 0,64-1,09; $p = 0,19$).

Gli ipertesi diabetici

Nei pazienti con **diabete mellito**, si raccomanda di iniziare la terapia farmacologica per valori di PA \geq 140/90 mmHg ⁸: se il trattamento è ben tollerato, il target può essere portato a PA \leq 130/80 mmHg, senza tuttavia scendere sotto i 120 di PAS e i 70 di PAD.

TABELLA III.

Classificazione dell'ipertensione secondo le diverse linee guida.

PAS, PAD (mmHg)	ESC/ESH	ACC/AHA
$<$ 120 e $<$ 80	Ottimale	Normale
120-129 e $<$ 80	120-129 e/o 80-84: normale	PA elevata
130-139 o 80-89	130-139 e/o 85-89: normale alta	Stadio 1
140-159 o 90-99	Grado 1	Stadio 2
\geq 160 o \geq 100	160-179 e/o 100-109: grado 2	
	$>$ 180 e/o 110: grado 3	
	\geq 140 e \leq 90: ipertensione sistolica isolata	

PAD: pressione arteriosa diastolica; PAS: pressione arteriosa sistolica; PA: pressione arteriosa; ESC: European Society of Cardiology; ESH: European Society of Hypertension; ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association.

Deve essere riportato, a integrazione delle linee guida, che nel 2016 è stata pubblicata una meta-analisi di 49 trial clinici, con 74.000 partecipanti, che ha evidenziato che il trattamento antipertensivo nei diabetici ha comportato una riduzione di morbilità e mortalità CV e totale per valori di PAS baseline > 140 mmHg. Questi benefici non si registrano più in diabetici ulteriormente trattati con valori di PAS baseline < 140 mmHg, addirittura alla progressiva ulteriore riduzione dei valori baseline di PAS un ulteriore trattamento determina un incremento della mortalità CV⁹.

Gli ipertesi con insufficienza renale

Nei pazienti con **insufficienza renale cronica** si raccomanda di iniziare la terapia farmacologica per valori di PA \geq 140/90 mmHg, con un target di PAS 130-139 mmHg. Un trattamento individualizzato può essere considerato in base alla tollerabilità e all'impatto sulla funzione renale e sull'equilibrio elettrolitico¹⁰.

Gli ipertesi con cardiopatia

Nei pazienti con **cardiopatia coronarica** in trattamento con farmaci antipertensivi, il target raccomandato di PAS è 120-130 mmHg per una età < 65 anni, mentre per i pazienti di età > 65 anni il target di PAS è 130/140 mmHg. Per la PAD, il target è \leq 80 mmHg, ma non è raccomandabile scendere sotto i 70 mmHg¹¹.

Gli ipertesi anziani (\geq 65 anni)

Una serie di considerazioni particolari merita di essere fatta per i soggetti anziani. La prevalenza di IA aumenta con l'aumentare dell'età, raggiungendo e superando, nelle fasce di età > 65 anni, oltre la metà della popolazione. Questo rende ragione di un corretto approccio alla gestione di questi soggetti, che deve partire da una corretta definizione dei target da raggiungere, in base alle evidenze disponibili in letteratura. Per molti decenni l'età avanzata è stata considerata una barriera per il trattamento, motivata da scarsa tollerabilità ai farmaci disponibili e dal supposto rischio di effetti secondari e danni d'organo da ipoperfusione. I dati più recenti dimostrano in realtà che il trattamento degli ipertesi anziani,

come riporteremo di seguito, determina un beneficio statisticamente significativo in termini di morbilità CV e mortalità CV e globale. In questi soggetti, secondo le linee guida europee, il target di PAS, se tollerato, dovrebbe essere di 130-139 mmHg, mantenendo tuttavia uno stretto monitoraggio sugli effetti e sulla tollerabilità.

Anche in questo caso l'abbassamento dei valori target di riferimento sono legati a evidenze di numerosi studi; tra i più significativi citiamo lo studio HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*)¹² e lo studio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*)⁷, nel braccio che riguarda i soggetti anziani. Tuttavia a proposito di questi trial e delle raccomandazioni che ne sono conseguite, occorre fare alcune considerazioni.

L'HYVET ha avuto il merito di essere il primo studio randomizzato controllato disegnato su una popolazione di ultraottantenni, ma se la popolazione di età 80-84 anni era costituita da un ampio campione, la popolazione da 85 anni in poi rappresentava solo il 22% di tutta la popolazione osservata. In aggiunta sono stati esclusi dallo studio soggetti fragili, istituzionalizzati, con diagnosi di demenza, con scompenso cardiaco in trattamento farmacologico, con insufficienza renale con creatinemia > 1,7 mg/dl, con recente stroke emorragico. La popolazione oggetto di studio, inoltre, aveva una bassa prevalenza di diabete e di ipotensione ortostatica rispetto ai dati sull'intera popolazione.

Nello studio SPRINT una buona fascia del campione era rappresentata da ultra settantacinquenni (28%) e i dati di significatività statistica del beneficio, in relazione all'endpoint primario composito e alla mortalità da tutte le cause, si sono confermati anche per questa sottopopolazione di anziani; non sono invece soddisfatti gli endpoint secondari inerenti l'insorgenza di stroke, infarto del miocardico e sindrome coronarica acuta. Anche in questo studio sono stati esclusi pazienti con decadimento cognitivo, istituzionalizzati, diabetici, con pregressi eventi cerebrovascolari, con scompenso cardiaco in fase di riacutizzazione. Inoltre, nel braccio di trattamento intensivo si è registrato incremento di sincopi, alterazioni elettrolitiche, ipotensione, peggioramento di

malattia renale cronica e maggiore insorgenza di insufficienza renale acuta.

Le conclusioni che si possono trarre sono legate all'evidenza che la popolazione reale assistita è molto diversa dalle popolazioni dei trial, per cui le indicazioni che ne derivano devono sempre essere ritirate sulla complessità e diversità dei nostri assistiti e che in ogni caso i soggetti più complessi e fragili devono essere attentamente e globalmente monitorati, cercando di valutare il rapporto rischio-beneficio di ogni decisione e di ogni trattamento.

Inquadramento clinico negli ipertesi di nuova diagnosi

Una volta definita una nuova condizione di IA, occorre procedere a un'attenta valutazione anamnestica, clinica, strumentale e di laboratorio, al fine di identificare eventuali cause di ipertensione secondaria, di stratificare il rischio CV globale, di ricercare eventuali danni d'organo asintomatici, la cui presenza colloca il paziente in una condizione di rischio CV elevato, indipendentemente da quanto rilevabile con le carte o gli algoritmi di rischio, e, infine, di accertare l'eventuale presenza di malattia cardio- o cerebrovascolare stabilizzata.

Le cause di ipertensione secondaria, la loro frequenza, la sintomatologia e la diagnosi sono riportate in estrema sintesi nella Tabella IV.

La presenza di altri fattori di rischio CV deve essere indagata per poter effettuare una prima stratificazione di rischio globale, attraverso l'utilizzo delle carte o algoritmi di rischio (le linee guida europee raccomandano l'utilizzo delle carte SCORE). Un'attenta valutazione clinica individuale deve inoltre essere effettuata per poter indagare la presenza di danni d'organo asintomatici:

- ipertrofia ventricolare sinistra (eco o ECG);
- ispessimento mio intinale (IMT > 0,9 mm) o placche ateromasiche;
- indice caviglia-braccio (ABI) < 0,9;
- microalbuminuria positiva o filtrato glomerulare 30-59 ml/min;
- velocità dell'onda sfigmica (*Pulse Wave Velocity, PWV*), come misura della rigidi-

TABELLA IV.**Cause di ipertensione secondaria.**

Problema	Frequenza negli ipertesi	Sintomi/segni principali	Diagnosi
OSA	5-10%	Obesità, russamento, cefalea mattutina	Monitoraggio cardiorespiratorio
Malattie renali	2-10%	Asintomatica, proteinuria, ematuria nicturia	Creatinina, elettroliti, ecografia
Malattia reno-vascolare	1-10%	Soffio addominale	Ecocolordoppler renale
Iperaldosteronismo	5-15%	Asintomatico, debolezza	Potassio, aldosterone
Feocromocitoma	< 1%	Parossismi ipertensivi, cefalea	Dosaggio metanefrine urine 24 h
Sindrome di Cushing	< 1%	Faccia lunare, strie cutanee, obesità centrale	Dosaggio cortisolo urine 24 h
Malattie tiroidee	1-2%	Segni/sintomi ipo-ipertiroidismo	TSH, FT4
Iperparatiroidismo	< 1%	Ipercalcemia, ipofosfatemia	PTH, calcio
Coartazione aorta	< 1%	Forte differenza pressoria aa (> 20/10) arti superiori e inferiori	Ecocardiogramma

TSH: ormone tireostimolante; PTH: ormone paratiroideo; FT4: secrezione di tiroxina libera.

tà arteriosa (*arterial stiffness*); la misurazione della velocità dell'onda sfigmica è un importante indicatore di arteriosclerosi sub-clinica e un predittore indipendente di mortalità e morbilità CV¹³. Con l'obiettivo di una valutazione clinica appropriata, aggiunto alla necessità di verificare l'appropriatezza di eventuali terapie

farmacologiche, negli ipertesi di nuova diagnosi devono essere eseguiti alcuni accertamenti, alcuni dei quali come test di routine da eseguire in tutti, altri come test aggiuntivi da prescrivere per determinate condizioni. Questi accertamenti sono riportati nelle Tabelle V e VI.

Come riportato nella Tabella V, le linee guida

europee raccomandano l'esecuzione di un ECG a 12 derivazioni a tutti i pazienti ipertesi. La sensibilità dell'esame nell'identificare un'ipertrofia ventricolare sinistra è bassa, ma la positività dell'indice di Sokolow-Lyon (SV1 + RV5 > 3,5 mV), dell'indice di Sokolow-Lyon modificato (onda S più bassa + l'onda R più alta > 3,5 mV), o la presenza di R in AVL > 1,1 mV o il prodotto del voltaggio di Cornell e la durata del QRS (> 244 mV*ms) sono fattori indipendenti per eventi CV in numerosi trial clinici¹⁴.

TABELLA V.**Test di routine (tutti).**

Esame	Obiettivo
Assetto lipidico	Stratificazione rischio CV
Glicemia a digiuno e (eventualmente) emoglobina glicata	Stratificazione rischio CV e eventuale presenza IFG, IGT, diabete mellito; scelta terapia
Potassio e sodio	Valutazione eventuale ipertensione secondaria, valutazione su terapia con diuretici
Acido urico	Stratificazione rischio CV, valutazione su terapia con diuretici
Creatininemia e GFR	Stratificazione rischio CV per danno d'organo, valutazione funzione renale; scelta terapia
Urine standard + microalbuminuria (albuminuria/creatinuria)	Valutazione eventuale ipertensione secondaria, stratificazione del rischio CV, scelta terapia
Funzionalità epatica	Stratificazione rischio CV (steatosi, sindrome metabolica)
Emoglobina ed ematocrito	Valutazione eventuale ipertensione secondaria, danno renale
ECG a 12 derivazioni	Stratificazione rischio CV

CV: cardiovascolare; GFR; *Glomerular Filtration Rate*; IFG: *Impaired Fasting Glucose*; IGT: *Impaired Glucose Tolerance*.

Il follow-up

Una volta inquadrato dal punto di vista clinico il paziente iperteso e definito il suo trattamento, non farmacologico e farmacologico, questo deve essere seguito in modo proattivo in un follow-up atto a monitorare i livelli di PA e tutti i parametri clinici. A parte una periodica verifica anamnestica e un esame obiettivo adeguato, devono essere richiesti a tutti gli ipertesi i seguenti esami, in concordanza con le linee guida: esame urine, microalbuminuria (se non già precedente evidenza di danno renale), creatininemia e stima del GFR per il monitoraggio della funzione renale; assetto lipidico completo per la stima del rischio CV globale, glicemia ed eventualmente emoglobina glicata, uricemia (soprattutto in coloro che assumono diuretici), sodiemia e

TABELLA VI.

Test aggiuntivi (in base alle caratteristiche cliniche del paziente).

Test	Obiettivo	Quali pazienti?
Ecocardiogramma	Rilevazione danno d'organo o cardiopatia	In base all'esito ECG o se l'esito può influenzare le decisioni terapeutiche
Ecocolordoppler carotidi	Rilevazione danno d'organo	Soffi o pazienti con placche aterosclerotiche in altre sedi o malattie cerebrovascolari
<i>Fundus oculi</i>	Rilevazione danno d'organo	Pazienti con ipertensione di Grado 2 e 3
Ecocolordoppler aorta addominale	Rilevazione patologia (AAA)	Soffio o prevalentemente pazienti maschi, fumatori, > 65 anni ¹⁰
Eco addome	Rilevazione eventuale ipertensione secondaria	Sospetto clinico di ipertensione secondaria
Eco arterie renali	Rilevazione eventuale ipertensione secondaria (nefrovascolare)	Sospette forme secondarie, soffi, specialmente nei soggetti con reni asimmetrici
Altri test per ipertensione secondaria	Rilevazione eventuale ipertensione secondaria	Sospetto di ipertensione secondaria
PWV (velocità dell'onda di polso)	Danno d'organo	Rilevanza crescente, difficoltà per estensibilità dell'esame a tutti gli ipertesi
ABI (<i>Ankle Brachial Index</i>)	Danno d'organo Arteriopatia obliterante arti inferiori Se positivo ecocolordoppler	Ipertesi diabetici fumatori Esame eseguibile negli ambulatori di Medicina Generale

potassiemia (quest'ultima può modificarsi in modo diverso per terapia diuretica, per terapia con ACE-inibitori o sartani, in corso di insufficienza renale, in presenza di iperaldosteronismo secondario); emocromo. Altri esami dovrebbero essere effettuati in base a specifiche condizioni cliniche.

Inoltre tutti gli ipertesi dovrebbero effettuare periodicamente un ECG.

La frequenza degli esami di laboratorio e del controllo ECG non è specificato dalle linee guida, ma deve essere stabilito dal medico in base alle condizioni cliniche, al rischio CV globale, alle comorbidità, alla terapia effettuata, all'aderenza terapeutica. Dovrebbe essere periodicamente eseguito un ABI, con frequenza indicativa da 6 mesi a 3 anni, in base alle condizioni cliniche.

Sempre in base alle condizioni cliniche devono essere eseguiti alcuni esami aggiuntivi agli esami di routine sopra riportati: i principali sono un ecocardiogramma, un ecodoppler delle carotidi, delle arterie renali e dell'aorta addominale, un *fundus oculi* e un PWV. Altri esami sono da effettuarsi solo in caso di particolari condizioni.

Messaggi chiave

1. Il MMG svolge un ruolo centrale nella diagnosi, cura e follow-up dell'IA. È fondamentale un attento monitoraggio dei valori pressori e dell'aderenza terapeutica. La misurazione della PA deve strettamente osservare le raccomandazioni delle linee guida al fine di garantire una rilevazione corretta.
2. La possibilità di integrare la rilevazione clinica, definita dalle linee guida "Office BP", con rilevazioni e monitoraggio "Out of Office" (HBPM e ABPM) (*Home Blood Pressure Monitoring*, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; *Ambulatory Blood Pressure Monitoring*, monitoraggio automatico della pressione arteriosa delle 24 ore) deve essere suggerita e implementata, per la possibilità di misurazioni registrate nella *real life*, nel setting quotidiano, e per la maggiore predittività di questo tipo di rilevazione rispetto alla pressione misurata in ambiente clinico.
3. Per tutti i pazienti con una nuova diagnosi di IA, a parte la valutazione clinica necessaria, occorre richiedere esami di laboratorio e strumentali indispensabili rivolti alla stratificazione del rischio CV globale, della funzione renale e dell'eventuale presenza di diabete, e a valutare se esiste un danno d'organo cardiaco (ipertrofia ventricolare sinistra) o patologie cardiache.
4. Altri esami aggiuntivi devono essere richiesti in base alle caratteristiche cliniche individuali del paziente.
5. In tutti i pazienti ipertesi deve essere programmato in modo proattivo un adeguato follow-up, con cadenza di controlli variabile e tarato sulle caratteristiche cliniche, sul grado di controllo dei valori di PA e sul rischio CV globale.

Bibliografia

- 1 XII Report Health Search. Istituto della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie 2019.
- 2 Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;00:1-98.
- 3 Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26:1505-26.
- 4 Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:1269-324.
- 5 Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.
- 6 Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846-53.
- 7 Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al.; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
- 8 Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-15.
- 9 Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i717.
- 10 Tsai WC, Wu HY, Peng YS, et al. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:792-9.
- 11 Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957-67.
- 12 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
- 13 Schillaci G, Pucci G. La Rigidità arteriosa: quali applicazioni pratiche? *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2010;1(0).
- 14 Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786-93.



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.1 Vol.27 Gennaio-Febbraio 2020

Prevalenza della broncopneumopatia cronica ostruttiva e pattern di utilizzo del vaccino anti-influenzale nei pazienti assistiti dalla Medicina Generale Italiana <i>Lorenzo Lupi</i>	2
Prevalenza e Incidenza di Bronchiectasie in Italia <i>Stefano Aliberti, Giovanni Sotgiu, Francesco Lapi, Andrea Gramegna, Claudio Cricelli e Francesco Blasi</i>	6
Collaborazioni e Progetti Nazionali/Internazionali.....	8
Health Search Dashboard e Comunicazioni.....	10-11

ANALISI IN MEDICINA GENERALE

Prevalenza della broncopneumopatia cronica ostruttiva e pattern di utilizzo del vaccino anti-influenzale nei pazienti assistiti dalla Medicina Generale Italiana

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia dell'apparato respiratorio caratterizzata da ostruzione al flusso aereo, cronica o parzialmente reversibile, cui contribuiscono alterazioni bronchiali (bronchite cronica), bronchiolari (malattie delle piccole vie aeree) e del parenchima polmonare (enfisema).

A cura di *Lorenzo Lupi*

continua a pag. 2



RICERCA INTERNAZIONALE

Prevalenza e Incidenza di Bronchiectasie in Italia

La bronchiectasia è una patologia cronica respiratoria caratterizzata da una dilatazione permanente dei bronchi, associata a tosse, produzione giornaliera di espettorato e infezioni respiratorie ricorrenti. Ha un notevole impatto sia sulla salute del soggetto che ne è afflitto che sulla società, a causa delle correlate ospedalizzazioni e dalla mortalità frequente.

A cura di *Stefano Aliberti, Giovanni Sotgiu, Francesco Lapi, Andrea Gramegna, Claudio Cricelli e Francesco Blasi*

continua a pag. 6



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

Prevalenza della broncopneumopatia cronica ostruttiva e pattern di utilizzo del vaccino anti-influenzale nei pazienti assistiti dalla Medicina Generale Italiana

A cura di **Lorenzo Lupi**

Panorama

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia dell'apparato respiratorio caratterizzata da ostruzione al flusso aereo, cronica o parzialmente reversibile, cui contribuiscono alterazioni bronchiali (bronchite cronica), bronchiolari (malattie delle piccole vie aeree) e del parenchima polmonare (enfisema). Rappresenta ad oggi la terza causa di morte a livello globale.

La BPCO è causata dalla inalazione di sostanze nocive, come il fumo di tabacco, che determinano l'instaurarsi, attraverso vari meccanismi, di un processo infiammatorio cronico.

Dal punto di vista fisiopatologico l'ostruzione aerea caratteristica di questa patologia è il risultato di lesioni differenti, variabili per localizzazione, tipologia e gravità o estensione. Generalmente la riduzione del calibro delle vie aeree, soprattutto di quelle periferiche, è il risultato di processi infiammatori, di ipersecrezione della mucosa e rimodellamento, nonché di una distruzione del parenchima polmonare con la conseguente diminuzione della pressione di ritorno elastico.

I pazienti con BPCO, come la maggior parte dei pazienti che soffrono di patologie croniche respiratorie, sono frequentemente affetti da comorbidità, come patologie cardiovascolari, diabete, anemia cronica, osteoporosi e molte altre. La presenza di tali condizioni morbose, associate alla fisiopatologia stessa

della BPCO, rendono tali pazienti particolarmente vulnerabili a infezioni virali e batteriche a livello polmonare. L'epitelio delle vie aeree è la prima linea di difesa nel polmone. L'instaurarsi di uno stadio infiammatorio, comporta l'attivazione di differenti mediatori in grado di inattivare e distruggere i microrganismi esogeni. Tuttavia, nei pazienti con BPCO, dato l'instaurarsi di fenomeni infiammatori frequenti e aspecifici, si osserva un danneggiamento del tessuto polmonare con distruzione delle cellule ciliari, compromissione della clearance molecolare, aumento della produzione di muco, condizioni che comportano una limitata risposta al patogeno e rendono l'epitelio delle vie aeree più suscettibile all'infezione. Difatti, le patologie infettive sono la causa principale di insorgenza di episodi di riacutizzazione, nonché ospedalizzazione e progressione della malattia. Per riacutizzazione della BPCO si intende un peggioramento acuto dei sintomi abituali della persona con BPCO cioè dispnea, tosse ed espettorazione, che va al di là della normale variabilità giornaliera e che richiede un adeguamento terapeutico.

È noto che i pazienti caratterizzati da frequenti episodi di riacutizzazione hanno un declino più accentuato della funzionalità respiratoria. Ciò si traduce in un incremento nelle ospedalizzazioni, ricorso a trattamenti con antibiotici e steroidi, ma soprattutto nel rischio di mortalità di circa quattro volte superiore rispetto a chi non presenta riacutizzazioni. Riuscire a ridurre e contrastare il

numero di riacutizzazioni ha quindi un impatto notevole sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza del paziente affetto da BPCO.

Ad oggi, numerosi virus e batteri giocano un ruolo importante nello sviluppo di infezioni a carico del polmone e quindi nel determinare fenomeni di esacerbazione. Tra i più implicati si ritrovano i virus influenzali. L'influenza nei pazienti con BPCO, soprattutto nei casi più gravi come nel caso di chi ha una severa ostruzione o è già in ossigenoterapia, rappresenta un evento estremamente serio. Proprio secondo le linee guida GOLD, la vaccinazione anti-influenzale è in grado di ridurre il rischio di malattie gravi e di morte in pazienti con BPCO. Inoltre, nonostante gli studi siano limitati, tali vaccinazioni sono in grado di ridurre il numero complessivo di riacutizzazioni.

Nonostante le raccomandazioni in merito all'uso delle vaccinazioni nei pazienti con BPCO, le evidenze in letteratura mettono in luce un sottoutilizzo di tali terapie.

Dato che il Medico di Medicina Generale rappresenta un pilastro importante nella presa in carico e nel processo di cura del paziente con BPCO, analizzare la prevalenza di BPCO a livello della Medicina Generale Italiana del network Health Search nonché il pattern di utilizzo della vaccinazione anti-influenzale in tali pazienti permetterebbe di inquadrare l'impatto di tale patologia e aumentare la consapevolezza e la conoscenza sull'uso delle vaccinazioni in tale tipologia di pazienti.

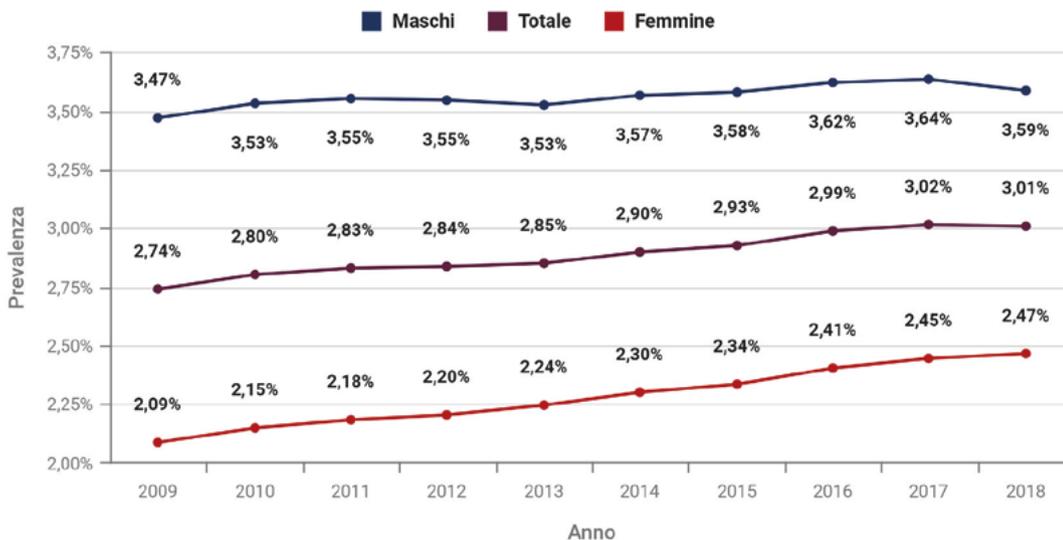


Figura 1.

Prevalenza lifetime (%) di broncopneumopatia cronica ostruttiva nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso. Anni 2009 - 2018.

Costruzione degli indicatori

A partire dalla popolazione attiva al 31 Dicembre 2018, in carico agli 800 MMG del network HS, validati per la qualità del dato registrato, sono stati calcolati i seguenti indicatori.

Prevalenza lifetime (%) di BPCO, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti con una diagnosi di BPCO (ICD9 CM: 491.2* o 496*) al 31 dicembre 2018
- **denominatore:** numero di pazienti presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, attiva al 31 dicembre 2018

Prevalenza d'uso di vaccino anti-influenzale, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti

affetti da BPCO e con almeno una vaccinazione anti-influenzale nel 2018

- **denominatore:** numero di pazienti affetti da BPCO nella popolazione dei medici ricercatori HS, nel 2018

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 Dicembre 2018 sono stati identificati 30.500 pazienti affetti da BPCO, per una prevalenza pari al 3,01%. La malattia ha mostrato un trend relativamente costante negli ultimi 10 anni, passando dal 2,74% nel

2009 al 3,01% nel 2018 (Figura 1).

La prevalenza di BPCO risultava superiore negli uomini rispetto alle donne (3,59% M vs. 2,47% F). Considerando le diverse fasce d'età, in entrambi i sessi, si osserva un **progressivo incremento nella prevalenza di BPCO all'aumentare dell'età**, con il picco, sia per i maschi che per le femmine, nei pazienti ultra ottantacinquenni (**M: 17,94% vs. F: 8,85%**) (Figura 2).

L'analisi della prevalenza di BPCO a livello regionale evidenziava una localizzazione della patologia principalmente nelle regioni del Centro-Sud e Sud Italia. La regione che tuttavia ha mostrato la stima più elevata è risultata la Valle d'Aosta (5,08%), seguita dalla Basilicata (4,11%), Lazio (4,08%

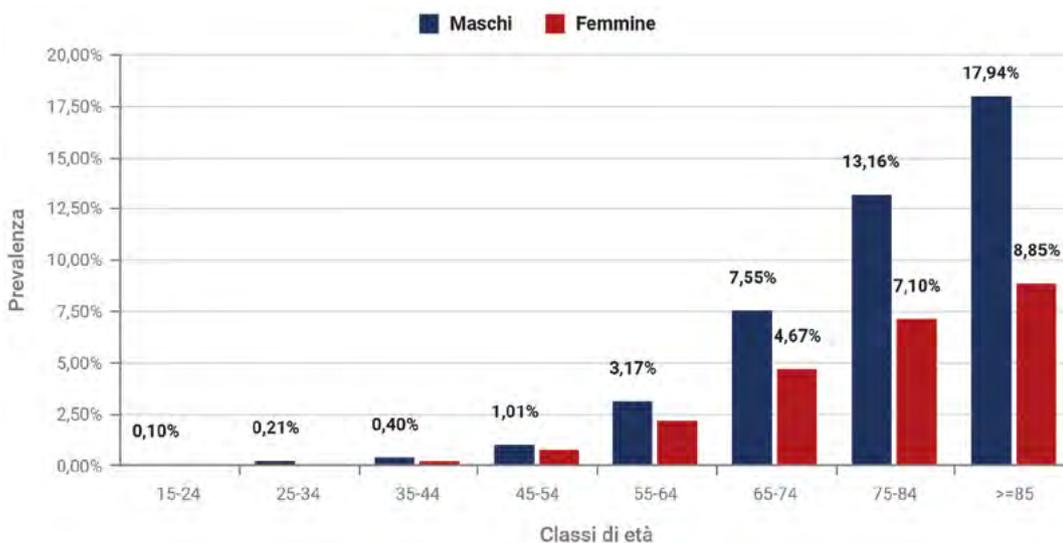


Figura 2.

Prevalenza lifetime (%) di broncopneumopatia cronica ostruttiva nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso e classi d'età. Anno 2018.

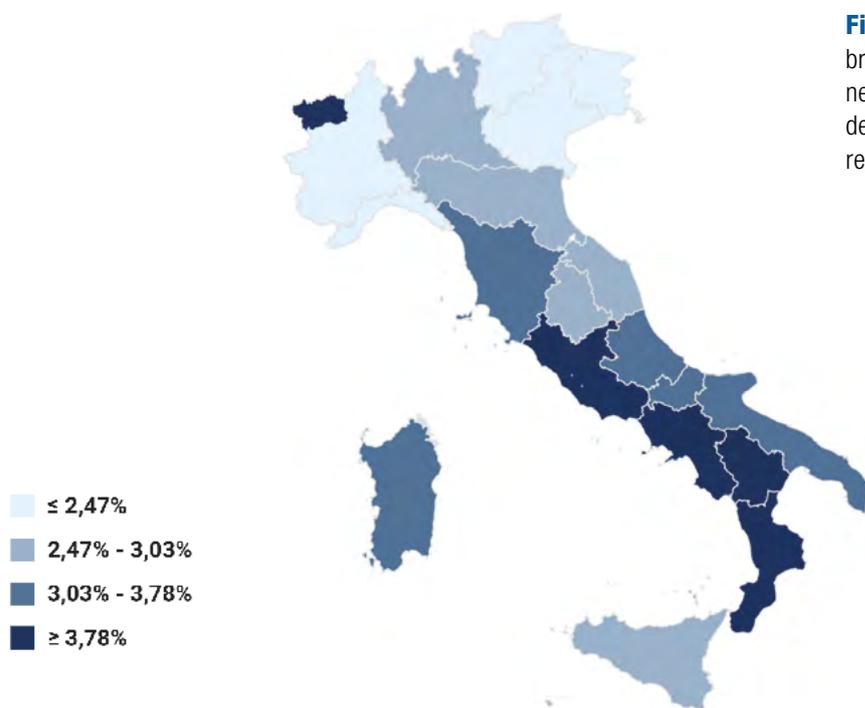


Figura 3. Prevalenza lifetime (%) di broncopneumopatia cronica ostruttiva nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per regione. Anno 2018.

ciascuna), Campania (4,00%) ed infine la Calabria (3,79%) (**Figura 3**).

Per quanto riguarda la prevalenza d'uso nel 2018 di vaccino anti-influenzale nei pazienti con BPCO, questa non superava il 40% in entrambi i sessi e si attestava, in particolare, al 39,35% nei maschi

ed al 36,59% nei pazienti di sesso femminile (**Figura 4**). Stratificando per fascia d'età, si osservava un aumento crescente nella prevalenza d'uso all'aumentare dell'età, raggiungendo il picco rispettivamente nei pazienti tra i 75 e gli 84 anni di età (46,4%) (**Tabella 1**).

A livello geografico, le Regioni che mostravano la prevalenza d'uso più elevata in merito alla vaccinazione anti-influenzale risultavano essere la Toscana (61,2%), seguita dalla Puglia (56,6%), dalla Liguria (54,8%), dalla Basilicata (51,6%) e dal Veneto (50,8%).

Figura 4. Prevalenza d'uso (%) di vaccino anti-influenzale nella popolazione affetta da broncopneumopatia cronica ostruttiva assistita dagli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso. Anno 2018.

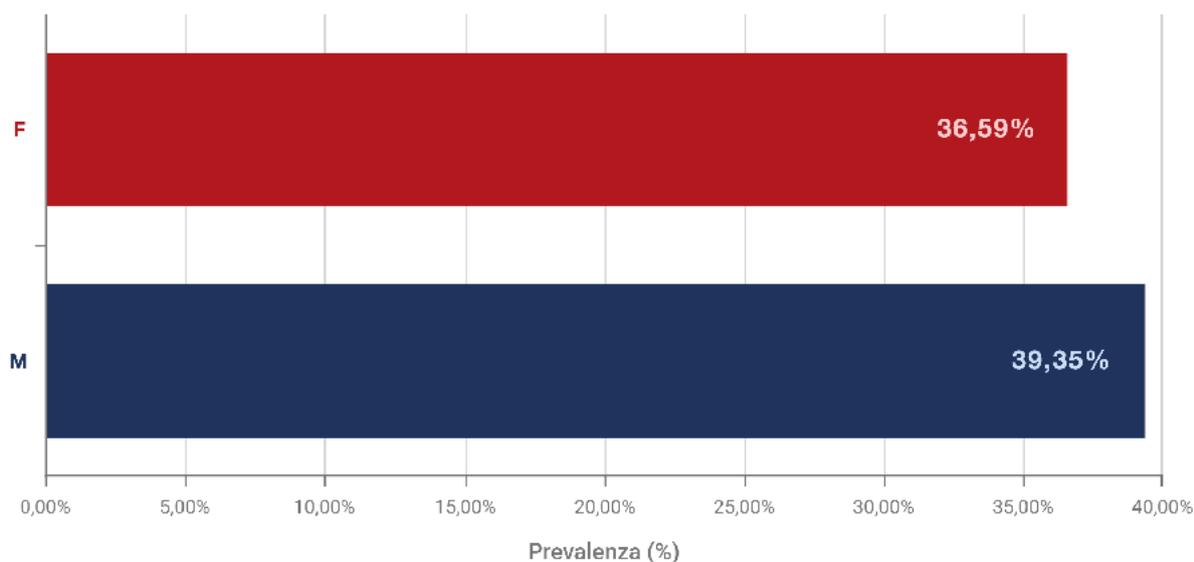


Tabella 1. Prevalenza d'uso (%) di vaccino anti-influenzale nella popolazione affetta da broncopneumopatia cronica ostruttiva assistita dagli 800 Medici HS. Distribuzione per classi d'età. Anno 2018.

Fasce di età	Vaccino Influenzale N (%)
15-24	3 (3.9%)
25-34	11 (5.2%)
35-44	31 (6%)
45-54	227 (13.4%)
55-64	1034 (22.9%)
65-74	3419 (40.7%)
75-84	4538 (46.4%)
>=85	2381 (44.9%)

Il parere del Medico di Medicina Generale

I dati epidemiologici presentati in questo articolo evidenziano una sottostima della BPCO da parte dei Medici di Medicina Generale. Difatti, nella popolazione dei medici aderenti al network Health Search, la prevalenza di tale patologia risulta pari al 3,01%, e quindi sottostimata rispetto al 5-10% (circa 5% in Italia) indicato dalle

principali fonti internazionali.

Un aiuto a “far emergere il sommerso” potrebbe arrivare dal recente Decreto Attuativo previsto dalla Legge di bilancio 2020 che disciplina la dotazione dei Medici di Medicina Generale di strumenti diagnostici di primo livello. In questo senso lo spirometro potrebbe e dovrebbe diventare un ausilio fondamentale nella corretta identificazione e nella gestione nel

tempo di una patologia per la quale le riacutizzazioni rappresentano eventi la cui importanza probabilmente non è ancora sufficientemente riconosciuta. **Attenzione alla cura ma anche alla prevenzione della BPCO**, momento che nella Medicina Generale si declina essenzialmente come counseling per la disassuefazione dal fumo e vaccinazioni anti-influenzale e anti-pneumococcica, **misure che se sono da ritenersi importanti nella popolazione anziana diventano fondamentali nella gestione del paziente affetto da BPCO**, considerando che il 70-80% delle riacutizzazioni di questa patologia riconosce un'eziologia batterica o virale. Le vaccinazioni, e quella anti-influenzale nello specifico, **rappresentano pertanto una pratica da incentivare nel setting della Medicina Generale** e anche se al numero di vaccinati nei nostri ambulatori si deve aggiungere una quota non trascurabile di pazienti vaccinati in altre strutture sanitarie, **il 40% che ci attribuiscono i dati di Health Search dovrebbe essere considerato come un punto di partenza verso una copertura più capillare della popolazione affetta da BPCO.**

Per approfondire...

- Moreno D., Barroso J., Garcia A. **Vaccines for Patients with COPD.** Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2015;9(1):23-30.
- Decramer M., Janssens W., Miravittles M. **Chronic obstructive pulmonary disease.** Lancet 2012; 379 (9823): 1341-51.
- Wark P.A., Toozé M., Powell H., Parsons K. **Viral and bacterial infection in acute asthma and chronic obstructive pulmonary disease increases the risk of readmission.** Respirology 2013; 18(6): 996- 1002.
- **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. Available at: www.goldcopd.org.
- Poole P.J., Chacko E., Wood-Baker R.W., Cates C.J. **Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease.** Cochrane Database Syst Rev 2006; (1): CD002733.

Prevalenza e Incidenza di Bronchiectasie in Italia

Stefano Aliberti, Giovanni Sotgiu, Francesco Lapi, Andrea Gramegna, Claudio Cricelli e Francesco Blasi.

Tratto da: **BMC Pulmonary Medicine**

Sito web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6966816/>

Il contesto

La bronchiectasia è una patologia cronica respiratoria caratterizzata da una dilatazione permanente dei bronchi, associata a tosse, produzione giornaliera di espettorato e infezioni respiratorie ricorrenti. Ha un notevole impatto sia sulla salute del soggetto che ne è afflitto che sulla società, a causa delle correlate ospedalizzazioni e dalla mortalità frequente.

Nonostante ciò, tale patologia si caratterizza da una notevole variabilità clinica ed epidemiologica a livello dei vari continenti così come tra i vari Stati facenti parte dello stesso continente. **L'epidemiologia di tale malattia resta tutt'oggi parzialmente sconosciuta**, in quanto, le evidenze attualmente disponibili si basano su studi trasversali cross-sectional e retrospettivi, condotti per la maggior parte negli Stati Uniti. Inoltre, **gli studi epidemiologici condotti fino ad oggi hanno sempre considerato la bronchiectasia come una patologia rara**. Tuttavia, un recente studio condotto in Gran Bretagna e basato sui dati della Medicina Generale inglese, ha mostrato un aumento nell'insorgenza di tale malattia a partire dal 2004. **Da tali risultati è ragionevole aspettarsi che l'epidemiologia delle bronchiectasie possa in realtà essere molto variabile, e perciò sarebbero necessari, nell'ottica di definire le priorità politiche nazionali e guidare le attività di ricerca e sviluppo per i**

nuovi farmaci, studi condotti su dati rappresentativi della popolazione di riferimento. Allo stesso modo, la presenza di comorbidità, derivante in particolare dalle altre patologie polmonari di natura ostruttiva, come l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), potrebbe alterare la valutazione puntuale dell'epidemiologia delle bronchiectasie. **Ad oggi, sono assenti studi condotti in Italia atti a valutare l'epidemiologia di tale patologia all'interno della popolazione generale così come nei soggetti non affetti da ulteriori patologie polmonari ostruttive.**



Lo studio

Allo scopo di mettere in luce l'epidemiologia delle bronchiectasie nella popolazione Italiana, **la SIMG, in collaborazione con la Fondazione IRCSS, l'Università di Sassari e l'Università di Milano ha condotto uno studio volto a stimare la prevalenza e l'incidenza annuale di bronchiectasie nella popolazione generale assistita dalla Medicina Generale Italiana, con un particolare focus sui pazienti privi di ulteriori patologie**

polmonari ostruttive (asma e BPCO).

Analizzando il database Health Search (HS), a partire dalla coorte di pazienti in carico agli 800 MMG sono stati selezionati i pazienti con una diagnosi di Bronchiectasie e Bronchiectasia tubercolare tra il 1° Gennaio 2002 ed il 31 Dicembre 2015. Allo scopo di caratterizzare i pazienti affetti da bronchiectasie in base alle comorbidità presenti, per ognuno di questi sono stati selezionati fino a dieci controlli (pazienti privi di bronchiectasie) sulla base di caratteristiche comuni, così da poterne metterne in luce eventuali differenze. **I pazienti affetti da bronchiectasie risultavano maggiormente affetti da asma, BPCO e artrite reumatoide rispetto ai controlli, oltre che da una maggiore proporzione di diagnosi di tubercolosi.**

Analizzando l'epidemiologia delle bronchiectasie, **lo studio ha messo in luce un aumento nella prevalenza della malattia nel corso degli anni considerati, passando da 62 casi ogni 100.000 pazienti nel 2005 fino a 163 casi ogni 100.000 nel 2015**. La prevalenza di bronchiectasie risultava maggiore nei pazienti di sesso femminile rispetto ai maschi per tutti gli anni considerati. In particolare, la differenza nelle stime di prevalenza tra i due sessi aumentava progressivamente nel corso degli anni dello studio.

Allo stesso modo, la prevalenza di bronchiectasie aumentava

all'aumentare dell'età, con il picco, sia nei maschi che nelle femmine, nei pazienti di età superiore ai 75 anni.

Analizzando l'insorgenza della patologia nel corso degli anni emergeva una incidenza pari a 16,3 casi ogni 100.000 persone-anno, più frequente nei pazienti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile (18,2 vs. 14,1 per 100.000 persone-anno). Come per la stima di prevalenza, anche in questo caso l'incidenza di bronchiectasie aumentava all'aumentare dell'età, con il picco nei pazienti di età compresa tra i 75 e gli 84 anni. **Entrambi i risultati hanno messo in evidenza come tale patologia non può essere considerata, come si pensava, una patologia rara. Conclusione emersa anche da altri studi condotti in Germania e Gran Bretagna che difatti mostravano risultati sovrapponibili con quando emerso dai dati del Medicina Generale del network Health Search.** Inoltre, nonostante alcuni casi di bronchiectasie individuati nello studio potessero essere di natura post-infettiva, l'incremento nell'incidenza di bronchiectasie riscontrata tra i soggetti anziani potrebbe dipendere da una causa eziologia specifica. È comunque da sottolineare che il progressivo aumento nell'uso della tomografia computerizzata (TC) toracica negli ultimi anni, così come le conoscenze acquisite su tale patologia, possano essere fattori associati a tale incremento.

È interessante notare come, nonostante la prevalenza e l'incidenza di bronchiectasie siano generalmente più elevate nelle femmine, queste tuttavia risultano maggiori nei pazienti maschi maggiori di 75 anni al 2015. Tale differenza, come emersa anche in altri studi, sembra essere dovuta alla maggiore proporzioni di pazienti affetti da BPCO in tale classe di età. Proprio su tali premesse, i ricercatori si sono focalizzati sul mettere in luce l'epidemiologia delle bronchiectasie nel sottogruppo di pazienti privi

di asma e BPCO, così da evitare possibili distorsioni.

Escludendo quindi dall'analisi i soggetti con diagnosi di asma o BPCO, la prevalenza di bronchiectasie tra i pazienti della Medicina Generale Italiana risultava pari a 130 casi su 100.000 pazienti, con una quota maggiore di pazienti di sesso femminile. Come in precedenza, la prevalenza aumentava all'aumentare dell'età per entrambi i sessi, raggiungendo il picco nei pazienti con oltre 75 anni (F: 352 casi su 100.000 pazienti; M: 340 casi su 100.000 pazienti).

L'incidenza di bronchiectasie nei pazienti privi di asma o BPCO risultava pari a 11,1 casi ogni 100.000 persone-anno, con una stima maggiore nei pazienti di sesso femminile rispetto ai maschi (12,7 vs. 9,4 per 100.000 persone-anno) così come nei pazienti più anziani (75-84 anni).

Questi risultati confermano il fatto che il genere femminile sia maggiormente associato a tale patologia, oltre allo stretto legame tra presenza di BPCO e bronchiectasie. Difatti, è la condizione maggiormente associata a bronchiectasie all'interno del database.

È importante sottolineare che, nonostante ad oggi sia emersa una certa plausibilità biologica ed epidemiologica, la definizione di BPCO come causa di bronchiectasie non può essere accettata.

Quello che invece è stato recentemente postulato è che tali patologie possano in realtà presentarsi come sindrome da sovrapposizione.

Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

Lo studio appena descritto è in grado di fornire un quadro dettagliato su quella che è l'epidemiologia delle bronchiectasie. Grazie alle caratteristiche di Health Search è stato possibile non solo mettere in

luce la prevalenza e l'incidenza di tale patologia, ma anche valutarla nell'ottica di possibili interazioni con altre patologie, come la BPCO.

Questo risulta un elemento di estrema importanza nell'ottica di un accurato inquadramento epidemiologico di una patologia come è la bronchiectasia.

Lo studio ha consentito di stimare l'epidemiologia delle bronchiectasie all'interno della popolazione italiana fornendo un tassello importante alla conoscenza di tale patologia non solo a livello italiano ma anche Europeo. I dati emersi dallo studio ci

consentono un chiaro inquadramento della patologia, oltre ad una rivalutazione del peso epidemiologico associato ad essa, comune ad altri studi condotti in Europa.

Tutto ciò riveste un ruolo cardine nello studio delle cause di tale malattia e nella programmazione di tutti i possibili interventi necessari alla gestione e presa in carico del paziente affetto da bronchiectasie. In conclusione, questo studio conferma l'utilità e l'unicità del database HS, quale strumento di estremo interesse sia per la ricerca, che per il miglioramento della pratica clinica.

Collaborazioni e Progetti Nazionali



CEIS Tor Vergata

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.



IQVIA Italia

www.iqvia.com/it-it/locations/italy

IQVIA è leader mondiale nell'elaborazione e analisi dei dati in ambito healthcare e nello sviluppo di tecnologie e competenze che aiutino i clienti a far evolvere la sanità e la medicina allo scopo di realizzare un sistema sanitario più moderno, più efficace ed efficiente, creando soluzioni ad alto impatto per l'industria e i pazienti.



ISTAT

www.istat.it

La collaborazione con l'ISTAT prevede lo scambio di informazioni e competenze che consentano di migliorare l'informazione statistica nel settore della sanità. Questo contribuirà a significativi avanzamenti nell'ambito della comprensione dello stato di salute della popolazione in Italia, nella comprensione dell'utilizzo dei servizi e dei costi in ambito sanitario e nel rispondere a tutte le richieste di informazioni provenienti dalla comunità scientifica e dagli Organismi Internazionali.



Istituto Superiore di Sanità

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).



Ministero della Salute

Ministero della Salute Progetto analisi fattori di produzione per resilienza e sviluppo del SSN

www.ot1ot2.it/dfp-organismo-intermedio/progetti/analisi-dei-fattori-di-produzione-resilienza-e-sviluppo-del-ssn

Il progetto nasce dalla necessità di potenziare e consolidare la modernizzazione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), prevista dal Patto per la Salute, attraverso strumenti di monitoraggio e verifica relativi all'adeguatezza dell'offerta dei fattori produttivi (personale, beni e servizi), che assicuri l'equità del sistema e i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). All'interno del progetto una delle linee di intervento prevede lo sviluppo di un modello predittivo a supporto della programmazione sanitaria con l'obiettivo di indirizzare una corretta allocazione delle risorse economiche-finanziarie nell'ottica delle diverse attività assistenziali, nonché il calcolo dei costi per patologia. Le informazioni contenute nel database Health Search/IQVIA HEALTH LPD saranno di estrema utilità in tale processo.

OsMed (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali)



L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2018.

www.aifa.gov.it/-/l-uso-degli-antibiotici-in-italia-rapporto-nazionale-anno-2018

Il Rapporto "L'uso degli antibiotici in Italia" 2018 descrive l'andamento dei consumi e della spesa di questa classe di farmaci nell'uomo e consente di identificare le aree di potenziale inappropriata. Le analisi riguardano l'uso degli antibiotici in regime di assistenza convenzionata, con focus sui consumi nella popolazione pediatrica e sulle prescrizioni di fluorochinoloni in sottogruppi specifici di popolazione. Oltre all'analisi sull'uso degli antibiotici in ambito ospedaliero, è stata inclusa anche quella sull'acquisto privato di antibiotici di fascia A e la valutazione degli indicatori di appropriatezza prescrittiva. Nel gruppo di lavoro comprendente oltre ad AIFA, anche l'ISS, l'ARSS dell'Emilia Romagna e SIMG la quale ha sviluppato tramite Health Search/IQVIA HEALTH LPD indicatori atti a determinare su base regionale il profilo di appropriatezza prescrittiva dei Medici di Medicina Generale.

Osservatorio Nazionale sulla Salute delle Regioni Italiane

www.osservasalute.it



L'Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane, nato su iniziativa dell'Istituto di Sanità Pubblica – Sezione di Igiene dell'Università Cattolica del Sacro Cuore - ha lo scopo di monitorare l'impatto dei determinanti organizzativi e gestionali su cui si fondano attualmente i Sistemi Sanitari Regionali e trasferire i risultati ai responsabili regionali, aziendali e alla comunità scientifica nazionale ed internazionale. L'Osservatorio redige annualmente il "Rapporto Osservasalute" che analizza il Sistema Sanitario Nazionale a 360° prendendo in considerazione gli aspetti legati alle attività, alle risorse economiche e ai bisogni di salute della popolazione. Da quattro anni, SIMG mette a disposizione dell'Osservatorio diverse analisi derivanti dai dati raccolti attraverso il database Health Search/IQVIA HEALTH LPD.

Collaborazioni e Progetti Internazionali

EMIF - Platform (European Medical Information Framework)

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.

European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance

www.encepp.eu



Siamo all'interno della rete scientifica ENCePP che è coordinata dall'Agenzia Europea del Farmaco. Siamo impegnati nel campo della ricerca aderendo alla guida ENCePP su metodologie Standard ed a promuovere l'indipendenza scientifica e di trasparenza, pubblicando nel E-Registro degli Studi dell' ENCePP, una risorsa accessibile pubblicamente per la registrazione di studi farmaco-epidemiologici e di farmacovigilanza.



The EU-ADR Alliance

A federated collaborative framework for drug safety studies

<http://eu-adr-alliance.com/>

EU-ADR Alliance nasce nel 2013 sulla base dei risultati del progetto EU-ADR “Exploring and Understanding Adverse Drug Reactions by Integrative Mining of Clinical Records and Biomedical Knowledge”, finanziato dalla ICT unit della Commissione Europea. Ad oggi EU-ADR Alliance rappresenta un modello di collaborazione unico con l’obiettivo di condurre studi e rispondere a domande sulla sicurezza dei farmaci attraverso l’uso di dati provenienti da numerosi database sanitari (Electronic Healthcare Records (HER) database), tra cui il database Health Search/IQVIA HEALTH LPD.



The PHARMO Insitute

www.pharmo.nl

Fondata nel 1999, PHARMO è un’organizzazione di ricerca indipendente che si occupa di studi epidemiologici, di farmaco-utilizzazione, sicurezza dei farmaci, esiti di salute e utilizzazione delle risorse sanitarie. PHARMO ha sviluppato e mantiene una rete di database ampia e di alta qualità e lavora a stretto contatto con Università internazionali e nazionali nonché con altri database europei, tra cui il database Health Search/IQVIA HEALTH LPD.

Health Search Dashboard



Health Search Dashboard

www.healthsearch.it/dashboard

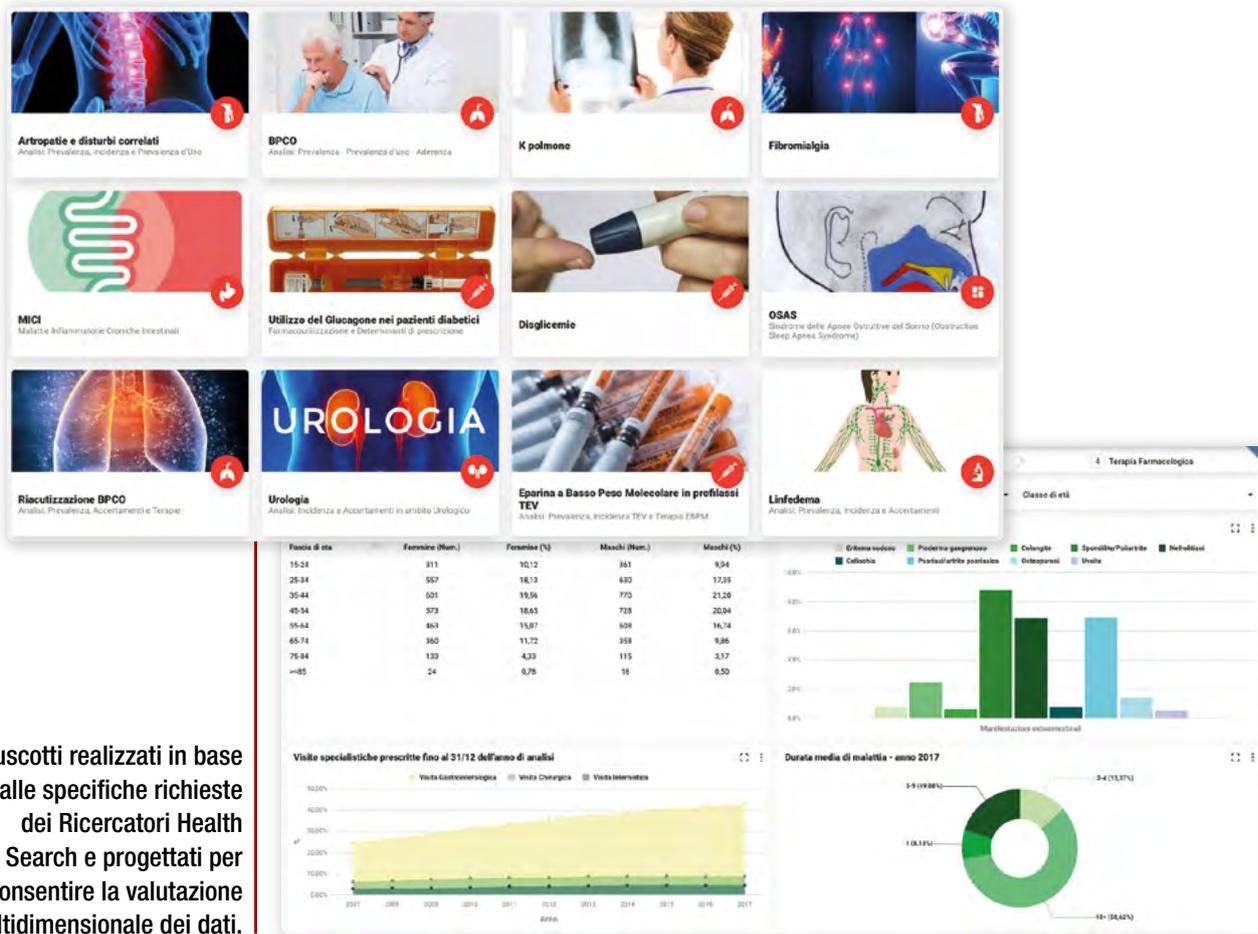
UN INNOVATIVO STRUMENTO DI REPORTISTICA E ANALISI EPIDEMIOLOGICA BASATO SUL DATABASE HEALTH SEARCH

- Panel Ricercatori HS**: Popolazione impegnata per le analisi epidemiologiche.
- Epidemiologia**: Fisiologia in carico alla Medicina Generale.
- Carico di Lavoro**: Contatti con i propri assistiti e prestazioni erogate.
- Impatto della co-morbosità**: Distribuzione delle principali patologie concomitanti.
- Carte del Rischio**: Mappatura del rischio per patologia.
- Simulazione scenari di Salute Pubblica**
- Modelli HS di predizione**: Score predittivi di patologia.

Servizio rivolto ai Ricercatori Health Search ed alle istituzioni pubbliche quali Istituti di Ricerca e Aziende Sanitarie Regionali/Locali.

Valutazione del carico di lavoro in base ai contatti con gli assistiti e alle prestazioni erogate.





Cruscotti realizzati in base alle specifiche richieste dei Ricercatori Health Search e progettati per consentire la valutazione multidimensionale dei dati.

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:

NUMERO VERDE GRATUITO
800 949502



Listino riservato esclusivamente ai Ricercatori Health Search SIMG

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

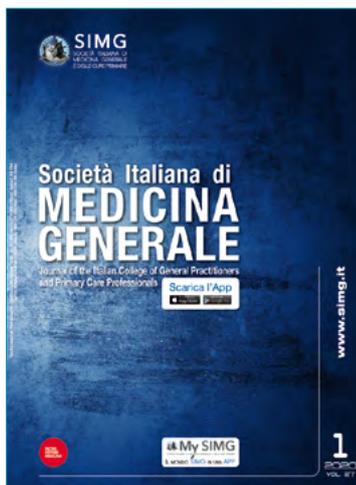
GRATUITO

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"





Informativa Regolamentare

Ai sensi della legge 24 art 5,
– qualunque raccomandazione contenuta nelle comunicazioni/riviste/publicazioni/software prodotte o sviluppate da SIMG o con il suo contributo

e
– parimenti qualunque dichiarazione, opinione e parere scientifico o professionale di soci di SIMG effettuati (a titolo meramente esemplificativo) nel corso di Convegni, Advisory Boards, Commissioni, Congressi, eventi scientifici o ECM qualora non esplicitamente autorizzate e condivise da SIMG

non costituiscono una Linea Guida o buona pratica clinica approvata da SIMG, non coinvolgono la responsabilità giuridica di SIMG, ma esclusivamente quella degli estensori e degli autori.

I contenuti esplicitamente approvati da SIMG con riferimento al suo stato giuridico di Società Scientifica accreditata ex Legge 24/17, art 5 sono esclusivamente quelli contraddistinti e contrassegnati con il logo "Approvato da SIMG".

Istruzioni per gli Autori



<https://goo.gl/P5PNws>

La **Rivista della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie** pubblica esclusivamente contributi focalizzati su temi inerenti la Medicina Generale.

Le richieste di pubblicazione devono essere indirizzate a:
rivista@simg.it.

Articoli

- Testo (esclusa bibliografia) entro i **12.000** caratteri spazi inclusi (secondo il conteggio fornito dalla funzione strumenti di Word). Estensioni maggiori vanno concordate con la Direzione che a sua discrezione potrà chiedere agli Autori una sintesi del testo.

In caso di invio di articoli scientifici originali è obbligatorio sottoporre l'articolo in lingua inglese.

- L'articolo dovrà comprendere un **riassunto** in lingua italiana **e possibilmente in lingua inglese** entro i 600 caratteri spazi inclusi.
- Vanno specificati: **titolo, autori, affiliazioni, indirizzo e-mail** per la corrispondenza

Casi Clinici

- Testo (esclusa eventuale bibliografia) entro i **5.000** caratteri

Iconografia

- Allegare le **didascalie** e **citare** le figure/tabelle nel testo e numerare progressivamente
- Inviare le immagini/tabelle in file separati dal testo
- Software e formato: testo in file Word (.doc o .docx); immagini preferibilmente in formato TIFF o EPS, risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm. Altri formati possibili: JPEG, PDF.
- Evitare immagini inserite direttamente nel file di Word

Bibliografia Essenziale

- Entro le **10 citazioni**, numerate in ordine progressivo nel testo ed elencate al termine del manoscritto.
- Devono essere riportati i **primi 3 Autori**, eventualmente seguiti da et al.

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

Schatzberg AF, Samson JA, Bloomingdale KL, et al. *Toward a biochemical classification of depressive disorders, X: urinary catecholamines, their metabolites, and D-type scores in subgroups of depressive disorders*. Arch Gen Psychiatry 1989;46:260-8.

libri:

Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive textbook of Psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins 1985.

capitoli di libri o atti di Congressi:

Cloninger CR. *Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: Robins and Guze's method revisited*. In: Robins LN, Barret JE, editors. *The validity of psychiatric diagnosis*. New York: Raven Press 1989, pp. 74-85.

IL PARERE DELLO SPECIALISTA

Ruolo di dieta e alimenti funzionali nel controllo della colesterolemia

Michele Sculati¹, Gerardo Medea²

¹ Medico, Specialista in Scienza dell'Alimentazione, dottore di ricerca in Sanità Pubblica; ² Responsabile nazionale SIMG Area Metabolismo-Nutrizione, Macroarea della Prevenzione; Giunta Esecutiva Nazionale SIMG

Riassunto

Il miglioramento della *compliance* ai cambiamenti terapeutici dello stile di vita rappresenta una delle sfide più rilevanti della Medicina Generale, questo anche nell'ambito della gestione delle dislipidemie, dove la dieta rappresenta un modulatore significativo dei lipidi ematici. In pazienti complianti è possibile raggiungere una riduzione del 20-30% del colesterolo LDL attraverso specifici interventi quali, in ordine di efficacia: assunzione di steroli vegetali, riduzione dei grassi saturi e sostituzione con mono- e poli-insaturi, perdita di peso, aumento dell'assunzione di fibre e il contenimento dell'assunzione di colesterolo.

Introduzione

La gestione delle dislipidemie è al terzo posto nella classifica delle patologie che generano il maggior numero di contatti per il medico di medicina generale (MMG), superata solo da ipertensione e diabete¹. Il carico di lavoro ambulatoriale riguarda sia la valutazione della dislipidemia stessa, che la stima complessiva del rischio cardiovascolare (CV) e la proposta terapeutica. In un approccio a step si è portati a dare una progressività in termini terapeutici che inizia con i cambiamenti dello stile di vita, tra cui dieta e attività fisica, poi si considerano alimenti funzionali o integratori e, in seguito, la terapia farmacologica. Questo approccio schematico può essere utile nella gestione degli interventi proposti, a patto che si ricordi quanto i cambiamenti dello stile di vita rimangano utili anche in pazienti in terapia farmacologica, in quanto efficaci nell'ottimizzarne l'efficacia preventiva. Al contrario, frequentemente, il paziente

in terapia farmacologica si affida al farmaco per la gestione della dislipidemia perdendo parte della motivazione per affrontare dieta e attività fisica. I cambiamenti dello stile di vita dovrebbero rappresentare la base comune di qualsiasi intervento preventivo nel paziente dislipidemico; questo concetto viene ben raffigurato nello schema proposto dalla *Nutrition Foundation of Italy* (Fig. 1), condiviso con le più importanti società scientifiche italiane, sul tema del controllo della colesterolemia attraverso alimenti funzionali e integratori². Un tema dibattuto è quanto sia possibile ridurre il colesterolo attraverso dieta, attività fisica e specifici interventi nutrizionali che si avvalgano anche di alimenti funzionali. Il motivo del dibattito probabilmente sta anche nell'esperienza clinica quotidiana in cui si osservano risultati insoddisfacenti; è dunque utile soffermarsi ad analizzare l'efficacia e quali siano i problemi che possono ridurla. L'effetto cumulativo potenziale sulla riduzione della colesterolemia LDL attraverso

i cambiamenti terapeutici dello stile di vita risulta essere del 20-30% secondo quanto pubblicato dal *National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute*³ e dal *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III)⁴ (Tab. I). La fisiologia del metabolismo del colesterolo motiva il fatto che tale stima cumulativa non corrisponda alla somma matematica dell'efficacia dei singoli interventi, che altrimenti risulterebbe maggiore. In molti *clinical trials*, e conseguentemente in revisioni della letteratura, si osservano livelli di efficacia minori⁵; il motivo è principalmente dovuto a problemi di *compliance* normalmente incontrati in questo tipo di studi.

Compliance ai cambiamenti terapeutici dello stile di vita

La *compliance* ai suggerimenti che riguardano i cambiamenti dello stile di vita è notoriamente bassa, sia per aspetti sempli-

Conflitto di interessi

Michele Sculati dichiara di aver ricevuto finanziamenti o di aver in atto contratti o altre forme di finanziamento con Galbusera, Danone, Beretta, Barilla, Assitol. Gerardo Medea dichiara di aver ricevuto finanziamenti o di aver in atto contratti o altre forme di finanziamento con Astra, Sanofi, Grünenthal.

How to cite this article: Sculati M, Medea G. Ruolo di dieta e alimenti funzionali nel controllo della colesterolemia. Rivista Società SIMG 2020;27(1):36-41.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

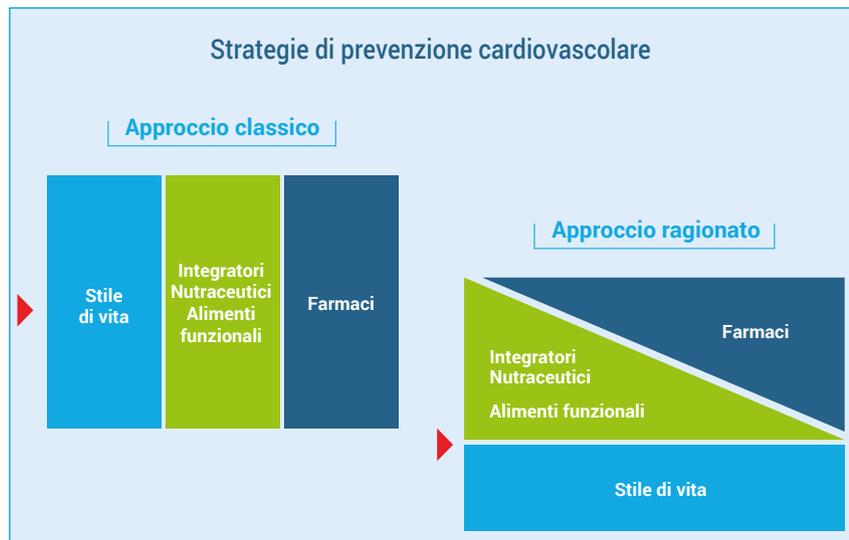


OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

FIGURA 1.

Strategie di prevenzione CV (da Nutraceutici, integratori e alimenti funzionali nel controllo della colesterolemia. Una guida per il medico. Position Paper Intersocietario. Andrea Poli, Carlo M. Barbagallo, Arrigo F.G. Cicero, Alberto Corsini, Enzo Manzato, Bruno Trimarco, Franco Bernini, Francesco Visioli, Alfio Bianchi, Giuseppe Canzone, Claudio Crescini, Saula de Kreutzenberg, Nicola Ferrara, Marco Gambacciani, Andrea Ghiselli, Carla Lubrano, Giuseppe Marelli, Walter Marrocco, Vincenzo Montemurro, Damiano Parretti, Roberto Pedretti, Francesco Perticone, Roberto Stella e Franca Marangoni, Nutrition Foundation of Italy (NFI), 2018) ².



ci quanto l'inzuppare o meno un biscotto, che per aspetti più complessi, come organizzarsi per fare attività fisica. L'esempio del biscotto è relativo alla masticazione, rilevante nella genesi della sensazione di sazietà e dunque nella regolazione dell'omeostasi energetica ⁶, a sua volta in grado di influenzare la colesterolemia. Un alimento croccante da masticare come un biscotto può diventare morbido o inconsistente se

inzuppato, per questo motivo è suggeribile evitare o limitare l'inzuppo in modo che il biscotto venga masticato. Si cita l'esempio del biscotto in quanto emblematico: anche una modifica così apparentemente semplice dello stile di vita può risultare difficile da mantenere nel medio lungo tempo quando la persona ha consolidato un'abitudine. È normale incontrare difficoltà nei cambiamenti dello stile di vita, informare il paziente

sulla ragione del suggerimento aumenta la motivazione al cambiamento, per questo è necessario un po' di tempo dedicato alla spiegazione delle ragioni alla base dei suggerimenti, eventualmente con materiali dedicati di supporto. Se la *compliance* ai cambiamenti dello stile di vita è bassa, non dimentichiamo che anche l'aderenza alla terapia farmacologica è un problema evidenziato proprio da SIMG attraverso il sistema Health Search: solo il 61% dei pazienti analizzati in una specifica coorte risultava essere aderente alla terapia ipolipemizzante dopo 3 mesi, tale quota scendeva al 55,1% dopo 6 mesi ⁷. Questo dato ricorda la difficoltà della motivazione alla terapia, ma non ha mai fatto dubitare in merito all'efficacia della terapia farmacologica; al pari non ha senso dubitare dell'efficacia potenziale dei cambiamenti dello stile di vita sulla colesterolemia: il problema è solamente relativo alla *compliance*. Smettere di prescrivere e motivare il paziente a tali cambiamenti non ha senso perché essi sono utili qualsiasi sia il livello di rischio CV del paziente dislipidico e sarebbe come smettere di prescrivere un farmaco a un paziente che ne ha bisogno. Essendo la base dell'intervento terapeutico nei pazienti dislipidici, anche il paziente a medio o alto rischio CV va motivato ad abbinare alla terapia farmacologica gli elementi riassunti in Tabella II, in modo da ottenere una sinergia tra farmacoterapia e cambiamenti terapeutici dello stile di vita.

Ruolo di specifici nutrienti nel controllo della colesterolemia: gli steroli vegetali

L'assunzione di una dieta ricca di steroli vegetali, anche attraverso specifici alimenti funzionali, si è dimostrata particolarmente efficace nel controllare la colesterolemia con riduzioni percentuali pubblicate in diversi studi clinici che vanno dal 6 ⁸ fino a un massimo del 20% ⁹. Gli steroli vegetali agiscono sia legandosi al colesterolo nell'intestino e aumentandone l'escrezione con le feci, sia attraverso un'aumentata espressione epatica dei recettori per le LDL che ne aumentano l'*uptake* epatico, riducendone la concentrazione plasmatica ¹⁰. I fitosteroli introdotti con gli alimenti

TABELLA I.

Riduzione stimata e cumulativa del colesterolo LDL raggiungibile attraverso modifiche dietetiche (da ATP III Final Report, mod.) ⁴.

Componente dietetica	Obiettivo dietetico	Riduzione stimata di LDL
Grassi saturi	< 7% delle calorie	8-10%
Colesterolo dietetico	< 200 mg/die	3-5%
Riduzione del peso	Perdita di 5 kg	5-8 %
Ulteriori opzioni per la riduzione LDL		
Fibre viscosi (ex beta-glucani, pectine)	5-10 g/die	3-5%
Steroli/stanoli vegetali	2 g/die	6-15%
Stima cumulativa		20-30%

TABELLA II.

Riassunto degli interventi nutrizionali proposti e possibili suggerimenti ambulatoriali.

Intervento nutrizionale	Possibili suggerimenti pratici
Assunzione di 1,5-2,5 g/die di steroli vegetali	<ul style="list-style-type: none"> • Nel mondo sono disponibili diverse tipologie di alimenti arricchiti con steroli, in Italia sono a oggi disponibili lattini fermentati in bottigliette monodose da bere. Per una piena efficacia si ricorda di berli durante o subito dopo i pasti. L'uso di matrici alimentari diverse non influenza in modo significativo l'effetto sul colesterolo • È possibile incrementare l'assunzione di steroli attraverso il consumo di alimenti quali, ad esempio: legumi, frutta secca e semi, olio di mais, cereali integrali (frumento ma anche orzo, farro, segale) e in svariate tipologie di frutta e verdura • L'assunzione regolare di fitosteroli può indurre una riduzione dell'assorbimento di alcuni carotenoidi; quindi non scendere al di sotto delle 5 porzioni tra frutta e verdura al giorno, variandone la qualità ricordandoci che anche i differenti colori dei vegetali segnalano la presenza di una pluralità di nutrienti utili
Riduzione dei grassi saturi (< 7% dell'energia)	<ul style="list-style-type: none"> • Ridurre (non per forza eliminare) il consumo di burro, panna, formaggi (nei freschi controllare la quantità di saturi) e salumi grassi • Attenersi ai limiti suggeriti dalle linee guida per il consumo di carne (2 volte bianca e una rossa la settimana), preferendo tagli magri • Ridurre il consumo di alimenti contenenti grassi tropicali ricchi di saturi, quali palma, cocco, burro di karitè, a loro volta contenuti in alimenti quali ad esempio snack al cioccolato, gelati industriali, croissant • Preferire latte o yogurt parzialmente scremati, la totale scrematura non è necessaria
Sostituzione dell'assunzione di grassi saturi con poli-insaturi e mono-insaturi	<ul style="list-style-type: none"> • Per condire utilizzare olio extra vergine di oliva (mono-insaturi) alternato o miscelato con oli ricchi di poli-insaturi quali mais, girasole, soia, riso • È possibile utilizzare, anche come snack 2-3 volte per settimana, una porzione di frutta secca quali noci, nocciole mandorle; anacardi, le noci di macadamia e, in particolare, le noci del Brasile contengono quantità superiori di saturi. Anche semi di lino, girasole, zucca possono essere usati nelle insalate, nello yogurt o per fare "panature", ma non eccedere in quanto densamente energetici
Riduzione del peso corporeo	<ul style="list-style-type: none"> • Obiettivo delle linee guida ESC/EAS è: BMI minore di 25 e circonferenza della vita minore di 80 cm nelle donne e 94 negli uomini • Anche modesti cali di peso (5-10%) si sono mostrati in grado di ridurre la dislipidemia e ridurre il rischio CV • L'attività fisica è utile all'omeostasi energetica, l'obiettivo suggerito delle linee guida ESC/EAS è 3,5-7 ore di attività fisica di moderata intensità la settimana, pari a 30-60 minuti quotidiani. L'obiettivo minimo può essere raggiunto anche concentrando in 3-4 sessioni settimanali l'attività fisica. L'attività fisica suggerita è di intensità moderata, e non bassa, a meno che non vi siano specifiche controindicazioni
Aumentare il consumo di fibre e raggiungere almeno i 25 g/die	<ul style="list-style-type: none"> • Usare 5 porzioni tra verdura e frutta al giorno, variarne la tipologia in base anche alla stagionalità assicura una varietà di micronutrienti e di fibre pre-biotiche • Consumare con regolarità i legumi, sia come contorno che come piatto principale, ad esempio come zuppe oppure umidi • Preferire pane, derivati del pane pasta e biscotti integrali; controllare in etichetta la quantità di fibre in modo da scegliere i più ricchi • Usare alimenti contenenti beta-glucani come orzo o avena, oppure alimenti funzionali come biscotti, crackers, pasta o cereali arricchiti di beta-glucani, pectine o glucomannano
Contenere l'assunzione di colesterolo sotto i 300 mg/die (linee guida 2019 ESC/EAS)	<ul style="list-style-type: none"> • Moderare il consumo di carne, senza eliminarla, a 2 porzioni di carne bianca e una porzione di carne rossa a settimana • Ridurre il consumo di panna, burro, formaggi e salumi • Consumare il pesce 2 volte a settimana, il consumo di crostacei dovrebbe essere saltuario

competono, a livello del lume intestinale, con il colesterolo ivi presente, di origine sia alimentare sia biliare, limitandone l'assorbimento. La competizione riguarda soprattutto l'incorporazione del colesterolo

nelle cosiddette micelle miste ed è dose dipendente. L'inibizione è intorno al 5% per apporti quotidiani di 300-400 mg/die e raggiunge il 35-40% per consumi compresi tra i 1.500 e i 2.000 mg/die. L'effetto degli ste-

roli vegetali sul colesterolo è certificato da uno specifico claim EFSA (*European Food Safety Authority*)¹¹; l'assunzione suggerita è tra gli 1,5 e i 2,5 g/die, una dieta bilanciata contiene circa 0,3 g ed è possibile

TABELLA III.

Computo della totalizzazione degli steroli vegetali assunti attraverso una specifica selezione di alimenti particolarmente ricchi e presenti nella dieta mediterranea.

	Porzione (g)	Steroli (mg)
Fette integrali	30	18
Pasta integrale	100	100
Pane integrale	80	69
Olio mais	20	181
Olio oliva	20	60
Frutta secca e semi	20	40
Verdura	300	120
Frutta	200	40
	Totale	628 mg
Aggiungendo ceci o lenticchie	240	433
	Totale	1.061 mg

estremizzare la dieta fino a raggiungere 1 g/die di steroli vegetali (Tab. III), ma non è ipotizzabile che tale livello sia raggiunto su base quotidiana. In questo caso la quantità efficace è raggiungibile attraverso l'assunzione di alimenti funzionali, l'effetto potrà poi essere ottimizzato attraverso una specifica dieta. La risposta ipocolesterolemizzante al consumo di fitosteroli è caratterizzata da una certa variabilità, dipendendo soprattutto dall'assetto metabolico individuale: in alcuni soggetti l'aumento della colesterolemia può essere prevalentemente dovuto a un efficace meccanismo di assorbimento intestinale del colesterolo (assorbitori), in altri a una aumentata sintesi epatica (sintetizzatori)¹²; considerato il meccanismo di azione l'intervento con steroli vegetali sarà più efficace negli "assorbitori"¹³. Alcuni studi osservazionali suggeriscono che i soggetti in cui l'assorbimento del colesterolo contribuisce in maniera proporzionalmente maggiore ai valori della colesterolemia (tipica dei cosiddetti "assorbitori") hanno un rischio CV maggiore rispetto alla condizione opposta (i cosiddetti "sintetizzatori"). Ciò lascia supporre che l'inibizione di questa via assorbitiva possa fornire un'efficacia protettiva sul rischio CV maggiore. Gli steroli non modificano in modo significativo

il colesterolo HDL e la trigliceridemia si riduce minimamente, anche se l'effetto sembra maggiore nelle persone con trigliceridemia elevata (> 150 mg/dL), nelle quali il calo potrebbe raggiungere e superare il 20%: un effetto probabilmente attribuibile alla limitazione dell'assorbimento dei grassi alimentari, che pure utilizzano in parte come veicolo le micelle miste. Considerando i singoli nutrienti su cui è possibile intervenire attraverso la dieta, gli steroli vegetali sono il nutriente che ha dimostrato la maggiore efficacia nella riduzione della colesterolemia LDL (Tab. I).

I lipidi

La riduzione dei grassi saturi al di sotto del 7% dell'energia totale della dieta è uno dei principali e maggiormente condivisi aspetti dell'intervento¹⁴; l'efficacia maggiore si osserva quando essi vengono sostituiti con lipidi mono- e poli-insaturi, in particolare l'acido linoleico, la cui funzione sul controllo del colesterolo è documentata da uno specifico claim EFSA¹⁵. Vi è dunque un'attenzione al miglioramento qualitativo piuttosto che a una riduzione quantitativa dei lipidi: questo si osserva sia nel contesto dei fabbisogni per la popolazione, considerato il limi-

te aumentato fino al 35% dell'energia totale suggerito dagli ultimi LARN 2014 (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana), sia considerando la specifica posizione EFSA nel merito del controllo della colesterolemia in cui viene suggerita la sostituzione di saturi con mono- e poli-insaturi¹⁶. Vi è un ulteriore claim EFSA relativo all'olio, e in particolare all'olio di oliva e all'idrossi-tirosolo contenuto: viene documentata la capacità di tali polifenoli di ridurre l'ossidazione delle LDL¹⁷, importante al fine di limitare la progressione della placca aterosclerotica attraverso, tra le altre, l'azione diretta sulle *foam-cells*. Per quanto riguarda i poli-insaturi della serie omega-3, essi hanno un ruolo utile sulla riduzione dei trigliceridi, risultano neutri sulla colesterolemia e mostrano un effetto complessivamente utile alla riduzione del rischio CV. Il contenimento dell'assunzione dei grassi trans è certamente importante, tuttavia la tecnologia alimentare odierna ne ha ridotto significativamente la presenza; medesimo fenomeno positivo di riduzione si è osservato nei grassi saturi in prodotti da forno, questo in seguito alla pubblicazione dell'opinione scientifica EFSA sul monocloropropandiole¹⁸ a cui è seguita una significativa riduzione dell'utilizzo di olio di palma tra gli ingredienti.

Calo di peso e omeostasi energetica

È da sottolineare che nessuno degli interventi elencati potrà essere pienamente efficace nel caso in cui il paziente sia in sovrappeso od obeso, se non accompagnato dalla riduzione del peso corporeo. Particolare importanza assume il grasso viscerale, in quanto correlato alla dislipidemia e in generale all'aumento del rischio CV. Anche piccoli aumenti rispetto alla normalità hanno un impatto e, per tale ragione, i *cut-off* relativi alla circonferenza della vita sono particolarmente severi nelle linee guida ESC/EAS 2019 (*European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*) (Tab. II). La riduzione di peso, di BMI (indice di massa corporea) o della circonferenza della vita, è peraltro l'unico dato oggettivo della *compliance* alla dieta

che possiamo misurare velocemente in ambulatorio. Oltre alla dieta l'attività fisica è una delle variabili su cui è possibile intervenire per bilanciare l'omeostasi energetica; l'attività fisica, oltre a essere importante per vari aspetti della nostra salute, migliora il profilo lipidico attraverso l'aumento del colesterolo HDL¹⁹.

Il ruolo delle fibre

Uno dei cardini dell'intervento nutrizionale è relativo alle fibre, è infatti suggeribile incrementarne il consumo fino al raggiungimento dell'obiettivo per la popolazione di 25 g/die come minimo: le fibre hanno, infatti, effetti sia diretti che indiretti sulla colesterolemia. Gli effetti diretti riguardano soprattutto le fibre solubili e viscosi, come i betaglucani²⁰, in grado di legarsi al colesterolo nell'intestino facilitandone l'escrezione fecale; diverse fibre hanno un claim autorizzato EFSA in merito al controllo del colesterolo (beta-glucani, pectine, chitosano, glucomannano). Gli effetti indiretti sono relativi all'azione complessivamente utile alla nostra salute del consumo regolare di almeno 5 porzioni tra verdura e frutta al giorno, dovuti all'azione pre-biotica di vari nutrienti di cui sono ricche e all'utilità sulla regolazione del bilancio energetico attraverso meccanismi come la masticazione, distensione gastrica e rallentamento del tempo di svuotamento gastrico. L'azione prebiotica risulta utile in quanto, nel caso di alterazioni della flora batterica intestinale, l'azione dell'idrolasi dei sali biliari è ridotta e con essa la trasformazione di sali biliari primari in secondari. Questa riduzione comporta un maggior riassorbimento dei sali biliari primari nel circolo entero-epatico che si traduce in maggiore disponibilità di colesterolo a livello epatico²¹. A fine 2019 sull'*American Journal of Clinical Nutrition*²² è stato pubblicato uno studio sull'efficacia del consumo regolare di 2 mele renette al giorno nel ridurre la colesterolemia. Considerando la funzione pre-biotica dimostrata dai polifenoli, di cui le mele renette sono particolarmente ricche, è probabile che anche tale osservazione sia dovuta, oltre alla presenza di pectine, all'interazione tra polifenoli, microbiota, metabolismo dei sali biliari e colesterolo.

Il colesterolo alimentare

Nelle ultime linee guida sulle dislipidemie dell'ESC ed EAS permane il suggerimento di contenere l'assunzione di colesterolo attraverso la dieta²³, suggerimento su cui vi è dibattito ed è infatti stato relativizzato e tolto dalle linee guida americane per una sana alimentazione, mentre permane nelle linee guida italiane pubblicate a fine 2019 dal Centro di Ricerca alimenti e Nutrizione (CREA)²⁴. Il dibattito può essere risolto osservando come in una dieta, bilanciata per quanto riguarda gli altri aspetti nutrizionali condivisi, il colesterolo contenuto risulta comunque essere al di sotto dei 300 mg/die. Non sono stati inseriti in questo articolo gli integratori con riso rosso fermentato, in quanto la monacolina-k in essi contenuta risulta avere una struttura molecolare uguale alla lovastatina, e in questo articolo sono stati trattati aspetti nutrizionali e non farmacologici del controllo della colesterolemia. Secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità²⁵ 1/3 circa della popolazione ha livelli di colesterolemia "border" che potrebbero normalizzarsi se venissero seguiti tutti i cambiamenti dello stile di vita brevemente descritti, il che risulterebbe in una significativa riduzione del rischio CV e in un miglioramento complessivo della salute.

Messaggi chiave

1. La bassa compliance alle modifiche dello stile di vita è una sfida professionale, non un limite terapeutico.
2. In pazienti complianti è possibile ridurre del 20-30% il colesterolo LDL attraverso dieta e alimenti funzionali.
3. In ordine di efficacia gli aspetti chiave dell'intervento nutrizionale riguardano: steroli vegetali, sostituzione grassi saturi con insaturi, perdita di peso, fibre e il colesterolo alimentare.
4. Il microbiota svolge un ruolo importante, e noto da tempo, sul metabolismo dei sali biliari e del colesterolo.

Bibliografia

- 1 Health Search - Istituto di Ricerca Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie. IX Report. Edizione 2016 - versione completa.
- 2 Poli A, Barbagallo CM, Cicero AFG, et al. Nutraceutici, integratori e alimenti funzionali nel controllo della colesterolemia. Una guida per il medico. Position Paper Intersocietario. Nutrition Foundation of Italy 2018.
- 3 U.S. Department of Health And Human Services, National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute Your Guide to Lowering Cholesterol With Therapeutic Lifestyle Changes (TLC). NIH Publication No. 06-5235, 2005.
- 4 V. Adopting Healthful Lifestyle Habits to Lower LDL Cholesterol and Reduce CHD Risk. *Circulation* 2002;106:3253-80. <https://doi.org/10.1161/circ.106.25.3253>
- 5 Rees K, Dyakova M, Wilson N, et al. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(12):CD002128.
- 6 Hollis H. The effect of mastication on food intake, satiety and body weight. *Physiol Behav* 2018;193(Part B):242-5.
- 7 Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, et al. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: a real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis* 2017;263:36-41.
- 8 Trautwein EA, Vermeer MA, Hiemstra H, et al. LDL-Cholesterol Lowering of Plant Sterols and Stanols - Which Factors Influence Their Efficacy? *Nutrients* 2018;10(9). pii: E1262.
- 9 Managing Your Cholesterol. Harvard Health Publishing 2019, p. 39.
- 10 Plat J, Mensink RP. Effects of plant stanol esters on LDL receptor protein expression and on LDL receptor and HMG-CoA reductase mRNA expression in mononuclear blood cells of healthy men and women. *FASEB J* 2002;16:258-60.
- 11 Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to plant sterols and plant stanols and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 549, 550, 567, 713, 1234, 1235, 1466, 1634, 1984, 2909, 3140), and maintenance of normal prostate size and normal urination (ID 714, 1467, 1635) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2010;8:1813.
- 12 Radermecker RP, Scheen AJ. Distinction between good synthesizer and good absorber patients to optimize cholesterol-lowering therapy. *Rev Med Suisse* 2006;2:1910-5.
- 13 Poli A, Martini D, Marangoni F, et al.

- Controllo della colesterolemia: i presupposti ed il ruolo dell' intervento di correzione dietetica.* Giornale Italiano Arteriosclerosi 2011;(14):43-55.
- ¹⁴ Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27:1060-80.
- ¹⁵ Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to linoleic acid and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 489) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2009;7:1276.
- ¹⁶ Regolamento (UE) N. 432/2012 della Commissione 16 maggio 2012. Regolamento relativo alla compilazione di un elenco di indicazioni sulla salute consentite sui prodotti alimentari, diverse da quelle facenti riferimento alla riduzione dei rischi di malattia e allo sviluppo e alla salute dei bambini.
- ¹⁷ Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to polyphenols in olive and protection of LDL particles from oxidative damage (ID 1333, 1638, 1639, 1696, 2865). *EFSA Journal* 2011;9:2033.
- ¹⁸ Risks for human health related to the presence of 3- and 2-monochloropropanediol (MCPD), and their fatty acid esters, and glycidyl fatty acid esters in food. *EFSA Journal* 2016;14:4426.
- ¹⁹ Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483-92.
- ²⁰ Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to oat beta glucan and lowering blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2010;8:1885.
- ²¹ Kriaa A, Bourgin M, Potiron A, et al. Microbial impact on cholesterol and bile acid metabolism: current status and future prospects. *J Lipid Res* 2019;60:323-32.
- ²² Koutsos A, Riccadonna S, Ulaszewska MM, et al. Two apples a day lower serum cholesterol and improve cardiometabolic biomarkers in mildly hypercholesterolemic adults: a randomized, controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2019 Dec 16. pii: nqz282.
- ²³ Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group.. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
- ²⁴ Centro di Ricerca alimenti e Nutrizione (CREA). Linee guida per una sana alimentazione. Revisione 2018 - Dicembre 2019.
- ²⁵ Ipercolesterolemia in Italia. Aspetti epidemiologici. Epicentro, Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica a cura dell'Istituto Superiore di Sanità. Accesso Gennaio 2020.

Trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa

Paolo Verdecchia¹, Adolfo Aita², Ketty Savino³, Fabio Angeli⁴

¹ Fondazione Umbra Cuore e Ipertensione-ONLUS e Struttura Complessa di Cardiologia, Ospedale "S. Maria della Misericordia", Perugia;

² Medico di Medicina Generale, USL Umbria 1, Distretto Assisano-Valfabbrica (PG); ³ Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare,

Ospedale "S. Maria della Misericordia" e Università degli Studi di Perugia; ⁴ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria, Varese e Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS di Tradate (VA)

L'ipertensione arteriosa (IA), il più importante fattore di rischio per complicanze cardiache, cerebrovascolari e per mortalità prematura, è progredita dalla posizione numero 4 nell'anno 1990, alla posizione numero 1 nell'anno 2010, nella "non inviolabile" classifica per fattori di rischio globali per mortalità¹.

Esistono nel mondo più di un miliardo di pazienti ipertesi, di cui 150 milioni residenti in Europa¹. La prevalenza dell'IA è tra il 20 e il 50% tra i soggetti adulti¹. Nonostante l'elevatissimo numero di studi clinici e sperimentali, restano aperti numerosi quesiti relativi alla gestione e al trattamento dei pazienti con IA. Le principali Società scientifiche internazionali e nazionali producono periodicamente linee guida (LG) aggiornate alla letteratura più recente. Nel corso degli ultimi due anni sono state pubblicate due importanti LG in tema di IA: le prime da parte dell'*American College of Cardiology* (ACC) e dell'*American Heart Association* (AHA)², le seconde dall'*European Society of Cardiology* (ESC) e dall'*European Society of Hypertension* (ESH).³

La terapia "non farmacologica"

Tutte le principali LG^{2,3} sottolineano il fatto che la terapia farmacologica dell'IA deve essere associata a misure non farmacologiche, spesso definite come "modificazioni dello stile di vita". La Figura 1 riporta le principali misure "non farmacologiche" indicate dalle LG (riduzione apporto di sale, riduzione sovrappeso, dieta, attività fisica regolare, riduzione apporto alcolico, ecc.). Ciascuna di queste misure può determinare, laddove indicata dalle caratteristiche specifiche del paziente, un discreto calo pressorio^{2,3}. Purtroppo, a differenza dalla terapia farmacologica, non abbiamo ancora a disposizione studi randomizzati di intervento che abbiano valutato l'impatto delle misure non farmacologiche sugli eventi cardiovascolari maggiori.

Quali farmaci antipertensivi preferire?

Le LG Nordamericane hanno proposto 4 classi farmacologiche (raccomandazione di classe I e livello di evidenza A) per l'inizio del trattamento antipertensivo. Si tratta dei

diuretici tiazidici, dei calcio-antagonisti, dei β -bloccanti, degli ACE-inibitori e dei sartani, con il suggerimento di riservare gli ACE-inibitori, i sartani e i β -bloccanti ai soggetti con cardiopatia ischemica cronica stabile². Le LG nordamericane suggeriscono l'inizio del trattamento in combinazione libera o fissa tra due farmaci nei pazienti con pressione arteriosa (PA) più alta di almeno 20/10 mmHg rispetto al target da raggiungere (in pratica, nei pazienti con PA basale > 150/90 mmHg) (raccomandazione di classe I e livello di evidenza C)².

Le LG europee hanno adottato una posizione più innovativa, e certamente giustificata dalla letteratura, rispetto alle precedenti edizioni. Anzitutto, le LG europee confermano la validità della ben note classi di farmaci antipertensivi (Fig. 2) e indicano che queste classi possono essere combinate tra di loro, con l'eccezione degli ACE-inibitori con i sartani³.

La Figura 3 mostra la flow-chart decisionale proposta dalle LG europee. Come si vede, la monoterapia iniziale è indicata solo in pazienti anziani, fragili o con ipertensione lieve (grado I).

In tutti gli altri casi, **le LG europee rac-**

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Verdecchia P, Aita A, Savino K, et al. Trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa. Rivista SIMG 2020;27(1):42-49.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

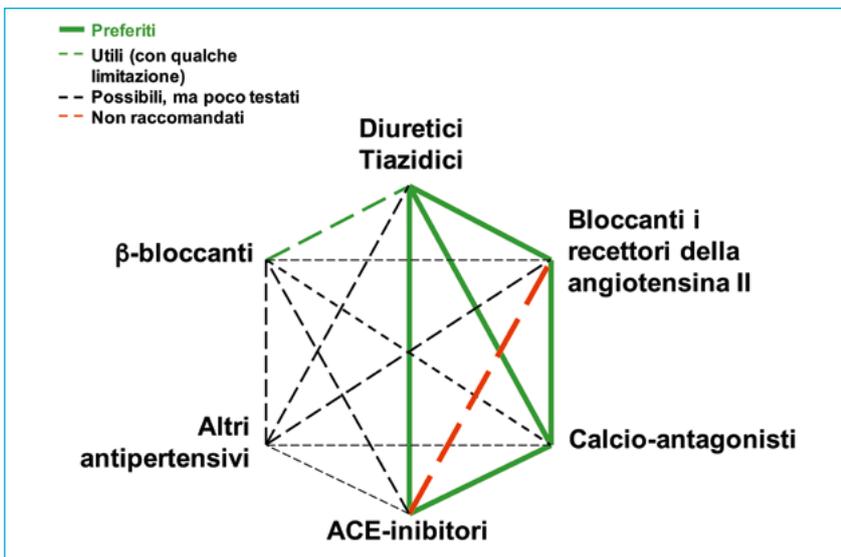
FIGURA 1.

Misure di "stile di vita" nel trattamento dell'IA^{2,3}.

Modificazione	Raccomandazione	Riduzione pressione sistolica (mmHg)
Riduzione peso corporeo	Mantenere indice di massa corporea a 20-25 kg/m ² e circonferenza addome < 94 cm (maschi) e < 80 cm (femmine)	5-20 mmHg (calo di 10 kg)
Dieta DASH	Dieta ricca di frutta e vegetali e povera di grassi	8-14 mmHg
Riduzione apporto di sale	Ridurre l'apporto di sale a meno di 5 g al giorno	2-8 mmHg
Attività fisica	Camminare o correre per almeno 30 minuti al giorno nella maggior parte dei giorni	4-9 mmHg
Moderare il consumo di alcool	Non più di 2 bicchieri di vino al giorno (maschi) o di 1 bicchiere di vino al giorno (femmine)	2-4 mmHg

FIGURA 2.

Farmaci antipertensivi da preferire e loro combinazioni. Raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia e della Società Europea dell'ipertensione Arteriosa³.



ridotta sono consigliati i β-bloccanti e sono controindicati verapamil e diltiazem.

Terapie di combinazione

L'opportunità di un approccio iniziale all'IA con una terapia farmacologica composta da due principi attivi è supportata da vantaggi importanti ben codificati in letteratura (Tab. I) ed evidenziati dalle ultime LG ESC/ESH (*European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension*). La maggior aderenza del paziente al trattamento è uno dei tanti parametri da tenere in considerazione. Peraltro, l'ipertensione è molto spesso associata ad altre condizioni e patologie

TABELLA I.

Vantaggi della terapia farmacologica di associazione, come sottolineato dalle LG ESC/ESH³.

Maggiore riduzione pressoria anche rispetto alla monoterapia a dosi più elevate
Ridotta eterogeneità in termini di risposta pressoria alla terapia iniziale
Relazione dose-risposta più "ripida" con l'incremento della dose
Nessun aumento significativo degli episodi ipotensivi anche in pazienti con ipertensione di Grado I
Migliore aderenza al trattamento.
Riduzione dell'inerzia terapeutica
Riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (ipertensione di Grado I, HOPE-3)

comandano di iniziare il trattamento, anche in prima battuta, con un'associazione fissa tra un ACE-inibitore (o un sartano) e un calcio-antagonista (o un diuretico).³

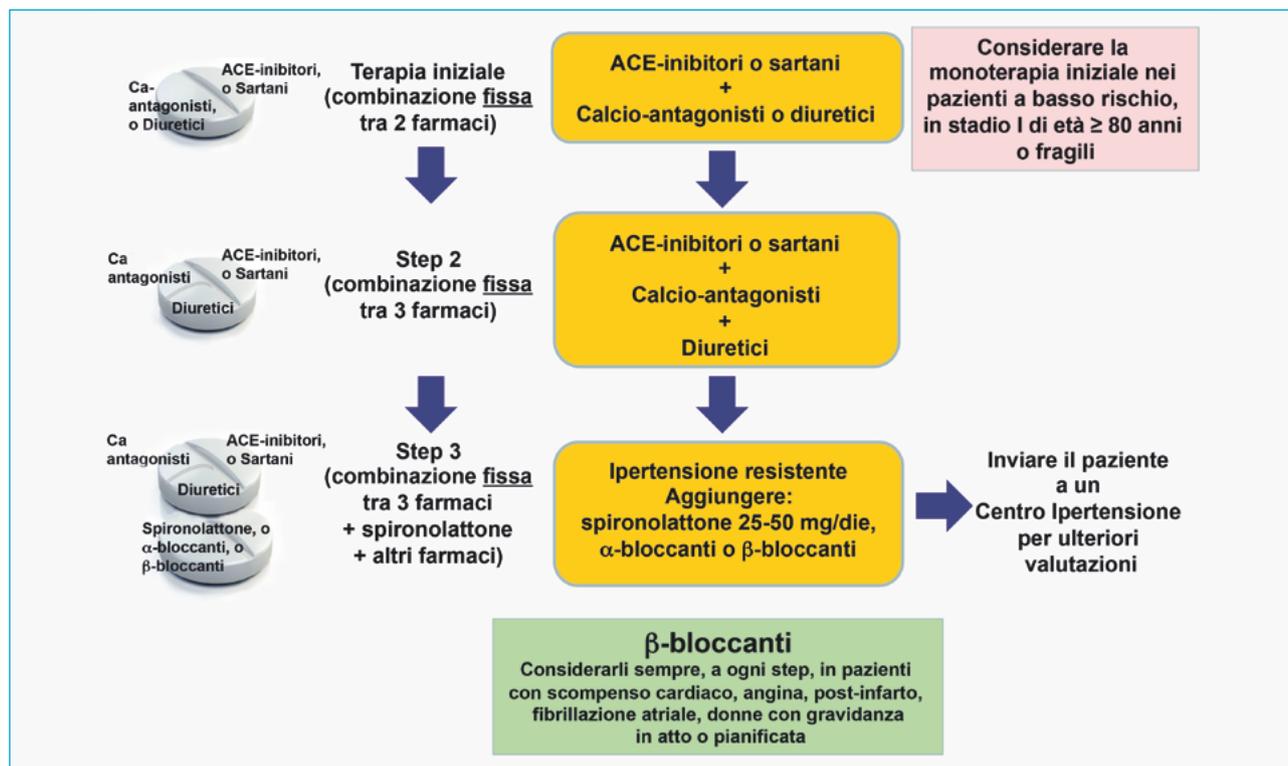
Nei pazienti che non raggiungono il target pressorio, le LG europee consigliano la combinazione fissa a tre farmaci tra ACE-inibitore (o sartano), calcio-antagonista e diuretico. Nei casi, poi, di ipertensione resistente, viene raccomandata l'aggiunta di spironolattone, α-bloccante e/o β-bloccante³. Va notato che le LG europee fanno molto

bene a sottolineare l'impiego dei farmaci antialdosteronici nei pazienti con ipertensione resistente, che in oltre un caso su cinque è associata a un certo grado di iperaldosteronismo⁴.

Naturalmente, queste combinazioni andranno adattate alle eventuali comorbilità, con orientamento su β-bloccanti, ACE-inibitori o sartani in caso di cardiopatia ischemica, su ACE-inibitori, sartani e diuretici dell'ansa in caso di insufficienza renale, e su ACE-inibitori e sartani in caso di diabete. Nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione

FIGURA 3.

Flow-chart decisionale sulla terapia farmacologica dell'IA. Raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia e della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa ³.



concomitanti quali, ad esempio, l'età avanzata, il diabete mellito, l'abitudine al fumo di sigaretta, l'ipertrofia ventricolare sinistra e l'ipercolesterolemia. Si stima che qualsiasi monoterapia sia in grado di ottenere una riduzione del valore sistolico al di sotto dei 140 mmHg soltanto nel 20-25% dei pazienti trattati. Una percentuale ancora più bassa di pazienti raggiungerebbe una riduzione pressoria al di sotto dei 130/80 mmHg ⁵.

Quali combinazioni?

Tra le combinazioni fisse tra farmaci antiipertensivi, un dubbio importante nella pratica clinica riguarda l'impiego del diuretico in prima battuta oppure da riservare ai pazienti nei quali le combinazioni prive di diuretico non abbiano raggiunto il *target* pressorio desiderato. Una prima considerazione da fare è che, a differenza di quanto si riteneva in passato, **i farmaci diuretici non hanno dimostrato alcuna superiorità rispetto alle altre classi far-**

macologiche nella prevenzione dell'infarto miocardico e dell'ictus cerebrale ⁵. Una seconda considerazione riguarda **il diabete di nuova insorgenza, possibile complicanza della terapia diuretica**, soprattutto nei pazienti proni allo sviluppo di diabete o con ipopotassiemia indotta dal diuretico. Esistono solide dimostrazioni che il diabete di nuova insorgenza, potenzialmente indotto dalla terapia diuretica, si associa a un deciso incremento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori ⁷. Uno studio randomizzato in doppio cieco, che ha messo a confronto un ACE-inibitore in associazione fissa con un diuretico con lo stesso ACE-inibitore in associazione fissa con un calcio-antagonista diidropiridinico, ha dimostrato una riduzione significativa, nell'ordine del 20%, degli eventi cardiovascolari maggiori nel gruppo randomizzato all'associazione fissa ACE-inibitore più un calcio-antagonista ⁸.

Ottimizzazione delle combinazioni tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti

D'altra parte, anche la scelta della combinazione fissa tra ACE-inibitore e calcio-antagonista deve tenere conto di **esigenze clinicamente importanti legate, in primo luogo, alla tollerabilità e alla durata d'azione**. L'amlopidina, pur assicurando una discreta efficacia antiipertensiva, si associa a edema periferico, spesso insopportabile, in una notevole percentuale di pazienti. **L'effetto edemigeno dell'amlopidina non sembra imputabile a un effetto "di classe", quanto piuttosto a un effetto molecola-specifico, poiché significativamente inferiore con altri farmaci calcio-antagonisti diidropiridinici, come la lercanidipina**, anche a parità di effetto antiipertensivo ^{9,10}. Altri studi controllati e in doppio cieco hanno confermato l'efficacia e la tollerabilità della lercanidipina in associazione con un ACE-inibitore, l'enalapril ¹¹.

Un'altra esigenza importante delle combinazioni fisse tra farmaci antipertensivi riguarda la **durata del loro effetto ipotensivante nelle 24 ore**. La Figura 4 mostra i risultati di uno studio randomizzato e in doppio cieco, di confronto tra enalapril, lercanidipina e la loro combinazione ¹². Come si vede, la combinazione tra enalapril e lercanidipina ha ridotto in misura importante non solo i livelli di PA clinica, ma anche quelli di PA ambulatoriale nelle 24 ore, in misura superiore rispetto all'enalapril o alla lercanidipina somministrate in monoterapia. Inoltre, l'effetto antipertensivo della lercanidipina si è dimostrato essere persistente e dose-dipendente, con effetti sia in termini di danno d'organo che di microcircolo ¹³.

Questi dati configurano l'opportunità di impiego dell'associazione tra la lercanidipina e l'enalapril in un'ampia e varie-

gata popolazione di pazienti in cui ci si ponga l'obiettivo, certamente ambizioso sul piano clinico, di ottenere non solo il raggiungimento dei target pressori, ma anche la prevenzione e/o regressione del danno d'organo.

Focus sulla lercanidipina

Caratteristiche generali

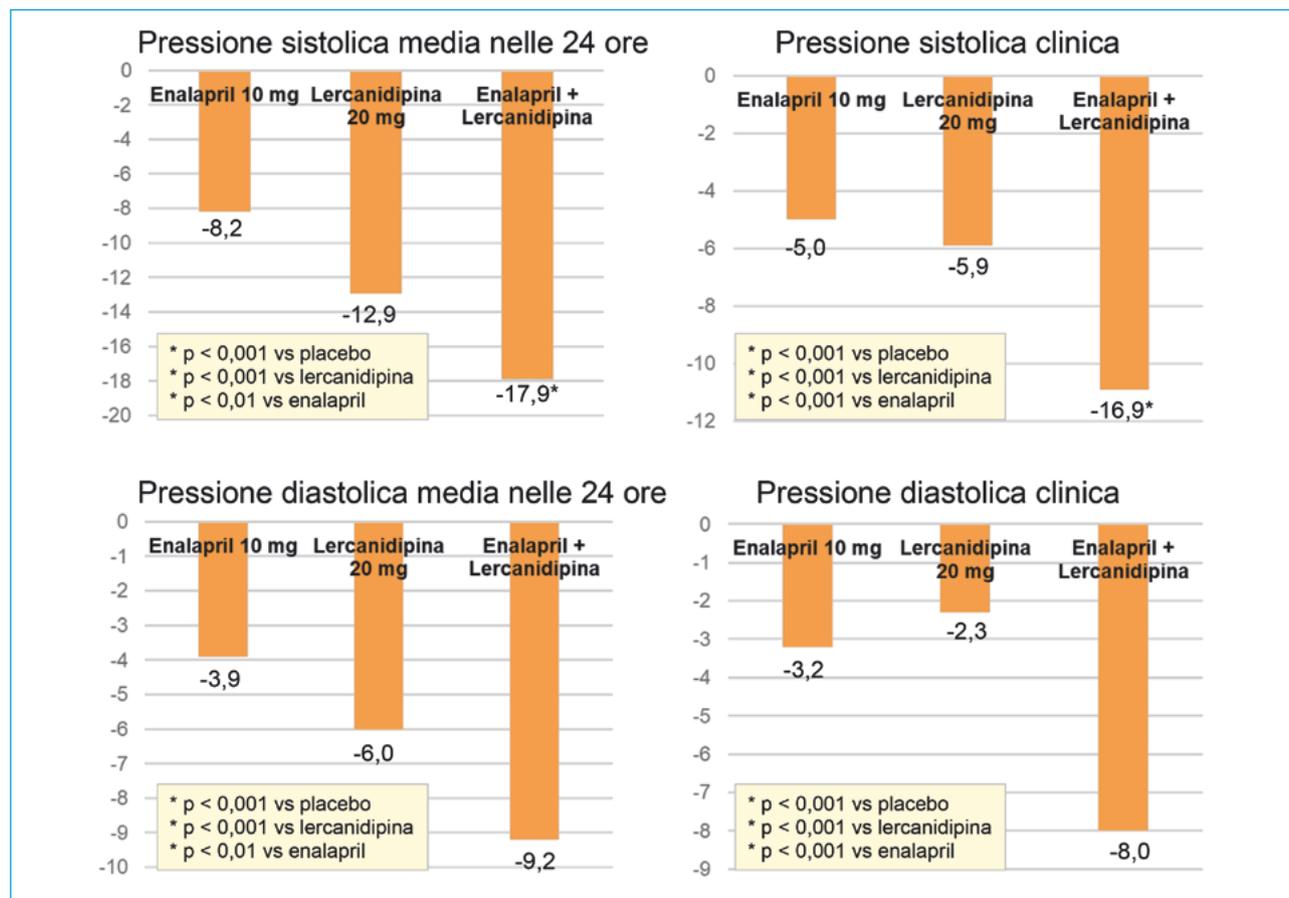
La lercanidipina è un farmaco calcio-antagonista diidropiridinico di terza generazione ¹⁴, dotato di **tre caratteristiche farmacologiche specifiche e peculiari: elevata selettività vascolare, inizio di azione graduale, lunga durata di azione** ⁹. Studi farmacologici comparativi tra diversi farmaci calcio-antagonisti diidropiridinici hanno dimostrato che, in termini di affinità per i recettori del Ca⁺⁺ di

tipo L (quelli situati sulla parete dei vasi arteriolari), viene al primo posto la lercanidipina, seguita dalla nifedipina e quindi dall'amlodipina ⁹. L'elevata affinità della lercanidipina per la parete dei vasi, dovuta anche all'elevata lipofilicità della molecola che spiega la facile penetrazione e la persistenza del farmaco all'interno dello strato fosfolipidico della membrana cellulare, spiega la persistenza dell'effetto farmacologico, nel nostro caso quello antipertensivo, anche dopo la riduzione dei livelli plasmatici del farmaco ^{9,14}.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento intestinale della lercanidipina è rapido: il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto nell'arco di 1,5-3 ore e l'eliminazione segue un andamento bifasico, con un'emivita complessiva di 8-10,5 ore ¹⁵. Tuttavia, per le ragioni sopra esposte (selettività

FIGURA 4.

Associazione fissa tra enalapril e lercanidipina. Studio randomizzato di confronto con enalapril e lercanidipina in monoterapia.



e persistenza dell'azione a livello della parete arteriolare), la durata dell'effetto antipertensivo del farmaco eccede l'emivita plasmatica.

Esiste una vastissima letteratura scientifica sulla lercanidipina. Grassi et al. hanno identificato, utilizzando la parola chiave "lercanidipina", ben 251 lavori scientifici su questa molecola, comparsi negli ultimi anni¹⁵. In particolare, una sintesi dei principali lavori di confronto tra la lercanidipina e gli altri calcio-antagonisti diidropiridinici è riportata in Tabella II.

Effetto antipertensivo

La Tabella II riporta i risultati dei principali lavori di confronto tra la lercanidipina e gli altri calcio-antagonisti diidropiridinici. Nel complesso, questi e altri studi hanno dimostrato un **effetto antipertensivo persistente nelle 24 ore** e associato a una riduzione della variabilità pressoria e dell'incremento pressorio nelle prime ore della mattina¹⁵.

Effetti antiossidanti e antinfiammatori

È stato dimostrato che in pazienti ipertesi la lercanidipina aumenta la biodisponibilità di ossido di azoto (NO) a livello endoteliale, con conseguente effetto vasodilatatore NO-dipendente, che si somma a quello ottenuto dall'inibizione dei recettori del Ca⁺⁺ di tipo L¹⁶. Si tratta di un importante effetto di questa molecola, che porta a una riduzione dello stress ossidativo e infiammatorio di parete, con conseguente inibizione della proliferazione neointimale e delle cellule muscolari lisce¹⁷. Ne deriva, in sostanza, un **effetto inibitore sulla crescita della placca aterosclerotica**, oltre che di stimolo alla sua regressione¹⁵.

Modificazione della struttura dei vasi

Studi controllati hanno dimostrato che la lercanidipina è in grado di indurre regressioni delle modificazioni vascolari microstrutturali a livello retinico, evidenziate dalla progressiva riduzione del rapporto tra spessore della parete e lume del vaso^{18,19}. È verosimile che tali effetti siano in larga parte ascrivibili all'azione antiossidante e antinfiammatoria sopra descritta¹⁵.

Effetti sul sistema nervoso simpatico

Studi eseguiti con monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di noradrenalina, ovvero con determinazione della microneurografia, hanno dimostrato che **la lercanidipina non induce, a differenza della nifedipina e della felodipina, uno stato di iperattivazione del sistema nervoso simpatico**¹⁵. Il dato è di estremo interesse in considerazione dei potenziali effetti avversi dell'iperattivazione del sistema nervoso simpatico nel lungo termine¹⁵.

Protezione renale

Un ulteriore beneficio emerso negli studi clinici sulla lercanidipina riguarda la protezione renale (nefroprotezione). È noto che gli ACE-inibitori, come l'enalapril, prevengono l'ipertensione intraglomerulare e l'iperfiltrazione attraverso un meccanismo di vasodilatazione dell'arteriola efferente, indotto dalla ridotta sintesi di angiotensina II. Per quanto riguarda la lercanidipina, si è visto che, a seguito del suo effetto vasodilatatore altamente selettivo sui recettori del calcio di tipo T, situati molto abbondantemente a livello dell'arteriola glomerulare efferente, **contribuisce a facilitare lo "svuotamento" del glomerulo, prevenendo quindi ipertensione glomerulare, iperfiltrazione e proteinuria**⁶. In effetti, è stato dimostrato che in pazienti diabetici con microalbuminuria, la lercanidipina ha ridotto l'escrezione urinaria di albumina, effetto secondario all'ipertensione glomerulare, in misura analoga a quella di un ACE-inibitore²⁰.

In linea con questi riscontri sono i risultati dello studio ZAFRA (*ZAndip en Función Renal Alterada*)²¹ che ha documentato un'elevata efficacia antipertensiva e un buon profilo di tollerabilità della lercanidipina in pazienti con insufficienza renale cronica, oltre alla riduzione della colesterolemia²¹. Quest'ultima, insieme alla riduzione della trigliceridemia, è stata confermata da uno studio successivo²², che ha ulteriormente evidenziato il notevole effetto anti-proteinurico della lercanidipina in pazienti trattati precedentemente con ACE-inibitori o inibitori dell'angiotensina II (riduzione della proteinuria del 23, 37 e 33% rispettivamente dopo 1, 3 e 6 mesi di trattamento con lercanidipina 20 mg/die)²².

Tollerabilità

Il profilo di sicurezza è un elemento fondamentale nella scelta di un farmaco antipertensivo, soprattutto in alcune popolazioni particolari di pazienti. Negli studi clinici, controllati e non controllati^{11,23}, la lercanidipina è risultata generalmente ben tollerata. Non si sono manifestate alterazioni significative della frequenza cardiaca, la frequenza di eventi avversi è risultata compresa tra l'11,5 e l'11,8% e l'interruzione del trattamento si è verificata nell'1-2% dei pazienti. A parità di efficacia con l'amlodipina, la lercanidipina ha mostrato una più bassa incidenza di edemi perimalleolari²³. Un dato interessante riguarda l'associazione lercanidipina-enalapril 20/20 mg, che, in uno studio randomizzato condotto in 100 centri di 7 paesi europei su oltre 1.000 pazienti ipertesi, ha consentito di ridurre l'incidenza degli effetti indesiderati rispetto a quella dei singoli componenti (Fig. 5).¹¹

Particolari tipologie di pazienti

Alcuni importanti studi sono stati eseguiti specificamente nel **paziente iperteso anziano** (COHORT, *ELderly and Lercanidipine trial* e AGATE). Lo studio COHORT ha dimostrato una riduzione pressoria (-29,6/-14,5 mmHg) e un indice di responder più basso e dopo suo incremento) sovrapponibile tra la lercanidipina e i due calcio-antagonisti di confronto (amlodipina e lacidipina). Lo studio *ELderly and Lercanidipine* ha evidenziato un'efficacia maggiore della lercanidipina e della nifedipina GITS sui valori diastolici rispetto alla lacidipina. Lo studio AGATE ha documentato che l'efficacia della lercanidipina non mostra differenze significative nei soggetti d'età < 65 anni.

In pazienti con **ipertensione sistolica isolata**, la lercanidipina si è associata a un tasso significativamente più elevato di "responder" dopo 8 settimane di trattamento rispetto alla lacidipina (65 vs 50%, p = 0,04).²⁴

Sono stati valutati anche gli effetti della lercanidipina su declino cognitivo e demenza, importanti implicazioni indesiderate a lungo termine dell'IA. Uno studio longitudinale ha reclutato 467 pazienti

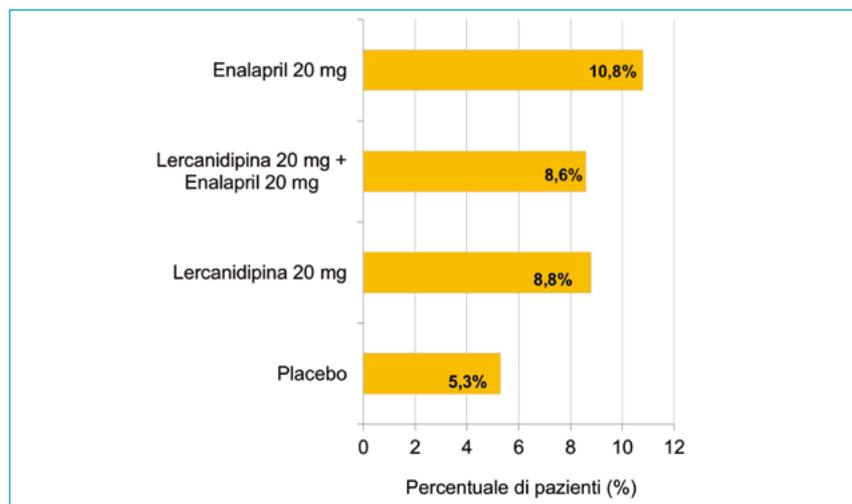
TABELLA II.

Principali studi controllati di confronto tra la lercanidipina e altri calcio-antagonisti diidropiridinici.

Referenza Bibliografica	N.	Disegno	Farmaci e dosaggio	Durata trattamento	Risultati principali
De Giorgio et al., 1999	20	Controllato, doppia cecità	Lercanidipina 20 mg Amlodipina 10 mg	4 settimane	Lercanidipina simile all'amlodipina in termini di riduzione della PA ambulatoriale nelle 24 ore
Macchiarulo et al., 2001	110	Randomizzato	Lercanidipina 10 mg Felodipina ER 10 mg Amlodipina 10 mg Nifedipina 40-60 mg Verapamil 240 mg	4 mesi	Riduzione pressoria (in percentuale): • nifedipina > lercanidipina > amlodipina > verapamil > felodipina
Romito et al., 2002 LEAD Study	250	Randomizzato	Lercanidipina 10-20 mg Felodipina 10-20 mg Nifedipina a lento rilascio (GITS) 30-60 mg	8 settimane	Lercanidipina equivalente alla felodipina e alla nifedipina Passaggio al dosaggio più elevato: • lercanidipina 20 mg: 15,7% • felodipina 20 mg: 13% • nifedipina 60 mg: 13,4%
Leonetti et al., 2002 Zanchetti et al., 2003 COHORT Study (pazienti di età > 60 anni)	828	Randomizzato, doppia cecità	Lercanidipina 10-20 mg Amlodipina 5-10 mg Lacidipina 2-4 mg	12 mesi	Tasso di risposta terapeutica: • lercanidipina 10 mg: 52% • amlodipina 5 mg: 56% • lacidipina 2 mg: 47% Passaggio al dosaggio più elevato: • lercanidipina 20 mg: 22% • amlodipina 10 mg: 23% • lacidipina 4 mg: 24% In aggiunta: • lercanidipina: 26% • amlodipina: 21% • lacidipina: 29%
Cherubini et al., 2003 ELLE Study (anziani)	324	Randomizzato, doppia cecità	Lercanidipina 5-10 mg Lacidipina 2-4 mg Nifedipina GITS 30-60 mg	24 settimane	Passaggio al dosaggio più elevato: • lercanidipina: 14% • lacidipina: 19% • nifedipina: 11%
Grassi et al. 2003	28	Randomizzato, doppia cecità	Lercanidipina 10 mg Felodipina 10 mg	3 mesi	Lercanidipina migliore della felodipina sulla riduzione della attivazione simpatica Lercanidipina equivalente alla felodipina sulla riduzione della PA
Millar-Craig et al., 2003	222	Randomizzato, doppia cecità, "double-dummy"	Lercanidipina 10-20 mg Lacidipina 2-4 mg	4-5 mesi	Lercanidipina equivalente alla lacidipina sulla riduzione della PA Passaggio al dosaggio più elevato: • lercanidipina: 61% • lacidipina: 67% Lercanidipina equivalente alla lacidipina sulla riduzione della PA ambulatoriale nelle 24 ore
Lund Johansen et al., 2003	92	Randomizzato	Lercanidipina 10-20 mg Amlodipina 10-20 mg	8 settimane	Lercanidipina 20 mg equivalente all'amlodipina 10 mg sulla riduzione della PA
Casiglia et al., 2004	54	Randomizzato	Lercanidipina 10-20 mg Manidipina 10-20 mg	3 mesi	Lercanidipina equivalente alla manidipina sulla riduzione della PA Passaggio a 20 mg: • lercanidipina: 22% • manidipina: 28% Lercanidipina equivalente alla manidipina sulla riduzione della PA ambulatoriale nelle 24 ore
Barrios et al., 2008 TOLERANCE Study	650	Randomizzato	Lercanidipina 20 mg Amlodipina 10 mg	Almeno 1 mese	Lercanidipina 20 mg equivalente all'amlodipina 10 mg sulla riduzione della PA

FIGURA 5.

Frequenza di effetti indesiderati con enalapril, lercanidipina e loro associazione in uno studio controllato con placebo eseguito in oltre 1.000 pazienti con IA¹¹.



ipertesi ultraquarantenni, trattati per 6 mesi con lercanidipina, con possibilità di aggiunta di altre terapie in caso di mancato raggiungimento del target pressorio. Al termine dello studio il 98% dei soggetti erano ancora in trattamento con lercanidipina. I valori pressori hanno mostrato una riduzione

media da 154/95 mmHg a 135/81 mmHg, con normalizzazione pressoria nel 68% dei pazienti. In questi pazienti la funzione cognitiva ha registrato un miglioramento, in particolare nel sottogruppo dei pazienti che aveva raggiunto un adeguato controllo pressorio²⁵.

Conclusioni

Abbiamo oggi a disposizione numerosi farmaci antipertensivi efficaci e ben tollerati, da soli o combinati in associazioni libere e fisse che, se opportunamente somministrati, sono in grado di ridurre significativamente i livelli di PA. Le recenti LG della Società Europea di Cardiologia raccomandano di utilizzare alcune associazioni fisse come terapia iniziale nella maggior parte dei pazienti ipertesi. In questo contesto, vari studi clinici suggeriscono l'utilità di **iniziare il trattamento con una combinazione fissa tra un ACE-inibitore e un calcio-antagonista diidropiridinico, riservando il diuretico ai pazienti con PA ancora non ben controllata.**

Tali combinazioni debbono ovviamente rispondere al requisito di efficacia costante nelle 24 ore e buona tollerabilità. **La combinazione tra enalapril e lercanidipina ha dimostrato, in numerose ricerche cliniche controllate e in doppio cieco, un effetto antipertensivo statisticamente significativo e clinicamente rilevante al monitoraggio ambulatoriale nelle 24 ore, associato a una buona tollerabilità (minor incidenza di edemi rispetto all'amlodipina) e protezione renale.**

Messaggi chiave

1. La terapia farmacologica dell'IA deve essere sempre iniziata in tutti i pazienti con PA persistentemente $\geq 140/90$ mmHg indipendentemente dal tipo e dal numero di fattori di rischio concomitanti. I farmaci antipertensivi da considerare in prima battuta sono gli ACE-inibitori, i calcio-antagonisti, i sartani, i diuretici, i β -bloccanti e le altre classi farmacologiche (α -bloccanti, simpaticolitici).
2. L'obiettivo della terapia è quello di far scendere la PA almeno al di sotto dei 140/90 mmHg e anche a livelli più bassi se ben tollerati dal paziente.
3. Nella maggior parte dei pazienti ipertesi la terapia deve essere iniziata con una combinazione fissa a 2 farmaci ad azione complementare e sinergica. Esempio: ACE-inibitori e calcio-antagonisti o comunque farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina associati a calcio-antagonisti o a diuretici. Attenzione al diabete mellito come possibile complicanza della terapia diuretica. Le associazioni tra diuretici e β -bloccanti andrebbero usate con cautela e le associazione tra ACE-inibitori e sartani andrebbero evitate.
4. Tra le associazioni tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti vanno preferite quelle in grado di minimizzare gli effetti collaterali e di aumentare la durata d'azione. L'associazione fissa enalapril-lercanidipina ha dimostrato, in numerosi studi, un'ottima tollerabilità (minore incidenza di edema rispetto all'amlodipina) e un effetto antipertensivo protratto nelle 24 ore.
5. La lercanidipina è un farmaco calcio-antagonista diidropiridinico di terza generazione dotato di elevata selettività vascolare, inizio di azione graduale, lunga durata di azione. Oltre a essere associato a un minor rischio di edema periferico rispetto all'amlodipina, ha importanti effetti di nefroprotezione e di riduzione delle lesioni aterosclerotiche vascolari, verosimilmente secondari a un effetto antiossidante e antinfiammatorio di parete.

Bibliografia

- 1 Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mmHg, 1990-2015. *JAMA* 2017;317:165-82.
- 2 Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127-248.
- 3 Williams B, Mancia G, Spiering W, et al., Group ESCSD. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>; ehy339
- 4 Rossi GP, Pessina AC, Mantero F. Primary Aldosteronism Prevalence in Italy Study I. More fuel to the debate on the "epidemics of primary aldosteronism". *Hypertension* 2008;51:e1-2; author reply e3.
- 5 Mancia G, Tsioufis K. Current perspective on the use of calcium channel blockers to treat hypertensive patients: the role of lercanidipine. *Future Cardiol* 2019;15:259-66.
- 6 Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
- 7 Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. New-onset diabetes, antihypertensive treatment, and outcome. *Hypertension* 2007;50:459-60.
- 8 Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
- 9 Brixius K, Gross T, Tossios P, et al. Increased vascular selectivity and prolonged pharmacological efficacy of the L-type Ca²⁺ channel antagonist lercanidipine in human cardiovascular tissue. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005;32:708-13.
- 10 Pedrinelli R, Dell'Omo G, Nuti M, et al. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003;21:1969-73.
- 11 Mancia G, Coca A, Chazova I, et al. Effects on office and home blood pressure of the lercanidipine-enalapril combination in patients with Stage 2 hypertension: a European randomized, controlled clinical trial. *J Hypertens* 2014;32:1700-7; discussion 1707.
- 12 Puig JG, Calvo C, Luurila O, et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hum Hypertens* 2007;21:917-24.
- 13 Rizzoni D. Dose-response effect of the lercanidipine/enalapril combination: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin* 2016;32:17-23.
- 14 McClellan KJ, Jarvis B. Lercanidipine: a review of its use in hypertension. *Drugs* 2000;60:1123-40.
- 15 Grassi G, Robles NR, Seravalle G, et al. Lercanidipine in the Management of Hypertension: an Update. *J Pharmacol Pharmacother* 2017;8:155-65.
- 16 Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarization in essential hypertension. *Hypertension* 2003;41:950-55.
- 17 Wu JR, Liou SF, Lin SW, et al. Lercanidipine inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation via reducing intracellular reactive oxygen species and inactivating Ras-ERK1/2 signaling. *Pharmacol Res* 2009;59:48-56.
- 18 De Ciuceis C, Salvetti M, Rossini C, et al. Effect of antihypertensive treatment on microvascular structure, central blood pressure and oxidative stress in patients with mild essential hypertension. *J Hypertens* 2014;32:565-74.
- 19 Grassi G, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, et al. Effects of long-term lercanidipine or hydrochlorothiazide administration on hypertension-related vascular structural changes. *Blood Press* 2006;15:268-74.
- 20 Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:259-66.
- 21 Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005;27:73-80.
- 22 Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG, et al. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail* 2010;32:192-7.
- 23 Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, et al. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002;15:932-40.
- 24 Millar-Craig M, Shaffu B, Greenough A, et al. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension. *J Hum Hypertens* 2003;17:799-806.
- 25 Tisaire-Sanchez J, Roma J, Camacho-Azcargorta I, et al. Assessment of cognitive function in patients with essential hypertension treated with lercanidipine. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:491-8.

Il trattamento delle infezioni respiratorie acute con le immunoterapie: Pidotimod

Alessandra Di Paolo

Specialista in Pneumologia, Dirigente Medico Pneumologo presso l'Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli di Pordenone

Introduzione

Le infezioni del tratto respiratorio (IR) comprendono diverse patologie largamente diffuse associate spesso a gravi sintomatologie e costituiscono una delle principali cause di morte al mondo. In particolare, la BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e le infezioni acute del tratto respiratorio inferiore si classificano ai primi posti per numero di morti su scala globale (circa 3 e 4 milioni rispettivamente) ¹. Sebbene gli agenti eziologici delle IR siano di natura biologica, parecchi fattori ambientali, in particolare nei Paesi in via di sviluppo, costituiscono un fattore di rischio per lo sviluppo o la riacutizzazione di infezioni al sistema respiratorio, quali inquinamento atmosferico, attività comunitarie (specialmente nei bambini), allergeni, smog, fumo ecc. Sebbene la salubrità delle condizioni aeree nei luoghi comunitari (ad esempio nelle sedi lavorative o scolastiche) dia un contributo importante alla prevenzione delle IR, la terapia farmacologica specifica per il patogeno è fondamentale ¹.

I principali agenti eziologici delle IR sono di natura virale e ad andamento stagionale, con maggiore incidenza di virus respiratorio sinciziale, adenovirus, virus influenzali e parainfluenzali nel periodo autunnale e inver-

nale. Secondarie, ma non meno importanti, sono le IR di natura batterica, causate da *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae* e *S. pyogenes* ². Nonostante si risolvano spontaneamente in pochi giorni, talora le IR sono soggette a sovrafezioni (di natura sia batterica che virale) in sedi secondarie, tra cui otiti medie e BPCO, che tendono a riacutizzarsi o a cronicizzarsi. Infatti la sintomatologia delle IR spesso non è associabile univocamente a uno specifico patogeno, dunque le infezioni acute possono essere trattate in maniera non adeguata. La terapia antibiotica rappresenta uno strumento chiave nel trattamento delle manifestazioni acute batteriche, data la sua efficacia e l'ampio spettro di azione. Tali IR però non si limitano a episodi sporadici, ma possono acquisire un carattere recidivante (spesso ad andamento stagionale), richiedendo dunque una nuova terapia antibiotica per l'eradicazione batterica. Il ripetuto e frequente uso di antibiotici è alla base dell'insorgenza di resistenza nei batteri (adiuvata dall'elevato tasso replicativo cellulare), un importante fenomeno globale con caratteristiche peculiari per ogni area geografica. Dunque la ricerca sperimentale finalizzata allo sviluppo di nuove sostanze antibiotiche (naturali o di sintesi) risulta fondamentale nell'ottica di cura del paziente.

Negli ultimi anni sono state sviluppate alcune strategie alternative o complementari alle terapie antibiotiche, finalizzate sia al trattamento che alla prevenzione delle IR.

Nel 2016 un'analisi sistematica per il *Global Burden of Disease* (GBD) ha stimato circa 650.000 morti tra i bambini al di sotto dei 5 anni e circa 1.080.000 morti tra gli anziani al di sopra dei 70 anni a causa di una IR, evidenziando come in queste categorie ci sia un tasso di mortalità più elevato ³. Una delle possibili cause è ascrivibile al sistema immunitario, il quale sotto i 5 anni non è ancora del tutto sviluppato e sopra i 70 anni tende alla senescenza. Dunque, una strategia di immunizzazione rappresenta una copertura fondamentale nei confronti dei patogeni responsabili di IR. La vaccinazione costituisce uno dei metodi preventivi più diffusi, ma risulta efficace solo verso un limitato spettro di patogeni. Ad esempio, i virus (in particolar modo quelli influenzali) possiedono un tasso di mutazione elevato, generando sierotipi più resistenti e diminuendo l'efficacia della vaccinazione annuale. Alcuni batteri (come *S. pneumoniae*) possiedono svariati ceppi, rendendo impossibile una vaccinazione efficace contro ogni singola specie ⁴.

L'esigenza di nuove strategie profilattiche

Conflitto di interessi

L'Autrice dichiara nessun conflitto di interesse.

How to cite this article: Di Paolo A. Il trattamento delle infezioni respiratorie acute con le immunoterapie: Pidotimod. Rivista SIMG 2020;27(1):50-53.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

ha portato allo sviluppo degli immunomodulatori non specifici, risultati efficienti sia nella prevenzione che nel trattamento delle IR5.

Lisati batterici: meccanismo di azione

I lisati batterici, tra cui il più diffuso è l'OM-85, appartengono alla classe dei farmaci denominata "altri vaccini" e sono prodotti mediante lisi meccanica o chimica di un certo numero di ceppi batterici (da 7 a 21) appartenenti ai patogeni che più frequentemente vengono riscontrati nelle IR. La rottura delle cellule batteriche genera una serie di prodotti antigenici (ribosomi, proteoglicani, proteine ecc.) che attivano la risposta immunitaria a valle, sebbene il meccanismo di azione non sia chiaro nel dettaglio: ne è un esempio la controversia sui meccanismi molecolari coinvolti nel riconoscimento antigenico, dovuta al gran numero di diversi microorganismi impiegati e a evidenze sperimentali basate principalmente su modelli murini o *in vitro*⁶. Di fatto, il principio di azione di un lisato batterico è analogo a quello di un vaccino.

OM-85 è in grado di stimolare la maturazione delle cellule dendritiche (CD) che costituiscono il ponte di collegamento tra immunità innata e immunità adattativa. Le CD secernono una serie di citochine pro-infiammatorie che reclutano le cellule distinte dell'immunità innata, ossia monociti, cellule *Natural Killer* (NK), neutrofilii e macrofagi, potenziandone l'attività fagocitica e citotossica⁷. L'azione a valle sull'immunità innata comporta anche la produzione di peptidi antimicrobici, sostanze ad attività microbica innata. OM-85 agisce anche sull'immunità adattativa, poiché attiva la risposta linfocitaria T sia citotossica (linfociti T CD8+) che helper (linfociti T CD4+). Quest'ultima porterà all'attivazione dei linfociti B che produrranno principalmente IgA secretorie⁸, dunque l'effetto a valle dei lisati batterici è principalmente una risposta locale⁹.

Pidotimod: meccanismo di azione

Pidotimod è un dipeptide timico sintetico immunomodulante che, differentemente

dai lisati batterici, non stimola la risposta immune verso patogeni specifici, ma lavora a più ampio spettro, incrementando a monte le difese immunitarie. Differentemente dai lisati batterici, il meccanismo di azione non è oggetto di dibattito in letteratura. Il farmaco agisce inizialmente sull'immunità innata cellulare stimolando lo switch delle CD tissutali da forma immatura a forma matura, in pratica si sostituisce all'antigene patogeno esterno che, venendo a contatto con la CD, ne promuoverebbe la maturazione (e di conseguenza l'attività fagocitica e l'esposizione dei relativi antigeni sulla membrana della CD stessa). Contemporaneamente Pidotimod aumenta l'espressione dei recettori di superficie TLR-2 e TLR-7 nelle CD attivate, potenziandone quindi l'ampio spettro di riconoscimento dei patogeni nell'organismo e la funzione di *Antigen Presenting Cell* (APC)¹⁰. Una volta attivati, i TLR-2 e TLR-7 innescano una cascata di trasduzione del segnale per la produzione di citochine proinfiammatorie, tra cui la più importante è la IL-12. Questa citochina a sua volta stimola l'attività delle cellule NK e dei linfociti T CD8+ citotossici e la produzione di IFN γ da parte delle stesse NK e T CD8+ citotossici (la secrezione di IFN γ è inoltre indotta, da parte di IL-12, anche nei linfociti T helper 1): l'IFN γ possiede un'azione chemiotattica di macrofagi e neutrofilii e ne incrementa l'attività fagocitaria¹¹. Le CD tissutali mature migrano verso gli organi linfoidi secondari (es. milza, MALT, GALT): qui l'IL-12 agisce sui linfociti T CD4+ naive, che iniziano quindi a produrre IFN γ e, mediante una segnalazione autocrina a feedback positivo, che sfrutta la via di JAK/STAT, vengono spinti a differenziarsi in linfociti T CD4+ helper 1, spostando il bilancio Th1/Th2 verso il tipo 1. Inoltre, l'IFN γ possiede un'azione inibitoria dei Th2. Contemporaneamente alla produzione di IL-12, Pidotimod stimola l'espressione dei recettori HLA-DR sulla superficie delle CD, incrementando quindi il riconoscimento CD-linfocita T (che avviene nello specifico tramite HLA-DR e T-cell Antigen). I Th1 infine scatenano la risposta immunitaria adattativa umorale, mediante l'attivazione dei linfociti B (grazie al riconoscimento dell'antigene CD40 sui Th1 da parte del recettore CD40 sui linfociti B) e la secre-

zione di IFN γ (da parte dei Th1 stessi), che porterà alla selezione clonale delle plasmacellule B secernenti IgG e di TGF β (da parte dei linfociti T regolatori, stimolati a loro volta dall'IL-2 secreta dai Th1 e dall'IL-5 secreta dai Th2), la quale condurrà all'aumento delle slgA^{12,13}.

Un'altra funzione collaterale importante del Pidotimod è l'inibizione dell'apoptosi dei timociti progenitori della linea linfoide, che riduce lo spegnimento progressivo dell'effetto immunitario¹⁴.

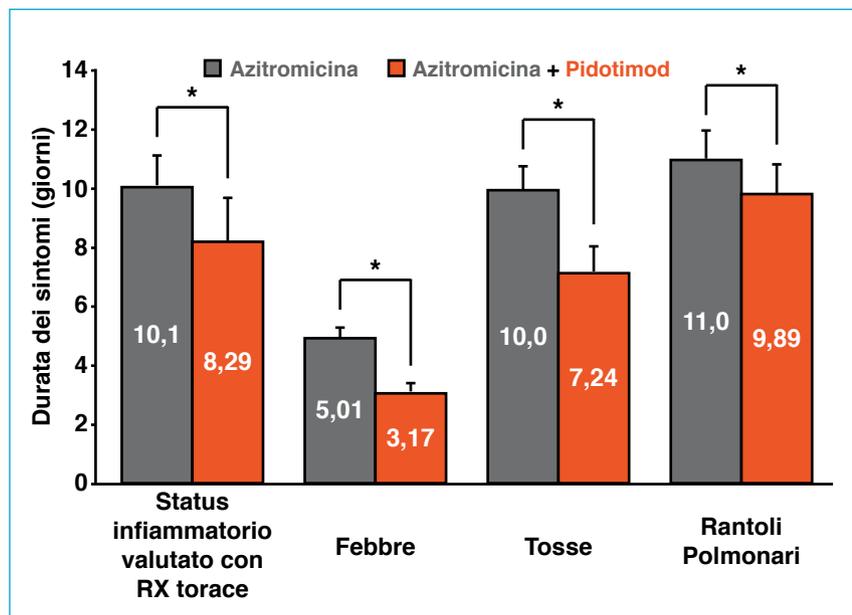
Differenze nell'uso di Pidotimod e lisati batterici

Sia il Pidotimod che i lisati batterici hanno indicazioni terapeutiche nelle infezioni respiratorie. Una prima differenza però deriva dal fatto che i prodotti a base di Pidotimod commercializzati in Italia possiedono indicazione terapeutica anche nelle infezioni alle vie urinarie. Uno studio di Clemente E et al. ha dimostrato infatti che il trattamento con Pidotimod previene le recidive nelle infezioni urinarie ricorrenti pediatriche¹⁵.

Nonostante i lisati batterici siano stati a lungo considerati adeguati al trattamento degli episodi infettivi acuti, recentemente un comunicato dell'*European Medicines Agency* (EMA) ha raccomandato l'utilizzo dei lisati batterici solo nella profilassi delle IR, con l'eccezione della polmonite, esclusa dal campo di azione di questi farmaci¹⁶. Di fatto, le indicazioni dei lisati batterici sono state limitate al solo scopo preventivo, escludendo il trattamento in fase acuta. A conferma della possibilità di associazione Pidotimod-antibiotico, numerosi studi hanno recentemente dimostrato che Pidotimod può essere impiegato in sicurezza durante una terapia antibiotica convenzionale, sia negli adulti che nei bambini, ad esempio con levofloxacina¹⁷, amoxicillina/acido clavulanico¹⁸, cefotaxime e claritromicina¹⁹, azitromicina²⁰ (Fig. 1) durante il trattamento delle IR. Diversamente, non sono stati riportati in letteratura casi clinici di associazione tra lisati batterici e terapia antibiotica. Ciò indica che il Pidotimod riveste un ruolo coadiuvante dell'antibiotico, poiché in tutti i casi riduce la durata della terapia antibiotica prevista.

FIGURA 1.

Confronto tra le sintomatologie di 70 pazienti (età media 9,83 anni) trattati con sola azitromicina (grigio) e 79 pazienti (età media 9,94 anni) trattati con azitromicina + Pidotimod (arancione). La somministrazione del Pidotimod riduce significativamente i tempi di durata dei sintomi (espressi al centro di ogni barra). I valori sono rappresentati come media \pm deviazione standard, * P-value < 0,001. Elaborazione grafica dei dati pubblicati in Shi et al., 2019²⁰.



Un'altra differenza tra Pidotimod e lisati batterici risiede nell'utilizzo durante la vaccinazione. Il lisato batterico non può essere usato in associazione con il vaccino (che è una strategia preventiva altamente indicata durante il periodo autunnale e invernale, soprattutto in pazienti a rischio come bambini), ma devono trascorrere 4 settimane tra la fine del trattamento e la vaccinazione. Ciò è dovuto al fatto che il soggetto sottoposto a vaccinazione ha in sé un processo immunitario in corso e l'uso di un farmaco che potenzia l'azione antigenica rischia di debilitarlo ulteriormente. Differentemente, Pidotimod può essere somministrato durante la vaccino-profilassi antinfluenzale senza risultare in interazioni con il vaccino²¹, poiché non impegna il sistema immunitario esistente nella risposta a un antigene patogeno, bensì ne incrementa le difese.

Conclusioni

Sia il Pidotimod che i lisati batterici si sono dimostrati efficaci nelle infezioni alle vie respiratorie. Nonostante ciò, le recenti

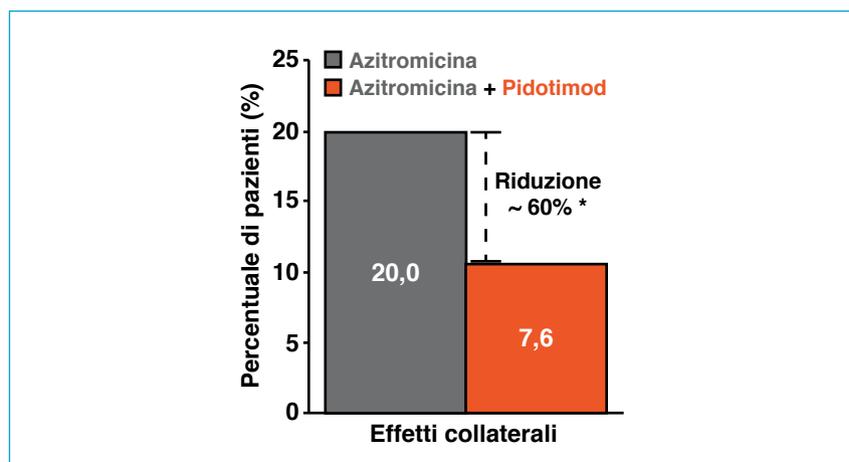
restrizioni dell'EMA sui lisati batterici attribuiscono al Pidotimod un valore aggiunto, date le maggiori indicazioni terapeutiche, l'applicazione nelle IR acute, ben docu-

mentata in letteratura, ma anche nella prevenzione delle IR recidivanti. L'impiego del Pidotimod nelle strategie di vaccinazione risulta sicuro, poiché non interferisce con il meccanismo di azione del vaccino ma, al contrario, lo sinergizza per una protezione dai patogeni maggiore²¹.

È importante evidenziare la possibilità di associare il Pidotimod alla terapia antibiotica, poiché in grado di potenziarne i benefici clinici (miglioramento delle condizioni di vita) da un lato e di ridurre i potenziali svantaggi dall'altro (riduzione dell'uso di antibiotici e, di conseguenza, del rischio di insorgenza di ceppi batterici resistenti, riduzione della spesa a carico del sistema sanitario). La terapia con Pidotimod e antibiotici permette un recupero più rapido dall'evento infettivo acuto e ciò si traduce in un minore assenteismo dai contesti scolastici, lavorativi e di socializzazione, minori visite mediche, minori spese di babysitting per i casi pediatrici²². Inoltre, uno studio clinico recente ha messo in evidenza come le reazioni avverse (dovute al consumo di antibiotici) vengano ridotte del 60% in pazienti sottoposti a terapia antibiotica e immunostimolante con Pidotimod²⁰ (Fig. 2): ciò si traduce in costi minori per la cura sintomatica (ad es. con antipiretici e antinfiammatori) del paziente.

FIGURA 2.

Confronto tra le reazioni avverse riscontrate tra 70 pazienti trattati con sola azitromicina (grigio) e 77 pazienti trattati con azitromicina + Pidotimod (arancione). Il trattamento con Pidotimod riduce del ~60% l'incidenza degli effetti collaterali. I valori sono espressi come percentuale di pazienti che hanno riscontrato almeno una reazione avversa, * P-value < 0,05. Elaborazione grafica dei dati pubblicati in Shi et al., 2019²⁰.



Bibliografia

- 1 European Respiratory Society. *The Global Impact of respiratory disease - second edition*. Forum of International Respiratory Societies 2017.
- 2 Terracciano L. *Le infezioni respiratorie ricorrenti: vale ancora la pena parlarne?* Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2008;(2)12-9.
- 3 GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. *Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. Lancet Infect Dis 2018;18:1191-210.
- 4 Schaad UB, Esposito S, Razi CH. *Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide*. Arch Pediatr Infect Dis 2015;4.
- 5 Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, et al. *Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children*. Cochrane Collab 2012;7:629-717.
- 6 Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, et al. *Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2018;18:198-209.
- 7 Dang AT, Pasquali C, Ludigs K, et al. *OM-85 is an immunomodulator of interferon- β production and inflammasome activity*. Sci Rep 2017;7:1-9.
- 8 Pasquali C, Salami O, Taneja M, et al. *Enhanced mucosal antibody production and protection against respiratory infections following an orally administered bacterial extract*. Front Med 2014;1:1.
- 9 Collet JP, Shapiro P, Ernst P. *Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1719-24.
- 10 Zuccotti GV, Mameli C. *Pidotimod: the past and the present*. Ital J Pediatr 2013;39:2-4.
- 11 Ferrario BE, Garuti S, Braido F, et al. *Pidotimod: the state of art*. Clin Mol Allergy 2015;13:1-10.
- 12 Puggioni F, et al. *Immunostimulants in respiratory diseases: focus on Pidotimod*. Multidiscip Respir Med 2019;14:1-10.
- 13 Mahashur A, Thomas PK, Mehta P, et al. *Pidotimod: lin-depth review of current evidence*. Lung India 2019;36:422-33.
- 14 Migliorati G, D'Adamio L, Coppi G, et al. *Pidotimod stimulates Natural Killer cell activity and inhibits thymocyte cell death*. Immunopharmacol. Immunotoxicol 1992;14:737-48.
- 15 Clemente E, Solli R, Mei V, et al. *Therapeutic efficacy and safety of pidotimod in the treatment of urinary tract infections in children*. Arzneimittelforschung 1994;44:1490-4.
- 16 European Medicines Agency. *Bacterial lysate medicines for respiratory conditions to be used only for prevention of recurrent infections* 2019;31.
- 17 Trabattoni D, Clerici M, Centanni S, et al. *Immunomodulatory effects of pidotimod in adults with community-acquired pneumonia undergoing standard antibiotic therapy*. Pulm Pharmacol Ther 2017;44:24-9.
- 18 Walavalkar KCP, Joshi M, Kelkar M, et al. *Efficacy and safety of pidotimod as adjuvant in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections (URTI) in children*. Trends Med 2014;14:11-6.
- 19 Esposito S, Garziano M, Rainone V, et al. *Immunomodulatory activity of pidotimod administered with standard antibiotic therapy in children hospitalized for community-acquired pneumonia*. J Transl Med 2015;13:1-10.
- 20 Shi H, Lan L, Lv X, et al. *Effect of pidotimod combined with azithromycin on children with mycoplasma pneumonia and the expression levels of IL-10 and G-CSF in serum*. Exp Ther Med 2019;18:1800-6. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7725>.
- 21 Cogo R. *Valutazione sperimentale controllata dell'attività di Pidotimod in pazienti affetti da BPCO*. Minerva Pneumol 2014;53:21-6.
- 22 Zhao N, Liu C, Zhu C, et al. *Pidotimod: a review of its pharmacological features and clinical effectiveness in respiratory tract infections*. Expert Rev Anti Infect Ther 2019;17:803-18.

Mucositi e infezioni orali da *Candida* chemio- e radioindotte: efficacia di una nuova formulazione topica di miconazolo

Claudio Arboscello

Azienda Ospedaliera, Ospedale San Paolo, Savona

Come riporta la nona edizione del volume “I numeri del cancro in Italia”, nato dalla collaborazione iniziale tra AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) ed AIRTUM (Associazione Italiana dei Registri Tumori), nel 2019 le diagnosi di tumori maligni stimate ammontano a 371.000 casi (196.000 uomini e 175.000 donne) ¹. Malgrado la tendenza a una lieve flessione di incidenza rispetto all'anno precedente, l'impatto delle neoplasie si mantiene di notevole importanza al punto che, insieme alle malattie cardiovascolari, esse sono responsabili del 65% della mortalità nazionale globale ². Questo dato rende poi ragione di un ricorso tuttora elevato alla radioterapia e chemioterapia, utilizzate in concomitanza o da sole sia per la cura primaria dei tumori, sia nel trattamento adiuvante post intervento chirurgico o come terapia palliativa per il miglioramento della qualità di vita o per un prolungamento della sopravvivenza dei pazienti ³. Chemio- e radioterapia sono entrambe gravate da numerosi eventi avversi e debilitanti, dei quali i più frequenti si localizzano nella cavità orale, con un'incidenza variabile dal 30 al 100% dei pazienti oncologici ³, e sono principalmente rappresentati da mucositi

e infezioni. Tra queste ultime, in particolare negli individui immunodepressi, la candidosi orofaringea (OPC) rappresenta indubbiamente una problematica frequente e impegnativa sotto il profilo clinico-assistenziale ⁴. La sua comparsa è correlata sia al danno immediato prodotto dal trattamento a carico delle cellule sane della mucosa orale, sia, indirettamente, alla riduzione delle difese immunitarie, alla mielosoppressione e alla perdita dei componenti salivari ⁵. La OPC, inoltre, causa dolore, xerostomia, difficoltà alla masticazione e alla deglutizione e, oltre a compromettere la qualità di vita del paziente, può anche ridurre la sua tolleranza alle terapie, imponendo rinvii o interruzioni dei cicli programmati ⁶, con ripercussioni inevitabili sull'aderenza nel corso della fase di cura e di conseguenza sull'esito clinico e sulla prognosi.

In questo ambito assumono un ruolo fondamentale la prevenzione, primaria e secondaria, l'adozione di opportuni accorgimenti e la terapia di supporto.

Aspetti patogenetici

La mucosite orale interessa più del 40% dei pazienti sottoposti a chemioterapia a

dosi standard e circa il 75% dei pazienti che ricevono chemioterapia ad alte dosi ed è sostenuta da una patogenesi multifattoriale, a cui concorrono, in aggiunta alla già menzionata tossicità diretta delle terapie, la modificazione della flora microbica locale, il cambiamento del *turnover* cellulare e la risposta immunitaria sulla base di una concatenazione sequenziale di eventi mediati da citochine proinfiammatorie e da fattori individuali quali età, sesso, razza, compromissione sistemica, igiene orale, caratteristiche dell'epitelio, assetto nutrizionale, tipo di neoplasia, secchezza orale farmacologica, precedenti danni alla cavità orale, abitudine al fumo e predisposizione genetica (Fig. 1). La mucosite crea poi le condizioni predisponenti allo sviluppo della OPC ⁷: la *Candida*, infatti, è un lievito commensale che colonizza l'80-90% delle lesioni mucositarie ⁸ (Fig. 2). Nello specifico va ricordato che la radioterapia può indurre sclerosi delle ghiandole salivari e la conseguente riduzione del flusso di saliva e dell'attività antifungina di quest'ultima facilita l'infezione da *Candida*; la chemioterapia, per contro, induce neutropenia, che si associa spesso a insorgenza di OPC acuta (Fig. 3).

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Arboscello C. Mucositi e infezioni orali da *Candida* chemio- e radioindotte: efficacia di una nuova formulazione topica di miconazolo. Rivista SIMG 2020;27(1):54-56.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Criteri e strategie di trattamento

L'OPC dovrebbe essere trattata sin dall'esordio della sintomatologia. I farmaci sistemici, benché più utilizzati, comportano elevati rischi di tossicità sistemica, interferenze farmacologiche e selezione di specie resistenti agli azoli. Le linee guida⁹, invece, suggeriscono, in prima linea, l'impiego di antimicotici topici ad ampio spettro, attivi su tutte le specie di *Candida*: fortemente raccomandate, e supportate da evidenze di elevata qualità, sono le compresse mucoadesive di miconazolo 50 mg, da applicare nella fossa canina una volta al giorno per 7-14 giorni, che rispondono ai requisiti di un preparato ideale e consentono di superare i limiti delle formulazioni topiche disponibili (Tab. I). Va sottolineato che, grazie al rilascio controllato del principio attivo, già con una sola applicazione¹⁰, la concentrazione salivare di miconazolo supera la concentrazione minima inibente (MIC) media di miconazolo per quasi l'intera giornata: questa caratte-

TABELLA 1.

Requisiti ideali di un antimicotico topico.

Requisiti di un antimicotico ideale
• Dimostrata efficacia clinica su <i>Candida</i> già in fase precoce
• Ampio spettro di azione (ceppi "albicans" e "non albicans")
• Copertura farmacologica continuativa
• Monosomministrazione giornaliera
• Assenza di interazioni farmacologiche
• Ridotto rischio di insorgenza di resistenze
• Elevata concentrazione salivare

ristica farmacocinetica giustifica il razionale di impiego in monosomministrazione giornaliera. Altre prerogative importanti delle compresse mucoadesive di miconazolo 50 mg sono il ridotto assorbimento sistemico (dopo una singola dose la concentrazione plasmatica è inferiore a 0,4 mcg/ml nel 97% dei pazienti)¹¹, l'assenza di zucchero, la bassa probabilità di interferenza con altri farmaci e la possibilità di impiego anche in presenza di ulcere orali o, grazie alla facile dissoluzione delle compresse, nei pazienti che lamentano xerostomia¹¹.

Tra le numerose evidenze di particolare rilevanza è CANDIDOSCOPE⁴, uno studio francese multicentrico, osservazionale, longitudinale, prospettico e farmaco-epidemiologico, su 2.042 pazienti oncologici trattati con chemioterapia e/o radioterapia: rispetto all'utilizzo di sciacqui orali di nistatina in pazienti con tumore solido o linfoma, trattati con chemioterapia e/o radioterapia, con OPC, le percentuali di pazienti che hanno ritenuto il trattamento "efficace" o "molto efficace" sono risultate significativamente superiori per le compresse muco-

FIGURA 1.

Patogenesi della mucosite (da Menezes-Garcia et al., 2018, mod.)¹².

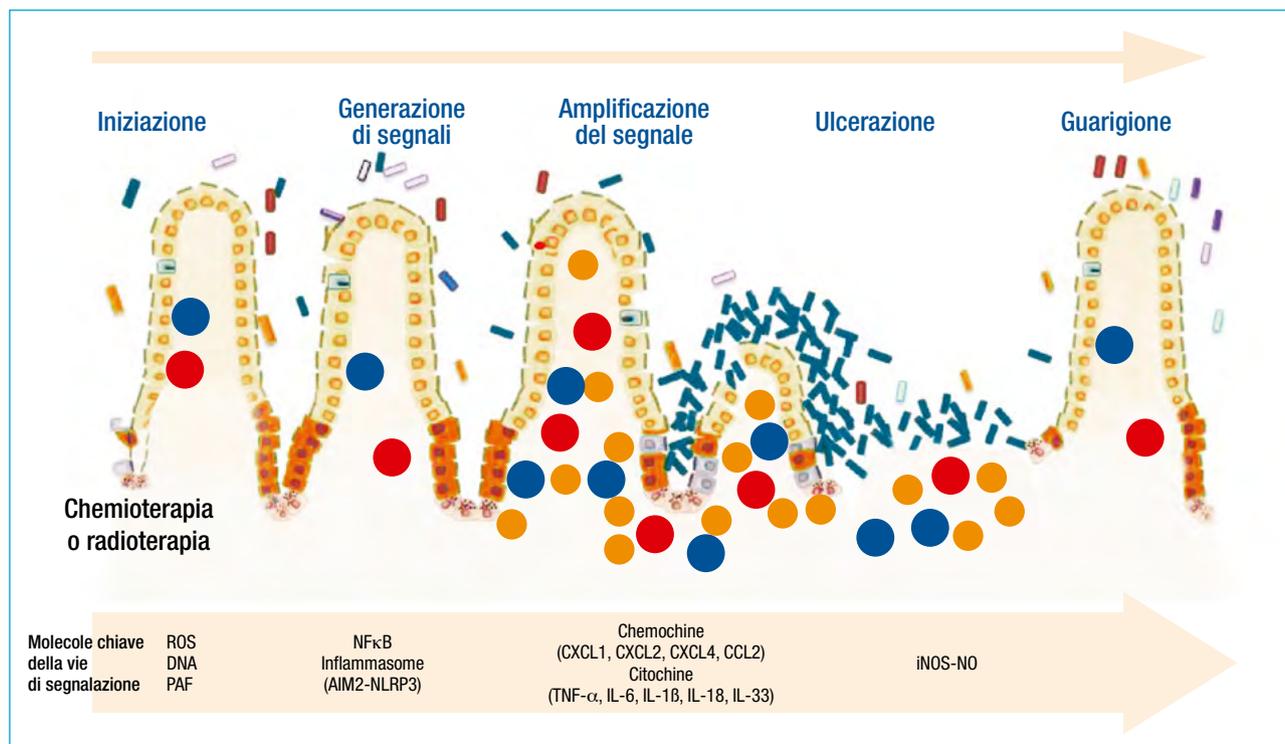


FIGURA 2.
Mucosite a chiazze.



FIGURA 3.
Candidosi chemio-radioindotta.



desive di miconazolo 50 mg (78,1%) rispetto a nistatina sciacqui orali (60%). Anche la *compliance* per le compresse mucoadesive

è risultata significativamente e drammaticamente più elevata (88 vs 18,8% per sciacqui orali di nistatina, che richiede 4-6 somministrazioni giornaliere).

Conclusioni

Le compresse mucoadesive di miconazolo 50 mg offrono numerosi vantaggi rispetto alle altre formulazioni topiche, con particolare riguardo al maggior tempo di contatto con il principio attivo, fondamentale al fine dell'efficacia, e alla monosomministrazione giornaliera, che semplifica la gestione del trattamento e migliora la *compliance*.

Bibliografia

- 1 I numeri del cancro in Italia 2019. Brescia: Intermedia Editore 2019.
- 2 Annuario Istat 2018. www.istat.it/it/files/2018/12/C04.pdf
- 3 Ministero della Salute. Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica, 2014. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2139_allegato.pdf
- 4 Gligorov J, Bastit L, Gervais H, et al.; Candidoscope Study Group. Prevalence and treatment management of oropharyngeal candidiasis in cancer patients: results of the French CANDIDOSCOPE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:532-9.
- 5 National Cancer Institute. PDQ® Cancer Information Summaries. Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation.
- 6 O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al.

Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-23.

- 7 Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100:1995-2025.
 - 8 Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *Oncologist* 1998;3:446-51.
 - 9 Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1-50.
 - 10 Cardot JM, Chaumont C, Dubray C, et al. Comparison of the pharmacokinetics of miconazole after administration via a bioadhesive slow release tablet and an oral gel to healthy male and female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:345-51.
 - 11 Lalla RV, Bensadoun RJ. Miconazole mucoadhesive tablet for oropharyngeal candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:13-7.
 - 12 Menezes-Garcia Z, Duque do Nascimento Arifa R, Tavares Fagundes C, et al. Mechanisms underlying chemotherapy-associated mucositis: the role of inflammatory mediators and potential therapeutic targets. *EMJ Gastroenterol* 2018;7:82-91.
- Bibliografia di riferimento**
- Vazquez JA, Sobel JD. Miconazole mucoadhesive tablets: a novel delivery system. *Clin Infect Dis* 2012;54:1480-4.

Prevenzione vaccinale dei viaggiatori

Sandro Giuffrida

Direttore UOC Igiene e Sanità Pubblica, ASP Reggio Calabria; Segretario SIMVIM (Società Italiana Medicina dei Viaggiatori e delle Migrazioni)

Al crescente numero dei viaggiatori e dei viaggi, corrisponde un aumentato rischio di contrarre malattie infettive, alcune delle quali assenti, altre poco frequenti nei paesi d'origine. Ciò a causa di condizioni igienico-sanitarie scadenti, di infrastrutture inadeguate per l'approvvigionamento idrico e per lo smaltimento dei rifiuti e di comportamenti individuali a rischio. Di conseguenza, nel corso di un counselling in medicina dei viaggi, oltre alla prevenzione di tipo generale e comportamentale, in quasi tutti i casi viene consigliata una specifica profilassi vaccinale, preceduta da una valutazione personalizzata del rischio, che si avvale dell'analisi di diversi parametri, indicati nella Tabella I.

Per esempio, nell'ambito della stessa area geografica il rischio di contrarre una determinata malattia infettiva può variare considerevolmente in base all'itinerario, poiché la presenza di un determinato patogeno o del suo vettore può non essere uniforme sul territorio. La durata del soggiorno è una variabile estremamente importante: infatti, solitamente il rischio di acquisire un'infezione aumenta con il passare dei giorni. La sistemazione presso famiglie locali, oppure in tenda o in strutture precarie, è associata a un aumento del rischio di infezioni trasmesse da vettori e di malattie a trasmissione oro-fecale. Le prime sono più frequenti in ambienti privi di aria

TABELLA I.

Valutazione del rischio prima del viaggio.

Informazioni dettagliate sull'itinerario	<ul style="list-style-type: none"> • Paesi e regioni di destinazione • Tipo di ambiente: urbano, rurale • Scopo del viaggio • Modalità di viaggio • Tipo di alloggio • Durata del soggiorno
Altri fattori	<ul style="list-style-type: none"> • Attività che saranno svolte durante il viaggio • Strutture mediche disponibili in loco • Anamnesi dettagliata • Farmaci assunti abitualmente • Precedenti vaccinazioni • Profilassi non vaccinali

condizionata e di zanzariere; le seconde sono legate alla minore igiene degli alimenti consumati e sono la conseguenza diretta della fecalizzazione ambientale, a sua volta legata al mancato o incongruo smaltimento dei liquami. Anche il motivo del viaggio ha la sua importanza: l'entità del rischio può variare a seconda che si tratti di turismo, trasferimento per lavoro, oppure visita a parenti e amici; quest'ultima modalità è tipica degli immigrati che ritornano nei luoghi d'origine, ed è riportata in letteratura mediante l'acronimo VFR (*Visiting Friends and Relatives*). Inoltre, alcune patologie potrebbero aumentare i rischi legati ai viaggi internazionali: ad esempio, la presenza di un deficit immuni-

tario (congenito o acquisito) o trattamenti con corticosteroidi per via generale a dosi elevate o con immunosoppressori, potrebbero controindicare la somministrazione di vaccini vivi attenuati, come il vaccino per la febbre gialla.

Le vaccinazioni routinarie, obbligatorie e raccomandate

Innanzitutto bisogna sottolineare che è molto importante effettuare la consulenza pre-viaggio almeno 1-2 mesi prima della partenza in modo da consentire la somministrazione di vaccini che richiedano più dosi e l'instaurarsi di un'adeguata risposta immunologica. Nonostante ciò, in caso di

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Giuffrida S. Prevenzione vaccinale dei viaggiatori. Rivista SIMG 2020;27(1):57-61.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

consulenza in stretta prossimità del viaggio, non bisogna scoraggiare il cosiddetto “viaggiatore last-minute” perché alcune vaccinazioni, tra le quali l’anti-epatite A, possono essere efficaci anche se effettuate un minuto prima della partenza.

Il counselling pre-viaggio comincia dalla verifica della completezza delle **vaccinazioni di routine** quali morbillo, rosolia, parotite, difterite, tetano, pertosse e poliomielite che, ove parziali o assenti, devono essere effettuate.

Alcune vaccinazioni possono essere **obbligatorie** perché richieste dai Paesi di arrivo: il vaccino anti-febbre gialla è richiesto come condizione per l’ingresso in alcuni Paesi dell’Africa e del Sud America, mentre il vaccino meningococcico quadrivalente coniugato è richiesto invece dal governo dell’Arabia Saudita per tutti i pellegrini in visita alla Mecca per l’Hajj. Tutte le altre vaccinazioni rientrano tra quelle **raccomandate** in base alla destinazione del viaggio.

Vediamo, a seguire, di quali vaccinazioni disponiamo.

Epatite A

L’epatite A è una delle più comuni infezioni prevenibili con vaccino acquisibili durante il viaggio. Il virus è trasmesso per via oro-fecale attraverso acqua e cibi contaminati ed eliminato con le feci delle persone infette. Pertanto è comune nelle aree con limitato accesso ai servizi igienici e all’acqua potabile. Il rischio varia in relazione al grado di endemia: i continenti ad alta endemia sono l’Africa e l’Asia, a media endemia l’America Centrale e Meridionale e l’Europa Orientale, a bassa endemia il Nord-America e l’Europa Occidentale. Il vaccino, inattivato, prevede la somministrazione, per via intramuscolare, di 2 dosi (a distanza di 6-12 mesi) e conferisce una protezione a lungo termine, forse per tutta la vita. Tuttavia nei viaggiatori adulti la somministrazione di una sola dose di vaccino, come avviene di solito quando non si hanno a disposizione 6 mesi di tempo prima della partenza, induce memoria immunologica e, nella maggior parte dei casi, anticorpi circolanti entro 3-4 settimane dalla vaccinazione. Funziona perché la protezione viene raggiunta in un

tempo più breve rispetto al periodo medio di incubazione di un eventuale epatite A (4 settimane): per questo motivo, come si diceva, una singola dose di vaccino può essere somministrata efficacemente anche poco prima del viaggio!

Epatite B

Il virus dell’epatite B viene trasmesso per contatto con sangue contaminato, emoderivati e altri fluidi corporei. Il rischio di esposizione per i viaggiatori è generalmente collegato a procedure mediche o odontoiatriche, uso di droghe iniettabili, tatuaggi o agopuntura, trasfusioni di sangue o di emoderivati e rapporti sessuali non protetti. Il vaccino viene solitamente somministrato per via intramuscolare con una serie di 3 dosi secondo un programma a 0, 1, 6-12 mesi, con un intervallo minimo tra le dosi di 4 settimane. Idealmente, la vaccinazione dovrebbe iniziare almeno 6 mesi prima del viaggio in modo da poter completare il ciclo prima della partenza, ma esiste la possibilità di utilizzare una schedula accelerata in caso di partenza ravvicinata eseguendo le somministrazioni a 0, 1, 2 mesi oppure a 0, 7, 21-30 giorni, in entrambi i casi con un richiamo a 12 mesi per conseguire un’immunità a lungo termine.

FIGURA 1.

Mapa della febbre Gialla in Africa (da www.cdc.gov/travel-static/yellowbook/2018/map_3-14.pdf).



Febbre gialla

La febbre gialla è causata da un virus del genere *Flavivirus*, trasmesso dalla puntura di una zanzara infetta. È endemica in Africa Sub-Sahariana e in alcune regioni del Centro e Sud America ed è prevenibile con un vaccino vivo attenuato, **raccomandato** per i soggetti che viaggiano o vivono in aree a rischio di trasmissione, **obbligatorio** per l’ingresso in alcuni paesi. La protezione sembra di lunga durata (per tutta la vita), per cui non necessita di richiami successivi. Il rischio di eventi avversi è complessivamente basso ma è relativamente più alto nei soggetti di età superiore ai 60, per cui in questi casi va effettuata una valutazione del rapporto rischio/beneficio, così come nelle donne in gravidanza e in allattamento, che dovrebbero, se possibile, posticipare il viaggio in aree endemiche. Il vaccino va eseguito almeno 10 giorni prima della partenza ed è somministrato esclusivamente presso i centri autorizzati dal Ministero della salute.

Meningite meningococcica

N. meningitidis è diffusa in tutto il mondo, ma in particolare nell’Africa Sub-Sahariana (“cintura della meningite”) ove la malattia è iperendemica (soprattutto da sierogrup-

po A). I vaccini meningococcici attualmente disponibili in Italia sono vaccini polisaccaridici coniugati monocomponenti per il sierogruppo C e tetravalenti ACWY. Per i viaggiatori internazionali che intendono recarsi in alcune parti dell'Africa Sub-Sahariana durante la stagione secca (dicembre-giugno) è raccomandata la vaccinazione con una dose del vaccino tetravalente coniugato ACWY.

Il vaccino meningococcico di tipo B non è raccomandato per le persone che vivono o viaggiano nei Paesi della cintura della meningite, poiché il sierogruppo B è estremamente raro in Africa Sub-Sahariana.

Poliomielite

La poliomielite è causata da *Poliovirus* tipi 1, 2 e 3, trasmessi per via oro-fecale. Attualmente, i Paesi che risultano affetti da poliomielite sono: Afghanistan, Pakistan, Nigeria, Niger, Papua Nuova Guinea, Repubblica Democratica del Congo, Somalia e Siria.

In Italia si utilizza esclusivamente il vaccino inattivato tipo Salk, monovalente o combinato (con altri vaccini di *routine*). Il ciclo di base è composto da 3 dosi (3°, 5°, 11° mese) e un richiamo al 6° anno di vita e un ulteriore richiamo nell'adolescenza. Negli adulti la schedula prevede 2 dosi a distanza di 1-2 mesi e un richiamo a 6-12 mesi dall'ultima dose. Per i viaggiatori che si recano in Paesi con circolazione del virus selvaggio e nei Paesi confinanti, è raccomandato che sia stato effettuato il ciclo primario e per gli adulti (maggiori di 18 anni) una singola dose di richiamo IPV a scopo precauzionale.

Rabbia

La rabbia è un'encefalomielite acuta, progressiva e fatale causata da virus neurotropi (famiglia *Rhabdoviridae*). La modalità di trasmissione è l'inoculazione mediante morso di saliva di un animale rabbioso (cani e fauna selvatica, come pipistrelli, volpi, sciacalli, manguste, procioni e moffette). La rabbia canina rimane enzootica in molte aree del mondo, tra cui Africa, Asia e parti del Centro e Sud America. È disponibile un

vaccino a virus inattivato sicuro, efficace e ben tollerato da somministrare per via intramuscolare o per via intradermica, utilizzabile sia nella profilassi pre-esposizione, sia in quella post-esposizione. Il ciclo base pre-esposizione è composto da tre dosi: ai giorni 0, 7 e 21-28, anche se le indicazioni più recenti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indicano 2 dosi ai giorni 0 e 7.

Febbre tifoide

La febbre tifoide è causata da *Salmonella typhi* e la trasmissione avviene attraverso il circuito oro-fecale, il consumo di acqua o cibo contaminato.

I vaccini disponibili in Italia sono due:

- il vaccino vivo attenuato (Ty21a) somministrato per via orale (> 6 anni d'età), conferisce anche una certa protezione crociata verso i paratifi A e B;
- il vaccino polisaccaridico parenterale (polisaccaride Vi) (≥ 2 anni)

Il vaccino polisaccaridico viene somministrato in un'unica dose intramuscolare, almeno 2 settimane prima del viaggio. Il vaccino orale è da somministrare in 3 dosi a giorni alterni e il ciclo deve essere completato almeno 1 settimana prima dell'esposizione.

Encefalite da zecche

Il virus dell'encefalite da zecche è trasmesso all'uomo tramite il morso di una zecca della specie *Ixodes* infetta, il cui ambiente prediletto è rappresentato da aree boschive e umide. L'encefalite da zecca è endemica nelle aree centrali dell'Europa e dell'Asia. Per il vaccino in uso in Italia, la schedula raccomandata è costituita da 3 dosi, con un intervallo di 1-3 mesi tra le prime due dosi e di 5-12 mesi tra la seconda e la terza dose (ma già le prime due dosi assicurano una protezione per la stagione corrente). Esiste la possibilità di effettuare un ciclo accelerato, accorciando l'intervallo tra le prime due dosi che diventa così di 14 giorni.

Encefalite giapponese

Il virus dell'encefalite giapponese viene trasmesso all'uomo attraverso il morso di

una zanzara *Culex* infetta. È la causa più comune di encefalite prevenibile da vaccino in Asia. La trasmissione avviene principalmente nelle aree agricole rurali ove sono presenti grandi riserve d'acqua spesso utilizzate per la coltivazione del riso.

Il vaccino, inattivato, è somministrabile in due dosi per via intramuscolare a distanza di 28 giorni, e conferisce protezione per i 3-5 anni successivi.

La vaccinazione è raccomandata per i soggetti che prevedono di trascorrere ≥ 1 mese in aree endemiche durante la stagione di trasmissione del virus, e dovrebbe essere presa in considerazione anche per viaggiatori a breve termine (< 1 mese) se soggiornano fuori da un'area urbana e le loro attività sono a rischio di esposizione.

Colera

Il colera è un'infezione intestinale batterica acuta causata da *Vibrio cholerae* gruppo O1 o O139. Il tipo O1 è diffuso in tutto il mondo, mentre il tipo O139 è localizzato in alcune aree dell'Asia. Il colera è endemico in circa 50 Paesi, principalmente in Africa e nell'Asia Meridionale e Sud-orientale.

Esistono due tipi di vaccini per il colera, entrambi da somministrare per via orale:

- vaccino a cellule intere monovalente per il gruppo O1 (WC-rBS), contenente la subunità B ricombinante della tossina colerica (simile alla tossina termolabile di *Escherichia coli* enterotossigeno (ETEC): per gli adulti e i bambini ≥ 6 anni il ciclo di base consiste in 2 dosi a distanza di almeno una settimana, mentre i bambini di età compresa tra 2-6 anni devono assumere 3 dosi;
- vaccino vivo attenuato contenente *Vibrio Cholera* O1 sierotipo Inaba CDV 103 HgR, che si assume in dose singola.

Influenza

L'influenza è causata da virus del genere *Orthomyxovirus*, classificati in 4 tipi: A, B, C e D, la cui distribuzione varia di anno in anno e tra aree geografiche e periodo dell'anno. Il rischio di esposizione all'influenza durante il viaggio dipende dal periodo dell'anno e

TABELLA II.

Vaccini disponibili in Italia per il viaggiatore (modificato da "Tomasi - Atlante della salute in viaggio").

Vaccino	Tipo di vaccino	Somministrazione	Ciclo di base
Anti-colerico	Inattivato Vivo attenuato	Orale Orale	2 dosi a distanza di ≥ 1 settimana 1 dose
Anti-encefalite da zecche	Inattivato	Intramuscolare	3 dosi a 0, 1-3 mesi, 5-12 mesi
Anti-encefalite giapponese	Inattivato	Intramuscolare	2 dosi a distanza di 28 giorni
Anti-epatite A	Inattivato	Intramuscolare	1 dose (la 2° dose a 6-12 mesi conferisce immunità a lungo termine)
Anti-epatite B	DNA ricombinante	Intramuscolare	3 dosi a 0, 1, 6-12 mesi
Anti-febbre gialla	Vivo attenuato	Intramuscolare	1 dose
Anti-tifico	Vivo attenuato Polisaccaridico	Orale Intramuscolare	3 dosi a giorni alterni 1 dose
Anti-meningite meningococcica tetravalente	Polisaccaridico coniugato	Intramuscolare	1 dose
Anti-poliomielite (IPV)	Inattivato	Intramuscolare	3 dosi
Anti-rabbico	Inattivato	Intramuscolare/ intradermico	3 dosi a 0, 7 e 21-28 giorni

dalla destinazione: nelle regioni temperate, l'influenza generalmente circola maggiormente durante i mesi invernali più freddi, in molte regioni tropicali o subtropicali, l'influenza può verificarsi durante tutto l'anno. La vaccinazione è raccomandata nei viaggiatori che si rechino in una destinazione dove il virus è circolante in quel momento. Il vaccino va somministrato almeno 2 settimane prima della partenza.

Come è facile intuire da questa sintetica rassegna è opportuno che il counselling per i viaggiatori internazionali, per la sua complessità, sia effettuato presso i Centri di Medicina del Viaggiatore, autorizzati anche per l'effettuazione della vaccinazione anti-febbre gialla, presenti in tutte le ASL ed il cui elenco è disponibile nel sito della SIMVIM (Società Italiana di Medicina dei Viaggiatori e delle Migrazioni www.simvim.org).

Malgrado la loro efficacia preventiva, i vaccini raramente conferiscono una protezione del 100%. Il viaggiatore non deve ritenere che sia azzerato il rischio di contrarre la

malattia contro la quale è stato vaccinato. Devono pertanto essere seguite scrupolosamente tutte le misure preventive addizionali contro le infezioni indipendentemente dal fatto che siano stati somministrati vaccini o altri farmaci.

Bibliografia di riferimento

Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2018: Health Information for International Travel. New York: Oxford University Press; 2017. Disponibile su: wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/table-of-contents Accesso in data: 3 febbraio 2020.

Gabutti G, Baccello V, Brosio F, et al. La prevenzione vaccinale del viaggiatore. In: Medicina dei Viaggiatori. Edra Editore 2019, pp 35-50.

Gautret P, Botelho-Nevers E, Brouqui P, et al. The spread of vaccine-preventable diseases by international travellers: a public-health concern. Clin Microbiol Infect 2012;18(Suppl 5):77-84.

Keystone J, Kozarsky P, Freedman D, et al. Travel Medicine. Second Edition. Elsevier 2008.

Commissione Vaccini della SIAIP, a cura di; Ciofi degli Atti ML, Azzari C, Bartolozzi G, et al. Le vaccinazioni nel viaggiatore internazionale in età pediatrica: considerazioni metodologiche.

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2010;(3):27-34.

Organizzazione Mondiale della Sanità. International Travel and Health. OMS 2012.

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019. Disponibile su: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf. Accesso in data: 1/12/2019.

Steffen R, Behrens RH, Hill DR, et al. Vaccine-preventable travel health risks: what is the evidence--what are the gaps? J Travel Med 2015;22:1-12.

Steffen R, Dupont H. Manual of Travel Medicine and Health. B.C. Decker Inc. 1999.

Steffen R, Dupont H. Manual of Travel Medicine and Health. B.C. Decker Inc. 1999.

Tomasi A. Atlante della salute in viaggio. Edra 2017.

Wong KK, Burdette E, Mintz E. Chapter 3: Cholera. Infectious Diseases Related to Travel. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Yellow Book. Available at: www.nccdcgov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/cholera.

www.cdc.gov/yellowfever/maps (visitato il 6.2.2020).

Zimmer R. The pre-travel visit should start with a "risk conversation". J Travel Med 2012;19:277-80.

Suggerimenti pratici per il medico di medicina generale

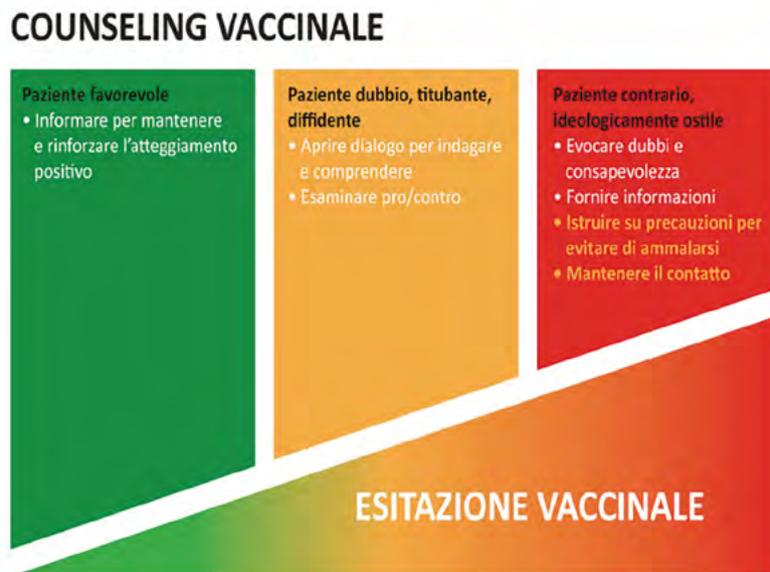
a cura di Alessandro Rossi
SIMG

Counselling vaccinale

- Presuppone la conoscenza della persona, della sua famiglia, del suo stile di vita, della precedente storia vaccinale, delle terapie praticate da quel soggetto
- Per tutti questi motivi, il counselling vaccinale è compito adatto al setting della Medicina Generale e fa parte della presa in carico delle vaccinazioni dell'adulto da parte del medico di medicina generale

Counselling vaccinale per il viaggiatore

- Può essere l'occasione di esaminare lo stato vaccinale del soggetto
- È importante che si faccia con un buon anticipo di tempo
- Indicare le vaccinazioni che obbligatoriamente devono essere fatte per poter entrare in un determinato Paese
- Considerare le vaccinazioni che possono essere eseguite facoltativamente in relazione al rischio di esposizione e alla destinazione



Scheda vaccinale informatica

- Registrazione di tutte le precedenti vaccinazioni
- Registrazione di eventuali effetti avversi
- Registrazione di progressi eventi infettivi legati ai viaggi internazionali

... in caso di febbre dopo un viaggio all'estero

- Considerare sempre cause più comuni (infezione vie aeree o vie urinarie)
- Considerare che la febbre potrebbe anche non avere nulla a che fare con il viaggio
- Se il periodo di incubazione è meno di 3 settimane considerare malaria, febbre tifoide o dengue. Negli ultimi anni aumentano i casi di rickettsiosi.
- Se il periodo di incubazione è più di 3 settimane considerare malaria, tubercolosi o epatite A
- Prescrivere le seguenti indagini: emocromo (anemia o eosinofilia), enzimi epatici, esame delle urine, test tina, esame parassitologico delle feci
- Se il paziente è particolarmente prostrato richiedere una consulenza specialistica infettivologica

Nel prossimo numero presenteremo, a conclusione di questi contributi sulla medicina dei viaggi e delle migrazioni, un esempio di manifesto informativo da affiggere negli studi

Le malattie allergiche delle vie aeree

Donatella Lamacchia¹, Giorgio Walter Canonica²

¹ Centro di medicina Personalizzata Asma e Allergologia, Istituto Clinico Humanitas Rozzano, Milano; Ospedale Humanitas Mater Domini, Castellanza (VA) e Humanitas Medical Care; ² Responsabile Centro di Medicina Personalizzata Asma e Allergologia, Istituto Clinico Humanitas Rozzano, Milano; Professore Straordinario Malattie Respiratorie e Allergie, Humanitas University Milano

Le malattie allergiche respiratorie rappresentano un argomento di grande attualità e interesse scientifico a causa della loro elevata prevalenza e di un'incidenza in continuo aumento nella popolazione generale.

Annoveriamo fra di esse la rinite allergica e la congiuntivite allergica che di solito costituiscono un'unica entità nosologica denominata rinocongiuntivite e l'asma bronchiale allergica.

Dal punto di vista patogenetico le allergie respiratorie si sviluppano a seguito dell'attivazione di una risposta del sistema immunitario indotta da molecole aero-disperse definite allergeni inalanti.

Gli allergeni inalanti si differenziano in stagionali, ossia pollini di erbe, alberi, e alcune muffe e perenni, tipici dell'ambiente indoor, quali derivati epidermici degli acari della polvere, degli animali domestici e muffe.

La frequenza di sensibilizzazione ad allergeni inalanti, cioè la produzione di anticorpi specifici IgE dopo la prima esposizione dell'organismo all'allergene, in Europa, si attesta intorno al 40% della popolazione.

Rinite allergica e congiuntivite allergica

Si stima che almeno 500 milioni di persone soffrono di rinite allergica nel mondo.

In Europa la prevalenza della rinite allergica si attesta intorno al 23% della popolazione, ma almeno il 45% dei casi non è diagnosticato¹.

In Italia la prevalenza stimata è, in accordo con il dato europeo, fra il 16 e il 25% della popolazione.

La patologia presenta un picco d'incidenza tra la seconda e la quarta decade di vita per poi ridursi gradualmente nelle altre fasce d'età.

È causata da una reazione IgE-mediata verso allergeni inalanti che determina un'infiammazione della mucosa nasale sostenuta dai linfociti T (Th2).

La riesposizione all'allergene verso cui un soggetto è sensibilizzato, attraverso il legame con le IgE adese a un tipo di cellule residenti nella mucosa nasale, i mastociti, induce il rilascio di sostanze neuroattive e vasoattive (istamina, prostaglandina D2 e cisteinil leucotrieni), responsabili dei sintomi nasali che compaiono in pochi minuti. Successivamente si sviluppa, nella mucosa

nasale, un processo infiammatorio (di tipo Th2) che coinvolge diverse cellule (mastociti, cellule epiteliali, cellule dendritiche, linfociti T, linfociti innati, eosinofili e basofili) ed è causa della persistenza dei sintomi per ore dopo l'esposizione agli allergeni. La mucosa sede di flogosi diventa, inoltre, più reattiva sia all'allergene causale nonché ad altri allergeni o stimoli non allergenici, quali le sostanze irritanti (iperreattività nasale non specifica)².

Dal punto di vista clinico si presenta con rinorrea, starnuti, prurito e ostruzione nasale, reversibili spontaneamente o in seguito a terapia.

Solitamente non è una malattia grave, ma è correlata a un notevole impatto su prestazioni scolastiche e lavorative, vita sociale, qualità del sonno e svolgimento delle attività ludiche all'aperto dei soggetti che ne soffrono con conseguente scadimento della loro qualità di vita.

Inoltre, un dettagliato studio europeo sull'analisi dei costi derivanti dalla perdita di produttività dei soggetti affetti da malattie allergiche respiratorie ha messo in luce l'impatto economico della rinite allergica sulla società a causa del suo mancato o

Conflitto di interessi

Donatella Lamacchia dichiara di aver svolto attività di consulenza didattica e docenza per le aziende Laboratori Guidotti e Chiesi e di aver ricevuto sponsorizzazione per partecipazione ad eventi scientifici dalle aziende Shire, Malesci, Astrazeneca e Chiesi.

Giorgio Walter Canonica dichiara di aver supporto per grant per Ricerca, Advisory Boards o Speaker: A. Menarini, Alk-Abello, Allergy Therapeutics, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi Farmaceutici, Genentech, Guidotti-Malesci, Glaxo Smith Kline, Hal Allergy, Mylan, Merck, Merck Sharp & Dome, Mundipharma, Novartis, Regeneron, Roche, Sanofi-Aventis, Sanofi-Genzyme, Stallergenes-Greer, UCB Pharma, Uriach Pharma, Valeas, Vibor-Pharma.

How to cite this article: Lamacchia D, Canonica GW. Le malattie allergiche delle vie aeree. Rivista SIMG 2020;27(1):62-68.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

TABELLA 1.

Guida per una corretta anamnesi della rinite.

0. È presente familiarità per allergie?		
1. È presente qualcuno dei seguenti sintomi?		
Sintomi solo in una narice	Si	No
Secrezioni dense di colore giallo o verdastro	Si	No
Secrezioni che scendono in gola, specialmente con muco denso	Si	No
Dolore facciale	Si	No
Sanguinamento dal naso	Si	No
Perdita dell'olfatto	Si	No
2. È presente qualcuno dei seguenti sintomi almeno un'ora al giorno, in molti giorni consecutivi o durante una particolare stagione dell'anno?		
Rinorea acquosa	Si	No
Starnuti anche a salve	Si	No
Ostruzione nasale	Si	No
Prurito nasale	Si	No
Congiuntivite	Si	No
La presenza di uno o più sintomi previsti dalla domanda 1 suggerisce una natura NON allergica dei disturbi. Dolore facciale, rinorea purulenta e iposmia sono spesso associati alla rinosinusite, ma non escludono la presenza di rinite allergica. La rinorea acquosa associata ad uno o più degli altri sintomi previsti alla domanda 2 pone un forte sospetto di rinite allergica. Progetto Libra 2019-ARIA Linee guida.		

inadeguato trattamento e, di conseguenza, il risparmio ottenuto da cure corrette³.

Si associa spesso ad altre comorbilità tra cui la più frequente, come già anticipato, è la congiuntivite allergica. Quest'ultima rappresenta l'espressione del processo infiammatorio su descritto a livello della mucosa congiuntivale. Si manifesta con iperemia, prurito, lacrimazione oculare e talora edema palpebrale, sintomatologia che va, dunque, sempre indagata nel paziente rinitico.

I bambini affetti da rinite allergica più frequentemente vanno incontro a otiti ricorrenti e/o resistenti alle terapie mediche e ad intervento chirurgico di adeno-tonsillectomia rispetto ai non allergici.

Infine, la presenza di rinite rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di asma bronchiale allergica⁴.

I costi socio-sanitari attribuiti alla rinite allergica sono rilevanti e ciò dipende, in parte, dalla cronicità della condizione, ma anche dal notevole ricorso del paziente

a farmaci di automedicazione. Questi, se non correttamente utilizzati, possono creare, come vedremo in seguito, complicanze iatrogene (rinite medicamentosa)³.

Secondo le linee guida nazionali per la gestione della rinite allergica, elaborate nell'ambito del progetto mondiale ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), essa si classifica, in base alla durata dei sintomi, in intermittente (< 4 giorni/settimana o < 4 settimane) o persistente (> 4 giorni/settimana e 4 settimane) e, in base alla gravità degli stessi, in moderata-grave (associata ad alterazioni del sonno, limitazioni delle attività quotidiane, riduzione prestazioni lavorative/scolastiche e sintomi gravi) oppure lieve (sintomi che non impattano negativamente sulla qualità di vita del paziente).

Diagnosi

La diagnosi di sospetto della rinite allergica è spesso clinica e si fonda su un'accu-

ta anamnesi volta a indagare i sintomi e la loro correlazione con fattori scatenanti (*trigger*), quali stagione di insorgenza, condizioni meteorologiche (vento, precipitazioni, umidità), prevalenza in ambienti *indoor* o *outdoor*, contatto con animali domestici, familiarità per atopìa e, non in ultimo, risposta a trattamenti empirici con antistaminici o glucocorticoidi nasali (Tab. I).

La diagnosi di certezza si fonda, poi, sulla dimostrazione della sensibilizzazione ad allergeni specifici effettuata mediante test epicutanei (*skin prick test*) e/o test sierologici (dosaggio delle IgE specifiche) e la corrispondenza sintomi-esposizione.

Più in dettaglio gli *skin prick test* vengono effettuati facendo penetrare, superficialmente nella cute del braccio del paziente, estratti liquidi dei principali allergeni inalanti. In caso di positività si osserva una risposta immediata di prurito, eritema e pomfo in corrispondenza dell'allergene cui il paziente è sensibilizzato. Per quantificare gli anticorpi verso un dato allergene e, in tutte le condizioni in cui il test cutaneo è controindicato (ad es. dermatiti, assunzione di farmaci antistaminici), abbiamo a disposizione la ricerca delle IgE specifiche per allergeni stagionali e perenni effettuata tramite un semplice prelievo di sangue.

La sensibilità del test cutaneo e della ricerca delle IgE specifiche è sovrapponibile. Il vantaggio del test sierologico risiede nel fatto che esso è effettuabile in tutte le condizioni in cui il test cutaneo è controindicato. Per contro il test cutaneo offre una risposta immediata e la possibilità di una pronta diagnosi ambulatoriale. È opportuno sottolineare che lo *skin prick test* è effettuabile in qualsiasi stagione dell'anno e che la presenza di sintomatologia rinitica non controindica la sua esecuzione.

Tra le metodiche di diagnostica allergologica di terzo livello, riservate a un setting specialistico, vi è la ricerca degli anticorpi IgE specifici verso singole proteine/peptidi di un allergene. Tale diagnostica molecolare consente di stabilire più specificamente a quale porzione dell'allergene il paziente è sensibilizzato, il che risulta utile soprattutto nei casi di pazienti con poliallergie per distinguere le sensibilizzazioni genuine da quelle dovute a cross-reattività.

Fra le indagini diagnostiche della rinite allergica annoveriamo, infine, la citologia nasale: una metodica non invasiva, economica ed effettuabile ambulatorialmente volta a identificare le caratteristiche cellulari specifiche dell'infiammazione nasale. Consiste nell'osservare al microscopio, dopo opportuna colorazione (May-Grunval - Giemsa), un campione prelevato con un tampone nasale.

Consente allo specialista di distinguere la rinite allergica da quella non allergica in base al quadro infiammatorio osservato. Il ricorso a tale metodica risulta particolarmente rilevante quando l'anamnesi e la clinica non sono sufficienti per giungere a una corretta diagnosi, ciononostante è ancora poco utilizzata.

La diagnosi differenziale della rinite allergica è rappresentata essenzialmente da forme non allergiche, come la rinite vasomotoria e le riniti infettive e dalla rinosinusite cronica. L'eziologia virale è particolarmente rilevante in età pediatrica o in soggetti a contatto con bambini. Risulta interessante che alcune riniti virali, come ad esempio quelle causate da rhinovirus, hanno una stagionalità con un picco di incidenza a settembre e un secondo picco inferiore in primavera, che può far sospettare erroneamente una correlazione con le stagioni polliniche.

La rinite vasomotoria è dovuta a una iperreattività della mucosa nasale che risente delle differenze di temperatura, le quali scatenano episodicamente la sintomatologia.

Nel sospetto di rinosinusite cronica deve essere sempre coinvolto lo specialista otorinolaringoiatra, giacché la diagnosi necessita di metodiche endoscopiche e radiologiche per documentare il processo infiammatorio a carico di uno o più seni paranasali (Tab. I).

Un cenno a parte merita, poi, la rinite allergica locale (LAR) ossia una patologia caratterizzata dalla produzione di IgE specifiche per allergeni inalanti limitatamente alla mucosa nasale.

I soggetti con LAR, pur presentando una sintomatologia rinitica suggestiva con caratteri di stagionalità o innescata da determinati trigger allergenici e risposta a antistaminici, risultano negativi ai test cutanei e al dosaggio di IgE specifiche sieriche.

La LAR è, infatti, identificabile con un test di provocazione nasale specifico con aero-allergeni, metodica attualmente non routinaria, e richiederebbe la dimostrazione di IgE specifiche mucosali con un test che purtroppo è ancora poco standardizzato ⁵.

Trattamento

La terapia della rinite allergica si fonda essenzialmente sulle norme di profilassi ambientale, sulla terapia medica e sull'immunoterapia specifica detta anche desensibilizzazione.

Ove possibile devono essere messe in atto le norme di bonifica anti-acaro e anti-muffe e l'allontanamento della fonte allergenica (ad es. animali domestici).

Laddove la profilassi non è applicabile o comunque non sufficiente da sola, interviene la terapia medica. I farmaci utilizzati nel trattamento della rinite allergica sono gli antistaminici (sistemici e topici), i glucocorticoidi nasali e i cromoni (Fig. 1). Alcuni di questi farmaci sono disponibili come farmaci di automedicazione o da banco e possono essere acquistati senza la prescrizione medica. Tuttavia, come vedremo, in caso di ricorso agli stessi è comunque indicato consultare il medico oltre che attenersi alle indicazioni del farmacista all'atto dell'acquisto.

Gli antistaminici orali o topici di seconda generazione, ossia quelli dotati di minor effetto sedativo, sono raccomandati nelle linee guida per il trattamento della rinite e della congiuntivite allergica in adulti e bambini. L'inizio dell'azione di tali farmaci è rapido motivo per cui possono essere utilizzati al bisogno (terapia *on demand*). L'efficacia degli antistaminici topici è paragonabile a quelli sistemici, ma talora i primi sono meno tollerati dai paziente a causa del sapore amaro.

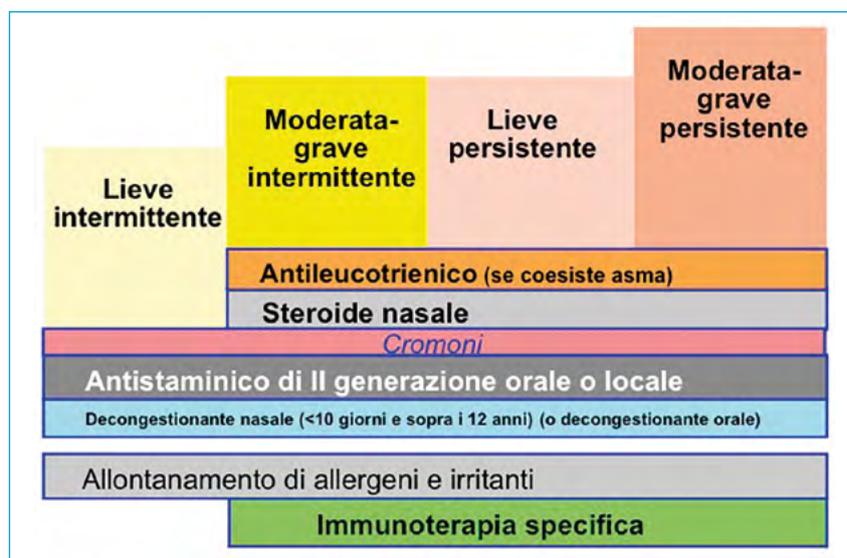
Gli antistaminici di seconda generazione sono soprattutto efficaci su rinorrea, starnuti e prurito. Alcuni di essi possiedono attività antinfiammatorie e agiscono in parte anche sull'ostruzione.

Tuttavia, in generale l'effetto sulla congestione nasale di tale categoria di farmaci è modesto, quindi vengono comunemente consigliati in associazione ai glucocorticoidi nasali.

In gravidanza, condizione in cui la rinite allergica può peggiorare, i farmaci topici rappresentano la prima scelta sebbene la sicurezza di alcuni farmaci antistaminici di seconda generazione è ben comprovata. I glucocorticoidi nasali sono considerati i farmaci più efficaci per il trattamento della rinite allergica stagionale in adulti e bambini. Tale superiorità rispetto agli

FIGURA 1.

Trattamento della rinite allergica. Progetto Libra 2019-ARIA Linee guida (www.progetto-aria.it).



antistaminici è meno evidente per le riniti perenni. Beclometasone, mometasone e fluticasone hanno mostrato di poter migliorare anche eventuali sintomi oculari concomitanti.

In gravidanza è ragionevole continuare lo steroide nasale che ha controllato i sintomi precedentemente invece, se lo steroide nasale si inizia durante la gravidanza, dovrebbe essere preferita la budesonide.

I cromoni (ac. cromoglicico) possono essere usati per il trattamento della rinite e della congiuntivite allergica, hanno un profilo di sicurezza ottimale, ma la loro efficacia è modesta e, dunque, nella pratica clinica risultano attualmente poco impiegati.

Nei trial clinici la combinazione terapeutica che ha mostrato maggiore efficacia è sicuramente quella tra antistaminici e glucocorticoidi nasali.

Di qui il razionale dell'associazione azelastina/fluticasone per uso topico che consente al paziente di assumere una duplice terapia ricorrendo a un unico spray nasale.

Infine, nella rinite allergica, gli antileucotrieni (montelukast) hanno efficacia inferiore agli steroidi topici. Pertanto il loro utilizzo è giustificato solo quando coesistono i sintomi di asma bronchiale.

Molto spesso il paziente con rinite allergica giunge all'attenzione dello specialista dopo aver già utilizzato empiricamente antistaminici disponibili come farmaci di automedicazione o da banco nelle formulazioni a basse dosi in cui sono sovente associati a decongestionanti oppure decongestionanti topici in monoterapia. I decongestionanti nasali mostrano la massima efficacia e rapidità d'azione nell'alleviare l'ostruzione nasale e per questo sono di gran lunga preferiti dai pazienti.

Secondo le linee guida ARIA, però, tale categoria di farmaci è raccomandata, al di sopra dei 12 anni di età e solo per brevi periodi (2-4 settimane) in quanto un utilizzo protratto, oltre a determinare una rapida perdita dell'efficacia clinica, è gravato da importanti effetti collaterali, quali l'insorgenza di una rinite iatrogena con atrofia della mucosa.

Il ricorso ai glucocorticoidi orali per il trattamento protratto della rinite allergica è fortemente sconsigliato in quanto l'utilizzo

cronico di tali farmaci è associato a importanti effetti collaterali.

Infine, sulla base di una valutazione rischio/beneficio, gli steroidi *depot* per via iniettiva (triamcinolone acetone) non sono raccomandati per il trattamento della rinite allergica⁶.

In circa un terzo dei bambini e fino a due terzi degli adulti le terapie mediche su elencate risultano non efficaci o non tollerate.

L'immunoterapia specifica (ITS) è l'unico approccio eziologico che mira alla cura della patologia. Il principio su cui si basa è la somministrazione di una dose costante dell'allergene verso cui il paziente è sensibilizzato per un periodo protratto (3 anni) al fine di indurre la tolleranza del sistema immunitario verso l'allergene causa del disturbo (*down regulation*). L'ITS può essere effettuata per via sottocutanea (SCIT) o per via sublinguale (SLIT). Risultano candidati ideali pazienti in età scolare/giovanile, monosensibilizzati, in cui la sintomatologia allergica sia scarsamente controllata dalla terapia medica ed ove si vogliano prevenire comorbidità (ad es. insorgenza di asma).

Asma bronchiale

L'asma bronchiale è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree che provoca episodi ricorrenti di dispnea, respiro sibilante, oppressione toracica e tosse. Tali sintomi sono associati ad ostruzione bronchiale, diffusa e variabile, che è reversibile spontaneamente o in seguito a trattamento (*Global Initiative for Asthma 2019*).

A seconda della durata dei sintomi la patologia, viene definita intermittente o persistente. L'infiammazione determina, inoltre, iperreattività bronchiale (tendenza dei bronchi a rispondere in maniera esagerata rispetto ai soggetti normali a stimoli specifici e aspecifici).

L'asma bronchiale rappresenta un problema sanitario rilevante sia in termini di incidenza, si stima infatti che colpisca oltre 300 milioni di persone nel mondo, che in termini di gravità in quanto potenzialmente fatale. Sebbene, nella maggior parte dei casi, è ben controllabile con le terapie disponibili, ancora oggi si assiste a un numero di decessi troppo alto causato da questa pato-

logia, anche nei giovani⁷. Ingenti risultano, poi, i costi sanitari per le terapie dell'asma che si aggiungono ai costi sociali dovuti alla perdita di produttività dei soggetti affetti o, nel caso dei pazienti pediatrici, delle loro famiglie³.

A oggi la vecchia classificazione in asma bronchiale allergica (estrinseca) e asma bronchiale non allergica (intrinseca) risulta superata.

Da un punto di vista eziologico è possibile distinguere una tipologia di asma, molto più frequente, in cui l'infiammazione bronchiale è indotta dalla componente del sistema immunitario definita T2, da quella, certamente più rara, in cui l'infiammazione è definita di tipo non-T2.

Nelle forme di asma bronchiale T2 (asma bronchiale allergico ed asma eosinofilo) sono coinvolti molti tipi cellulari sia dell'immunità acquisita che, secondo recenti evidenze, dell'immunità innata. Mentre nelle forme non-T2 risulta predominante l'infiammazione neutrofila (asma associato a obesità o al fumo di sigaretta)⁸.

La più frequente tra le forme di tipo T2 è l'asma bronchiale allergica (~80%), in cui il *primum movens* del processo infiammatorio è innescato da uno stimolo allergenico riconosciuto. Successivamente, a carico delle basse vie aeree, si sviluppa un'infiammazione sostenuta principalmente dagli eosinofili (ma anche linfociti innati, mastociti e basofili) responsabile dell'iperreattività e del rimodellamento bronchiale. Quest'ultimo consiste nell'insieme di processi riparativi e sostitutivi che culminano in un aumentato spessore della parete bronchiale causata da un progressivo restringimento del lume bronchiale e una minore capacità della parete di dilatarsi.

L'asma bronchiale allergico si associa spesso ad altre patologie allergiche, quali la rinocongiuntivite, che spesso costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo dell'asma e la dermatite atopica⁴.

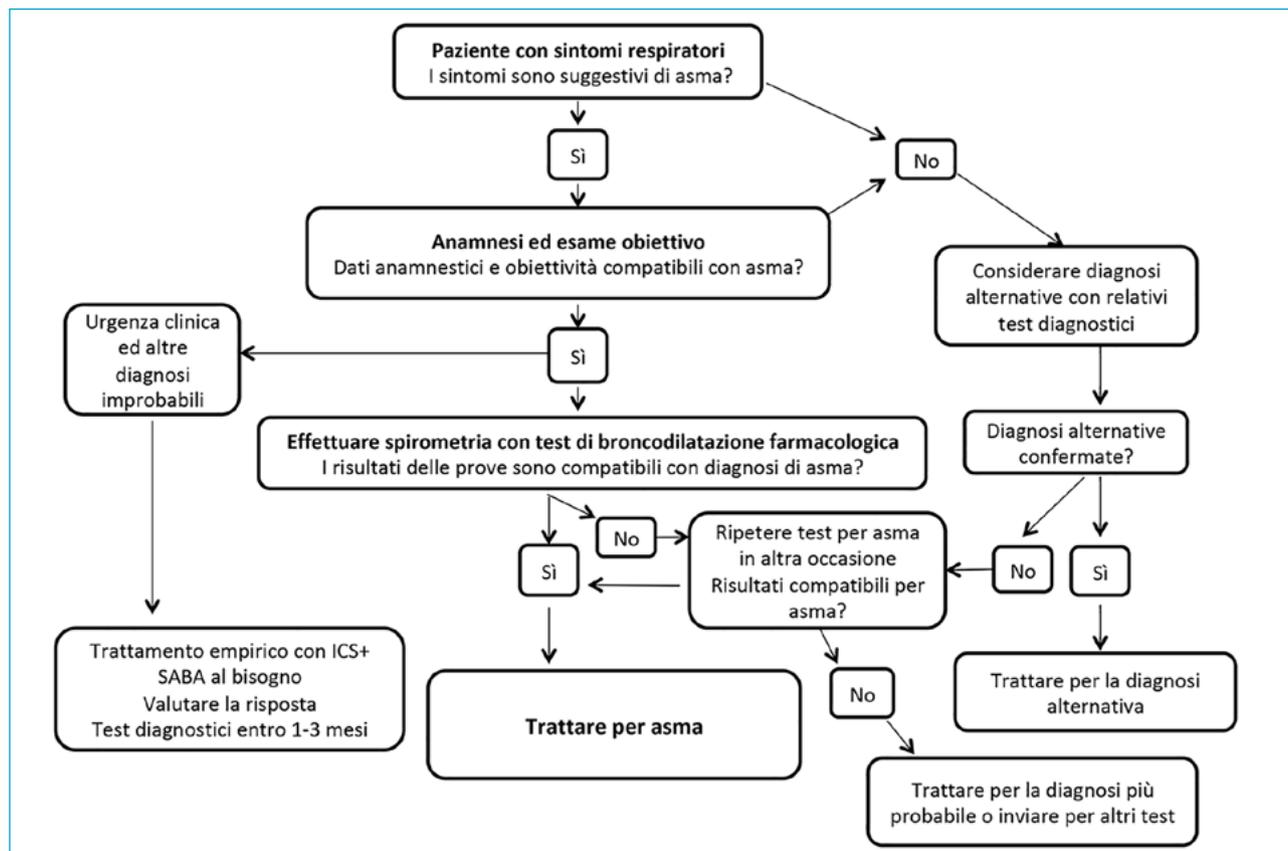
Caratteristicamente associata alle forme di asma bronchiale eosinofilo è invece la rinosinusite cronica con poliposi nasale.

Diagnosi

La diagnosi di asma bronchiale si fonda su un'anamnesi accurata che indaghi la

FIGURA 2.

Flow chart per la diagnosi di asma bronchiale (da documento GINA, Aggiornamento 2019, mod.).



presenza dei sintomi suggestivi (dispnea, respiro sibilante, costrizione toracica e tosse), i quali si presentano tipicamente in maniera episodica, variano nel tempo e nell'intensità, insorgono di solito la notte o alle prime ore del mattino e sono scatenati da esposizione ad allergeni ambientali, esercizio fisico, risate o aria fredda. Spesso la sintomatologia peggiora in occasione di infezioni virali.

L'esame obiettivo del torace può risultare del tutto normale in un soggetto asmatico nelle fasi inter critiche; talora è possibile apprezzare sibili espiratori soprattutto nelle manovre di espirazione forzata.

Il sospetto clinico-anamnestico deve, poi, essere confermato dalla dimostrazione di ostruzione bronchiale mediante un test funzionale, quale l'esame spirometrico basale che, per tale motivo, è mandatorio. Si tratta di un'indagine non invasiva che misura i volumi polmonari.

Secondo le linee guida ATS/ERS per la gestione dell'asma la riduzione del volume espiratorio massimo nel primo secondo di un'espirazione forzata (FEV1) al di sotto del 70% del valore teorico e la riduzione dell'indice di Tiffenau (rapporto tra FEV1 e la capacità vitale forzata) al di sotto del 70% del valore teorico configurano un deficit ostruttivo. In caso di ostruzione, la spirometria basale deve essere seguita dal test di broncodilatazione farmacologica. Tale test consiste nell'effettuare una spirometria dopo 20 minuti dall'inalazione di una dose fissa di un farmaco broncodilatatore (salbutamolo 400 mcg) (Fig. 2). L'aumento del FEV1 del 12% e di più di 200 ml, rispetto al basale, attesteranno la condizione di reversibilità dell'ostruzione caratteristica dell'asma.

Nei casi in cui la clinica sia molto suggestiva, ma le prove basali risultano nella norma, la dimostrazione dell'iperreattività bronchiale

richiede un test di broncoprovocazione con metacolina. In sintesi il test risulta positivo quando, l'inalazione di dosi crescenti di tale sostanza, provoca una riduzione del FEV1 del 20% rispetto al valore basale⁸ (Fig. 3).

FIGURA 3.

Misurazione dell'ossido nitrico esalato: FeNO test.



FIGURA 4.

Terapia dell'asma (da documento GINA, Aggiornamento 2019, mod.).

ICS: corticosteroidi inalatori; LABA: beta2-agonisti a lunga durata d'azione; SABA: beta2-agonisti a breve durata d'azione; LTRA: antagonisti recettoriali dei leucotrieni; OCS: corticosteroidi orali.

FARMACI DI CONTROLLO DI PRIMA SCELTA	STEP 1 ICS a bassa dose- formoterolo al bisogno	STEP 2 ICS a bassa dose o ICS a bassa dose/ formoterolo al bisogno	STEP 3 ICS a bassa dose/ LABA	STEP 4 ICS a dose media/ LABA	STEP 5 ICS a dose alta/ LABA
ALTRE OPZIONI DI TERAPIA DI CONTROLLO	Basse dosi di ICS ogni volta che si assume SABA	LTRA o ICS a basse dosi ogni volta che si assume SABA	ICS a dose media o ICS a bassa dose + LTRA*	ICS a dose alta, aggiungere tiotropio o LTRA*	Aggiungere bassa dose di OCS ma considerare effetti collaterali
FARMACI AL BISOGNO	ICS a bassa dose/formoterolo al bisogno				
Altre opzioni di terapia al bisogno	Beta-agonista a breve durata d'azione				

* Considerare l'aggiunta di SLIT per acaro nei pazienti sensibilizzati con rinite allergica e con FEV1 > 70% del predetto.

Per valutare l'infiammazione bronchiale è disponibile, inoltre, una metodica non invasiva, eseguibile in ambulatorio, sia negli adulti che nei bambini, che consiste nella misurazione dell'ossido nitrico nell'aria espirata (FeNO). I pazienti asmatici presentano concentrazioni di ossido nitrico esalato maggiori dei soggetti non asmatici in ragione dello stato di infiammazione bronchiale e, tali concentrazioni, si innalzano ulteriormente nel corso delle esacerbazioni. Il test è quindi utile soprattutto per il monitoraggio dei pazienti laddove valori di ossido nitrico esalato inferiori a 25 ppb indicano un buon controllo della patologia.

Parallelamente alle prove funzionali devono essere praticate le prove allergologiche cutanee (*skin prick test*) o su siero (IgE totali e specifiche), che accertino la presenza di una sensibilizzazione verso allergeni inalanti (perenni o stagionali).

Molto utile è, poi, il monitoraggio periodico della formula leucocitaria giacché gli eosinofili possono essere più alti della norma

nell'asma allergico e/o aumentare nelle riacutizzazioni di patologia e risultano tipicamente elevati nell'asma eosinofilo.

Trattamento

La terapia dell'asma bronchiale è volta ad azzerare la mortalità correlata alla malattia, controllare i sintomi, ridurre il rischio di riacutizzazioni, prevenire lo sviluppo di complicanze e gli effetti collaterali dovuti all'assunzione dei farmaci, trattare le comorbidità associate e, di conseguenza, ridurre l'impatto complessivo della patologia sulla qualità di vita degli individui affetti.

In quest'ottica risulta fondamentale informare dettagliatamente il paziente al fine di fornirgli gli strumenti adeguati per prendere parte attiva nel processo di cura che prevede anche momenti di autogestione.

La terapia dell'asma deve essere personalizzata e aggiustata in base ai dati clinici e funzionali raccolti ai controlli periodici.

Nelle forme lievi (asma intermittente) è possibile effettuare una terapia al bisogno

(on demand) che prevedeva, fino a poco tempo fa, l'utilizzo di un farmaco broncodilatatore a breve durata d'azione (SABA), mentre ora è indicata un'associazione di cortisonico inalatorio (ICS) + formoterolo (broncodilatatore a lunga durata d'azione, ma a rapido effetto LABA)⁹. Secondo recenti evidenze, riprese dall'aggiornamento del 2019 del documento GINA (*Global Initiative for Asthma*), infatti, l'utilizzo del solo SABA, non previene la progressione della patologia verso forme più gravi né le riacutizzazioni e, il ricorso a dosi crescenti di SABA è direttamente correlato con la gravità e mortalità dell'asma. Per le forme persistenti la terapia di fondo prevede la somministrazione in cronico (1 o 2 volte al giorno) di associazioni inalatorie ICS/LABA in cui la dose di cortisonico (budesonide, beclometasone, fluticasone, mometasone, ciclesonide) sarà bassa, media o alta a seconda del livello di gravità (step GINA da 1 a 5) con, eventualmente dosi aggiuntive al bisogno. In associazione

a tale terapia si possono inserire gli anti-leucotrieni, quali il montelukast (step GINA da 2 a 4), e un anticolinergico, quale il tiotropio (step GINA 4-5). L'impiego di glucocorticoidi orali a basse dosi, previsti nelle forme gravi o nelle riacutizzazioni, deve essere limitato al più breve tempo possibile, perché tali farmaci sono gravati da importati effetti collaterali con elevati costi di gestione¹⁰.

Per le forme di asma bronchiale grave, non controllato da una terapia massimale, il paziente andrà indirizzato presso centri di riferimento per asma grave che, attraverso la caratterizzazione del suo fenotipo (ad es. asma allergico con incremento IgE e/o eosinofilo), porranno indicazione all'eventuale impiego di farmaci biologici. Si tratta di terapie che si avvalgono di molecole proteiche complesse, ad esempio gli anticorpi monoclonali, con lo scopo di modificare il decorso della malattia agendo su una o più molecole chiave nel processo infiammatorio diminuendo gli attacchi d'asma e riducendo

drasticamente l'uso del cortisone¹¹ (Fig. 4).

Bibliografia

- 1 Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758-64.
- 2 Wheatley LM, Togias A. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2015;372:456-63.
- 3 Zuberbier T, Lötval J, Simoens S, et al. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy* 2014;69:1275-9.
- 4 Bousquet J, Agache I, Agarwal A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8.
- 5 Incorvaia C, Fuiano N, Martignago I, et al. Local allergic rhinitis: evolution of concepts. *Clin Transl Allergy* 2017;7:38
- 6 Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy* 2017;47:856-89.
- 7 Vianello A, Caminati M, Crivellaro M, et al. Fatal asthma; is it still an epidemic? *World Allergy Organ J* 2016;9:42.
- 8 International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma." Kian Fan Chung, Sally E. Wenzel, Jan L. Brozek, Andrew Bush, Mario Castro, Peter J. Sterk, Ian M. Adcock, Eric D. Bateman, Elisabeth H. Bel, Eugene R. Bleeker, Louis-Philippe Boulet, Christopher Brightling, Pascal Chanez, Sven-Erik Dahlén, Ratko Djukanovic, Urs Frey, Mina Gaga, Peter Gibson, Qutayba Hamid, Nizar N. Jajour, Thais Mauad, Ronald L. Sorkness and W. Gerald Teague. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-373. *Eur Respir J* 2018, 27 lug. 52 (1). pii: 1352020
- 9 O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
- 10 Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM, et al. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: a pharmaco-economic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *World Allergy Organ J* 2019;12:100007.
- 11 Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med* 2017;377:965-76.

In collaborazione con Federchimica Assosalute