



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



www.simg.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA

5
2020
VOL. 27

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

Direttore Responsabile

Claudio Cricelli

Comitato di Redazione

Ignazio Grattagliano (coordinatore), Stefano Celotto,
Luigi Galvano, Pierangelo Lora Aprile, Alberto Magni,
Gerardo Medea, Erik Lagolio, Alessandro Rossi

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

Editoriale

La partita della vita

C. Cricelli 3

Ricerca

Il delirium nel paziente anziano assistito al domicilio:

uno studio pilota nella Medicina Generale

C. Ricci, A. Pirani, G. Bellelli, L. Casatta, S. Celotto, E. Digiovanbattista, S. Lovascio,
R. Marrocchella, T. Nuzzo, F. Patamia, M. Pellegrini, M. Sciortino, D. Sief, P. Spangaro,
C. Tambalo, K. Urli, I. Zanier 5

L'approccio al paziente con declino cognitivo lieve:

risultati di un'indagine in Medicina Generale

A. Pirani, R. Antonelli Incalzi, G. Biggio, A. Cagnin, A. Marengoni, C. Marra, O. Brignoli 9

Medicina Pratica

L'alterazione degli indici di colestasi in Medicina Generale

M. Berardino, G. D'Ambrosio, D. Pasculli, M. Dell'Orco, T. Mastronuzzi, I. Grattagliano 19

L'antibiotico-resistenza al tempo del COVID-19: tattiche e strategie

E. Lagolio, S. Valbonesi 23

Gestione dei pazienti più vulnerabili all'infezione da SARS-CoV-2.

Ruolo del medico di medicina generale

G. Nati, L. Pagano, R. Melpignano 28

Cure palliative nel paziente con cirrosi epatica

A. Saponara, W. Granà, L. Busco 33

L'Angolo dello Specialista

Il delirium

G. Bellelli 40

Dolore cronico: le cinque regole d'oro nella gestione della costipazione

indotta da oppioidi

F. Marinangeli 44

Demenze: trattamento farmacologico e non farmacologico e gestione dello stress del caregiver

S. Govoni, F. Del Signore, A. Rosi, S.F. Cappa, N. Allegri 50

Acido linoleico: conoscenze in evoluzione sui suoi effetti di salute

A. Poli 57

Colina alfoscerato: attuali evidenze cliniche

F. De Negri 64

Inserto Speciale

HS-Newsletter

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Novembre 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.pacinimedica.it/privacy-policy-informativa-privacy/. Per comunicazioni/informazioni: privacy@pacinieditore.it





La partita della vita

Mai come in questi tempi il nostro Paese è stato sottoposto a prove dure come quelle che stiamo affrontando. Il Servizio Sanitario Nazionale fronteggia una situazione senza precedenti alla quale deve adattarsi con rapidità e capacità di reazione immediata.

Ma la prova più dura e per questo più grande e di maggior valore è affrontata oggi dalla Medicina Generale italiana, comparto professionale dimenticato, talvolta deriso, spesso trattato con sufficienza e disattenzione.

Di fronte al dilagare incontrollabile della pandemia, oggi di fatto una sindemia – un insieme cioè di patologie pandemiche non solo sanitarie ma anche sociali, economiche, psicologiche, dei modelli di vita, di fruizione della cultura e delle relazioni umane –, si scopre tardivamente che presidiare il territorio, controllandone i micro-fenomeni casa per casa,

individuo per individuo, persona per persona, famiglia per famiglia, momento per momento può essere affidato esclusivamente alla Medicina Generale italiana, l'unico comparto sanitario e medico saggiamente a suo tempo pensato per queste finalità, tuttavia stoltamente negli anni mai dotato di tutti gli strumenti semplici da identificare ma complessi da incardinare nella professione.

È davvero singolare che una partita così importante debba essere affrontata con gli strumenti dell'emergenza generando contrasti, paure, dubbi e divisioni all'interno della professione e dei medici.

E come potrebbe essere altrimenti?

La partita viene scaraventata su una professione raramente e sporadicamente ben organizzata, con attrezzature, personale di studio, tecnologie sanitarie spesso inesistenti, risorse economiche inadeguate, una quantità di compiti, mansioni e prospettive di lavoro che ha bisogno di anni per essere integrata adeguatamente in uno schema e in strutture professionali pensate a ribasso, ai margini del sistema sanitario e deliberatamente trascurate a favore di una medicina specialistica ipertrofica sulla quale per anni molte regioni hanno pensato di spostare addirittura i compiti propri della medicina del territorio.

Siamo stati scaraventati a mani nude contro COVID-19 ancora oggi senza protezioni e DPI minimamente sufficienti, senza preparazione e con messaggi contraddittori e privi di qualunque supporto.

Carne da macello come le truppe di un tempo, sbeffeggiate talvolta dagli stessi generali che le spedivano al macello.

Questa stessa professione oggi esprime due reazioni contrastanti e apparentemente antitetiche.

La prima è di rifiuto, di paura e di sgomento. Come facciamo ad affrontare una prova come questa e nuovi compiti come quelli sottoscritti oggi con la SISAC? Tutti i medici di medicina generale del Paese, senza alcuna eccezione, si stanno ponendo questo problema e fanno fatica a trovare una risposta. In queste ore la Medicina Generale sta subendo l'impatto incredibile di sessanta milioni di cittadini impauriti, disorientati e bisognosi di cure, farmaci, informazioni tempestive e risposte concrete.

Come facciamo, dicono i medici di Medicina Generale, ad affrontare il diluvio generato da COVID-19, la stagione invernale con i suoi problemi epidemici, la vaccinazione antinfluenzale, la cura degli anziani, il monitoraggio dei cronici, la risposta alle domande ed esigenze convulse e incontrollabili dei cittadini che chiedono risposte alle quali nessuno e in particolare i grandi esperti del tutto sanno dare una risposta?

E malgrado questa catastrofe che si sta abbattendo sulla Medicina Generale, ci chiedono di tracciare COVID-19 ed eseguire anche i tamponi rapidi?

In quali studi medici di grazia? Studi medici pensati per un'attività completamente diversa.

Con quale inesistente o insufficiente personale? Ohibò, personale di segreteria ma raramente dotato di competenze sanitarie. Con quale modello organizzativo, con quali supporti infermieristici?

How to cite this article: Cricelli C. La partita della vita. Rivista SIMG 2020;27(5):3-4.

© 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>

Questo stanno pensando con rabbia e rassegnazione l'assoluta stragrande maggioranza dei nostri colleghi.

E nessuno per favore abbia l'ardire di tacciarli di viltà. Si tratta di banale buon senso e consapevolezza dei propri limiti.

Ma c'è una seconda reazione che scaturisce da una riflessione più attenta.

Per la prima volta nella sua storia il Sistema Sanitario Nazionale ammette con questo accordo il fallimento della sua visione miope della Medicina Generale. Per la prima volta è costretto ad ammettere che senza la Medicina Generale non si va da nessuna parte. COVID-19 è la tempesta perfetta di TUTTI i problemi sanitari. Non è solo una malattia infettiva ad alto tasso di letalità. È una sfida a impedire che la parte più fragile della nostra popolazione si ammali. È la controprova che la buona cura delle cronicità paga con interessi al quadrato.

COVID-19 non è un virus ma una critica al nostro modo superficiale di utilizzare le conoscenze e le evidenze che possediamo da decenni e che ci avrebbero consentito di affrontare non la pandemia, ma la gestione sapiente dei problemi medici e sanitari di questi tempi moderni e di queste popolazioni.

Questa seconda reazione noi sosteniamo; appartiene al mondo del coraggio civile e professionale e dell'orgoglio che è presente in tutti noi medici.

Questa sta diventando la partita della nostra vita.

Accettare la sfida dei tamponi e quella della disponibilità di tecnologie sanitarie non deve trasformarsi in un atto di rassegnazione.

Impone, al contrario, una risposta lucida e decisa.

Innanzitutto occorre definire come si fa, con quali regole, a quali condizioni, con quali modalità, con quale addestramento, con quali supporti, con quali assolute irrinunciabili protezioni e condizioni di sicurezza.

Dove queste condizioni non esistono, queste prestazioni non sono effettuabili.

Dove sia possibile organizzare le nuove attività devono essere forniti tutti gli strumenti e il tempo per svolgere queste pratiche mediche e sanitarie.

Ma dalla professione deve emergere un altro messaggio forte e definitivo.

Chiedere uno sforzo e un impegno come questo significa aggravare le condizioni di lavoro dei medici di famiglia.

Siamo disposti a tenere alta la testa e mostrare la fronte solo se tutto questo fa parte di un cambiamento radicale, irreversibile e serio delle nostre condizioni di lavoro.

Siamo disposti a compiere questo sforzo a favore del nostro Paese e dei suoi cittadini solo se contestualmente si sottoscrive un memorandum di intenti che stravolga il vecchiume dell'attuale organizzazione delle cure del territorio garantendo la nascita di una Medicina Generale moderna, efficiente, ben organizzata, con standard qualitativi e dotazione di risorse economiche e umane di altissimo livello.

Possediamo tutti gli strumenti e le conoscenze per questa svolta epocale.

Rinnoviamo il messaggio già inviato ai politici a suo tempo: "È bene sappiate che i medici di famiglia hanno sviluppato una straordinaria consapevolezza delle loro responsabilità e mediamente la professione ha vedute più aperte ed avanzate della politica.

Senza presunzione: spesso siamo un passo avanti alla politica che dovrebbe darci guida e indirizzo.

Studiamo, impariamo e mettiamo in atto una medicina migliore di quella che ci concedete di fare. Stiamo elaborando soluzioni per le cure primarie che toccherebbe alla politica sanitaria proporre".

Solo questo è uno scambio accettabile. Un grande sacrificio in cambio della garanzia di un grande, diverso futuro.

Il *delirium* nel paziente anziano assistito al domicilio: uno studio pilota nella Medicina Generale

Clara Ricci¹, Alessandro Pirani², Giuseppe Bellelli³, Lucia Casatta¹, Stefano Celotto¹, Elisabetta Digiovanbattista¹, Serafina Lovascio¹, Raffaella Marrocchella⁴, Teresita Nuzzo⁴, Francesca Patamia¹, Marina Pellegrini¹, Maurizio Sciortino⁴, Denise Sief¹, Paola Spangaro¹, Claudio Tambalo⁴, Katia Urli¹, Ilaria Zanier¹

¹ SIMG Udine; ² SIMG Ferrara; ³ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-Bicocca - UOC Geriatria, Azienda Ospedaliera San Gerardo Monza; ⁴ SIMG Verona

Riassunto

La ricerca italiana è all'avanguardia nello studio del *delirium* del paziente anziano ospedalizzato mentre non risulta vi siano studi nell'ambito della Medicina Generale. Per cercare di colmare questa lacuna, quindici medici di medicina generale delle province di Udine e Verona hanno intrapreso una ricerca volta a indagare la presenza di *delirium* nel proprio setting. Scopo dell'articolo è presentare i risultati di questa esperienza.

Introduzione

Il *delirium* è una sindrome neuropsichiatrica caratterizzata da un cambiamento improvviso delle performance cognitive (specie capacità attentive e consapevolezza di sé nell'ambiente) e da alterata "vigilanza" e tendenza alla fluttuazione dei sintomi (*Acute Brain Dysfunction*). Il *delirium* non è spiegabile sulla base di un preesistente disturbo neurocognitivo maggiore ed è la diretta conseguenza di un problema clinico o conseguente a molteplici eziologie. Il *delirium* ha tre modalità di presentazione clinica: ipercinetico, ipocinetico e forme miste^{1,2}. La comparsa di *delirium* è dovuta sia a fattori predisponenti, quali l'età avanzata e la presenza di demenza, sia a fattori precipitanti, quali infezioni (principalmente

respiratorie e urinarie), infarto miocardico, ictus, coprostasi, globo vescicale, patologie con cui ci confrontiamo quotidianamente nell'assistenza ai nostri pazienti anziani.

La comparsa di un *delirium* durante un ricovero correla con un peggioramento dello stato funzionale e cognitivo e un aumento dei tempi di degenza ospedaliera, dei costi sanitari, dei tassi di mortalità^{1,2}.

Sono numerosi gli studi sul *delirium* effettuati nel nostro Paese su anziani istituzionalizzati o ospedalizzati^{3,4} ma nell'ambito della Medicina Generale (MG) italiana è un argomento ancora poco studiato.

Secondo uno studio statunitense⁵ la prevalenza del *delirium* negli anziani assistiti al domicilio è intorno al 2%.

Anche per la *British Geriatric Society* la

prevalenza del *delirium* nella comunità è pari all'1-2%, sebbene aumenti al 14% nei pazienti di età superiore a 85 anni⁶.

Ma la realtà dei pazienti assistiti dai *Primary Care Physician* americani e inglesi è diversa da quella dei medici di medicina generale (MMG) italiani. Questi numeri valgono anche per noi?

Da queste premesse scaturisce la necessità di studiare la presenza di questa sindrome dalla clinica sfuggente e di difficile inquadramento diagnostico anche nel nostro territorio.

La diagnosi è clinica e si basa sull'osservazione del paziente e sulle informazioni fornite dai caregiver: è quindi una diagnosi di competenza del MMG che conosce bene il paziente e i suoi caregiver.

Conflitto di interessi

Clara Ricci, Alessandro Pirani, Giuseppe Bellelli, Lucia Casatta, Stefano Celotto, Elisabetta Digiovanbattista, Serafina Lovascio, Raffaella Marrocchella, Teresita Nuzzo, Francesca Patamia, Marina Pellegrini, Maurizio Sciortino, Denise Sief, Paola Spangaro, Claudio Tambalo, Katia Urli e Ilaria Zanier dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Ricci C, Pirani A, Bellelli G, et al. Il *delirium* nel paziente anziano assistito al domicilio: uno studio pilota nella Medicina Generale. Rivista SIMG 2020;27(5):5-8.

© 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>

Purtroppo, però, la MG italiana non ha ancora strumenti validati che consentano di diagnosticare il *delirium*.

Uno dei test più usati per la rilevazione del *delirium* è il 4AT⁷ visibile sul sito <https://www.the4at.com>

La *British Geriatric Society* nel *Comprehensive geriatric assessment toolkit for primary care practitioners*⁸ raccomanda questo test come strumento di individuazione del *delirium* per i *General Practitioner* del Regno Unito.

Il test 4AT è stato presentato ai MMG durante il corso organizzato della SIMG-SIN, tenutosi in diverse regioni italiane nell'anno 2019, dal titolo *Approccio ai pazienti con sospetto disturbo neurocognitivo*.

La conoscenza di questo strumento di screening, anche se non validato per il setting della MG italiana, ha stimolato alcuni di noi MMG a interrogarci sulla presenza del *delirium* fra i nostri assistiti e sulla nostra capacità di riconoscerlo. Ci siamo posti quindi queste domande: siamo in grado di riconoscere il *delirium*? e quanto ne vediamo nel nostro lavoro?

Materiali e metodi

Sono stati coinvolti nello studio 15 MMG: 11 di Udine e 4 di Verona. In un primo momento ci siamo riuniti per confrontarci riguardo alle nostre conoscenze sul *delirium*; abbiamo quindi deciso di sondare le nostre capacità di riconoscerlo nelle visite domiciliari di pazienti ≥ 75 anni (nuova soglia di anzianità, secondo la proposta SIGG 2018)⁹.

Setting e criteri di inclusione: visite domiciliari sia urgenti che programmate a pazienti ≥ 75 anni. Periodo: 1-31 ottobre 2019.

Criteri di esclusione: sono stati esclusi i pazienti in cui l'intervista non sarebbe stata attendibile: afasici, affetti da sordità totale, in coma o i pazienti con un'urgenza medica tale da controindicare l'esecuzione del test in occasione della visita.

Strumenti: lo studio prevedeva che a ogni paziente di età ≥ 75 anni, visitato al domicilio (sia per motivi urgenti che per visita programmata), venisse somministrato il test e che fosse compilata una scheda conoscitiva (Fig. 1).

La scheda conoscitiva riportava il tipo di visita effettuata (se urgente o controllo

programmato), il tipo di assistenza di cui il paziente usufruiva, il numero e la tipologia dei farmaci assunti (prestando particolare attenzione ai farmaci antipsicotici, ai sedativi e all'utilizzo di anticolinesterasici o di memantina) e utilizzava il *Charlson Index*¹⁰ come indice di comorbidità del paziente.

Se il risultato del test 4AT risultava positivo, il MMG doveva esprimere il suo parere sulla presenza o meno, in quel soggetto, di *delirium* e quale fosse la tipologia di *delirium* (ipercinetico, ipocinetico o misto).

Elaborazione dati: nell'analisi dei dati è

stato considerato soltanto il punteggio del test eseguito al primo accesso domiciliare nel corso del mese indice.

Risultati

Nel corso del mese di ottobre 2019 abbiamo somministrato il test 4AT a 123 pazienti con età compresa fra i 75 e i 99 anni; di questi, 36 sono risultati positivi (29%) per lo screening del *delirium* (Tab. I).

La descrizione dei 36 positivi è riportata in Tabella II. I pazienti positivi al 4AT erano,

FIGURA 1.
Scheda conoscitiva del paziente.

Nome e Cognome del paziente:		data:
MMG curante:		
VISITA DOMICILIARE:		
<input type="checkbox"/> PROGRAMMATA		
<input type="checkbox"/> URGENTE motivo: _____		
ASSISTENZA:		
<input type="checkbox"/> A CASA se si: con aiuto di personale esterno alla famiglia (badante)? SI ___ NO ___		
<input type="checkbox"/> RESIDENZA PER ANZIANI		
UTILIZZO DI RESTRIZIONI FISICHE (nell'ultima settimana):		
<input type="checkbox"/> SI		
<input type="checkbox"/> NO		
DIMISSIONE OSPEDALIERA RECENTE (negli ultimi 30 giorni):		
<input type="checkbox"/> SI		
<input type="checkbox"/> NO		
COMORBIDITA' (lista tratta dal Charlson Index)		
<input type="checkbox"/> STORIA DI INFARTO MIocardICO (non solo cambiamenti ECG)		
<input type="checkbox"/> SCOMPENSO CARDIACO		
<input type="checkbox"/> VASCULOPATIE PERIFERICHE (incluso aneurisma aortico ≥ 6 cm)		
<input type="checkbox"/> MALATTIE CEREBROVASCOLARI (ictus lievi o moderati o TIA)		
<input type="checkbox"/> DEMENZA		
<input type="checkbox"/> MALATTIE POLMONARI CRONICHE		
<input type="checkbox"/> MALATTIE DEL CONNETTIVO		
<input type="checkbox"/> ULCERA PEPTICA		
<input type="checkbox"/> EPATOPATIE LIEVI (incluse epatiti croniche, senza ipertensione portale)		
<input type="checkbox"/> DIABETE SENZA DANNO D'ORGANO		
<input type="checkbox"/> EMIPLEGIA		
<input type="checkbox"/> MALATTIE RENALI MODERATE O SEVERE		
<input type="checkbox"/> DIABETE CON DANNO D'ORGANO		
<input type="checkbox"/> TUMORI NON METASTATIZZATI (escludere se sono passati ≥ 5 aa dalla diagnosi)		
<input type="checkbox"/> LEUCEMIA (acuta o cronica)		
<input type="checkbox"/> LINFOMA		
<input type="checkbox"/> MALATTIA EPATICA MODERATA O SEVERA		
<input type="checkbox"/> TUMORE METASTATICO SOLIDO		
<input type="checkbox"/> AIDS (non solamente HIV positivo)		
FARMACI IN USO (principi attivi):		

DIAGNOSI CONCLUSIVA: _____		

TABELLA I.

Caratteristiche cliniche dei 123 pazienti inclusi nella ricerca e valutati con il test 4AT.

	4AT positivo	4AT negativo
Numero di pazienti	36	87
Charlson Index ≥ 5	7 (19%)	15 (17%)
Visita in urgenza	17 (47%)	23 (26%)
Demenza	27 (75%)	25 (28%)
Assistenza esterna	25 (69%)	38 (43%)
Antipsicotici e/o sedativi	16 (44%)	29 (33%)
Dimissioni recenti	6 (16%)	15 (17%)
Politerapia	25 (69%)	54 (62%)
Presenza di delirium secondo il MMG	8	0

TABELLA II.

Tipologia dei 36 pazienti risultati positivi al test 4AT.

Patologie Sistema Nervoso Centrale	27 (75%) con disturbo neurocognitivo maggiore, 3 Parkinson, 2 ictus pregresso, 1 psicosi depressiva
Comorbidità	7 con un Charlson Index ≥ 5 (cut-off oltre il quale è bassa la probabilità di sopravvivenza a 10 anni)
Assistenza	25 (69,4%) necessitavano di assistenza esterna alla famiglia (badanti, infermieri, assistenti domiciliari)
Misure di salvaguardia	17 (47,2%) necessitavano di spondine al letto o cintura pelvica
Farmaci	16 (44,4%) assumevano antipsicotici e/o sedativi

in larga misura, persone con patologie del Sistema Nervoso Centrale, con dipendenza nelle attività della vita quotidiana (ADL), con disturbi comportamentali che richiedevano misure fisiche di salvaguardia o farmacologiche di stabilizzazione del comportamento. Solo in 8 su 36 pazienti (22% dei positivi), tuttavia, al termine della visita il MMG ha indicato la presenza di delirium.

Fra gli 8 pazienti in cui il MMG aveva diagnosticato la presenza di delirium: 3 presentavano la forma ipercinetica e 5 quella ipocinetica (di cui 1 ricoverato e poi deceduto per polmonite). Tutti gli 8 pazienti avevano un'età ≥ 85 anni, 7 di essi erano assistiti da personale esterno alla famiglia e 4 erano stati dimessi da un ricovero ospedaliero da meno di 30 giorni. Si trattava quindi di pazienti particolarmente fragili.

Discussione

Dallo studio emerge una discrepanza fra la percezione del delirium da parte del MMG e l'oggettivazione tramite il test 4AT. Questa differenza non è un problema pertinente solo al MMG, anzi è in linea con studi condotti in altre realtà.

C'è ancora una scarsa conoscenza fra noi MMG riguardo al delirium. La raccolta dei dati è stata preceduta da una formazione probabilmente insufficiente: un solo incontro preparatorio è troppo poco per introdurre una sindrome misconosciuta. Inoltre abbiamo utilizzato un test per il delirium molto diffuso ma ancora non validato per la nostra pratica clinica e, pertanto, non si può escludere che i nostri dati sottostimino la reale presenza di delirium nel setting della MG.

Sicuramente, rispetto alla realtà ospedalie-

ra, la conoscenza prolungata del paziente e il dialogo costante con i suoi caregiver permettono al MMG di percepire anche piccoli cambiamenti dello stato mentale del paziente a rischio di delirium e l'utilizzo del test 4AT ci ha permesso di focalizzare maggiormente la nostra attenzione sul riconoscimento di questo disturbo, quindi probabilmente di giungere più rapidamente alla sua diagnosi. Nel complesso il dato suggerisce la necessità di valutare in modo standardizzato e non a impressione clinica la presenza di delirium nel soggetto anziano.

Punti di debolezza: la ricerca ha avuto una durata limitata a un solo mese e quindi la numerosità della casistica è ridotta. È mancata una valutazione della presenza di delirium nei casi con test AT4 negativo.

Punti di forza: è stata individuata un'area clinica emergente e sconosciuta nella casistica in progressivo aumento di anziani con comorbidità complessa e fragili ed è nata una cooperazione interdisciplinare tra MMG e geriatri.

Conclusioni

Il nostro studio evidenzia che il delirium ha una rilevante prevalenza nell'attività quotidiana della MG pur essendo quasi sconosciuto a molti. L'associazione fra delirium e disturbo neurocognitivo è alta anche nella nostra realtà e la distinzione fra i due quadri è, talvolta, una vera sfida.

La nostra esperienza dimostra che il MMG è sicuramente in grado di riconoscere il delirium se adeguatamente formato tramite corsi diffusi sul territorio e dotato di strumenti validati, rapidi, semplici e adeguati ai suoi ritmi di lavoro.

La MG deve quindi conoscere il delirium e saperlo individuare perché con l'invecchiamento progressivo della popolazione italiana ci saranno sempre più assistiti con disturbi neurocognitivi e comorbidità complessa, in cui la presenza di delirium è più probabile e, anzi, può essere l'unico "segnale" di una grave patologia sommersa che il paziente non riesce a riconoscere o a riferire. Gli errori diagnostico-terapeutici in questo campo possono portare conseguenze rilevanti, come ad esempio trattare con psicofarmaci uno scompenso car-

diaco o un'infezione respiratoria/urinaria. Il rischio di non riconoscere la presenza di *delirium* espone quindi il soggetto che ne è affetto a una probabilità più elevata di eventi avversi.

Bibliografia

- 1 Bellelli G, Nobili A, Annoni G, et al.; REPOSI (REgistro POliterate SIMI) Investigators. Under-detection of delirium and impact of neurocognitive deficits on in-hospital mortality among acute geriatric and medical wards. *Eur J Intern Med* 2015;26:696-704.
- 2 Bellelli G, Morandi A, Zanetti E, et al.; AIP Delirium Study Group. Recognition and management of delirium among doctors, nurses, physiotherapists, and psychologists: an Italian survey. *Int Psychogeriatr* 2014;26:2093-102.
- 3 Mossello E, Tesi F, Di Santo SG, et al.; Italian Study Group on Delirium. Recognition of delirium features in clinical practice: data from the "Delirium Day 2015" National Survey. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:302-8.
- 4 Bellelli G, Morandi A, Di Santo SG, et al.; Italian Study Group on Delirium (ISGoD). "Delirium Day": a nationwide point prevalence study of delirium in older hospitalized patients using an easy standardized diagnostic tool. *BMC Med* 2016;14:106.
- 5 Fick DM, Kolanowski AM, Waller JL, et al.: Delirium superimposed on dementia in a community-dwelling managed care population: a 3-years retrospective study of occurrence, cost and utilization. *J Gerontol Med Sci* 2005;60A:748-53.
- 6 www.bgs.org.uk
- 7 Bellelli G, Morandi A, Davis DH, et al. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing* 2014;43:496-502.
- 8 www.cgakit.com
- 9 www.sigg.it/wp-content/uploads/2018/12/News_Quando-si-diventa-anziani.pdf
- 10 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.

L'approccio al paziente con declino cognitivo lieve: risultati di un'indagine in Medicina Generale

Alessandro Pirani¹, Raffaele Antonelli Incalzi², Giovanni Biggio³, Annachiara Cagnin⁴, Alessandra Marengoni⁵, Camillo Marra⁶, Ovidio Brignoli^{1,7}

¹ SIMG Firenze; ² UOC Gerontologia, Policlinico Universitario Campus Biomedico, Roma; ³ Sezione di Neuroscienze, Dipartimento di Biologia Sperimentale, Università degli Studi di Cagliari; ⁴ Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Padova;

⁵ UOC Medicina 1 a indirizzo geriatrico, ASST Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia; ⁶ UOC Neurologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma; ⁷ ATS Brescia

Summary

Mild neurocognitive decline (Mild Cognitive Impairment, MCI) is a mild impairment in memory and/or other cognitive functions without repercussions on the usual functional autonomy. The rationale for identifying MCI in General Practice is the early implementation of preventive and therapeutic measures. A national survey was carried out to study the General Practitioners (GPs) approach to MCI with a questionnaire of 12 questions (definition, epidemiology, diagnosis, in-depth investigations, therapy). The survey was completed by 214 GPs (38% F, 51.4% > 55 years). The definition of MCI was correct in 85% of GPs: the symptoms were mainly reported by the spouse (52%). In the presence of at least one symptom, the GPs applies psychometric tests in 47% of cases (MMSE: 60%, GPCog: 20%). The in-depth examinations prescribed are: blood exams (64%), brain CT scan (58%), Doppler of supra-aortic trunks (46%). The therapeutic measures managed by GPs are: dietary advice, lifestyle, therapy review, cholinergic drugs (11%) and nutrients for cognitive functions (35%). The GPs clinical approach to MCI was found to be adequate while the therapeutic approach is more heterogeneous. It is indicated to confirm these results in a larger sample of GPs and to promote in General Practice continuing medical education for the MCI.

Introduzione

Il declino neurocognitivo lieve o minore (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) è uno stato di funzionalità cognitiva intermedio tra la normalità e le demenze. L'MCI può essere "amnesico" e "non amnesico" e le due forme sono caratterizzate dalla compromissione di una singola funzione cognitiva (singolo dominio) o di più funzioni cognitive (multidominio). I quattro sottotipi di MCI che si vengono a delineare possono evolvere in

una delle quattro principali forme di demenza: Alzheimer, vascolare, frontotemporale e a corpi di Lewy (Fig. 1)^{1,2}.

La condizione di MCI è stata inclusa come nuova entità nosologica nel DSM-5 come "Disturbo neurocognitivo minore" e si differenzia dal disturbo neurocognitivo maggiore (le demenze) per la riduzione della memoria e/o di un'altra funzione cognitiva rispetto al normale livello precedente di funzionamento, ma senza che si manifestino ripercussioni sull'autonomia nelle attività di base e

strumentali della vita quotidiana, misurate con le scale ADL, IADL, FAQ³.

I fattori di rischio per il MCI sono: età, sesso maschile e bassa scolarità⁴. L'incidenza di MCI nella popolazione generale viene stimata tra 5,1 e 168 casi per 1.000 anni/persona e la prevalenza è pari al 5,9% nella popolazione con età superiore ai 60 anni, con un incremento per fasce d'età dal 4,5% tra 60 e 69 anni al 5,8% tra 70 e 79 anni fino al 7,1% tra 80 e 89 anni⁵. La condizione di MCI può rimanere stabile, regre-

Conflitto di interessi

Ovidio Brignoli dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Pirani A, Antonelli Incalzi R, Biggio G, et al. L'approccio al paziente con declino cognitivo lieve: risultati di un'indagine in Medicina Generale. Rivista SIMG 2020;27(5):9-18.

© 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>

dire alla normalità, evolvere in demenza. Considerando vari studi prospettici, il tasso medio di stabilità a 3 anni del MCI è del 34% mentre il tasso medio annuo di remissione alla normalità è del 16% circa: la remissione è favorita dall'assenza di ApoE4 e disturbi della memoria episodica e dalla presenza di comorbidità medica o psichiatrica. Il tasso annuo di conversione da MCI a demenza, principalmente nella demenza di Alzheimer, varia dal 10 al 15%⁶.

Il razionale per l'individuazione tempestiva del MCI è la possibilità di attuare misure preventive e terapeutiche per ridurre la possibile evoluzione in demenza⁷. In quest'ambito un ruolo chiave spetta al medico di medicina generale (MMG), che conosce il paziente, la sua famiglia e/o i caregiver ed ha quindi la massima possibilità di cogliere i segnali di allarme del disturbo, sia mnemonici che comportamentali (ad esempio depressione a esordio tardivo), di individuarlo mediante strumenti idonei e di organizzare approfondimenti diagnostici e interventi terapeutici⁸. Per individuare la presenza di un disturbo neurocognitivo, il MMG dispone di uno strumento psicometrico, specifico per la Medicina Generale, (MG) di facile e rapida applica-

zione: il *General Practitioner Assessment of Cognition* (GPCog) (Fig. 2)^{9,10}.

Attualmente non esistono dati di evidenza che identifichino una terapia farmacologica efficace, specifica del MCI. Considerate queste premesse, con il contributo della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), è stata organizzata una survey nazionale con lo scopo di identificare i punti di forza e di debolezza nell'attuale approccio al problema del MCI da parte del MMG.

Materiali e metodi

Un gruppo multidisciplinare di sette esperti sul tema del MCI (due geriatri, due neurologi, due MMG appartenenti alla SIMG, un farmacologo) ha analizzato la tematica della gestione territoriale del MCI in Italia per mezzo di un'intervista a domande aperte registrate sottoposte a nove MMG distribuiti su tutto il territorio nazionale e aventi come macroaree: l'analisi dello scenario attuale del MCI in Italia, gli strumenti diagnostici e di intervento a disposizione del MMG, gli *unmet needs*. Una prima riunione del gruppo di studio avvenuta a Bologna il 7 giugno 2019 ha

avuto come obiettivo l'analisi delle interviste e la successiva elaborazione di una survey a tema. La survey è stata distribuita via mail a tutti i MMG iscritti alla SIMG, in italiano, a partire dal 26 luglio 2019, ed è rimasta disponibile per la compilazione fino al 30 settembre 2019. Una mail di reminder è stata inviata a coloro che non avessero ancora partecipato. L'adesione è stata su base volontaria e le risposte sono state anonimizzate. I dati demografici riferiti ai MMG partecipanti sono stati acquisiti tramite il database della SIMG. La survey è riportata in Tabella I. Si compone di 12 domande, di cui tre a risposta aperta e nove a scelta obbligata (5 a risposta unica e 4 a risposta multipla). I temi principali trattati sono stati la definizione (domanda 1), l'epidemiologia (domande 2 e 3), la diagnosi e le indagini di approfondimento (domande 4-9), la terapia del MCI (domande 10-12). Il gruppo di esperti si è riunito per la seconda volta a Bologna il 16 settembre 2019 per analizzare i dati preliminari.

Risultati

Un totale di 214 MMG ha completato la survey nel periodo indicato. Tutte le domande

FIGURA 1.
MCI: algoritmo diagnostico².

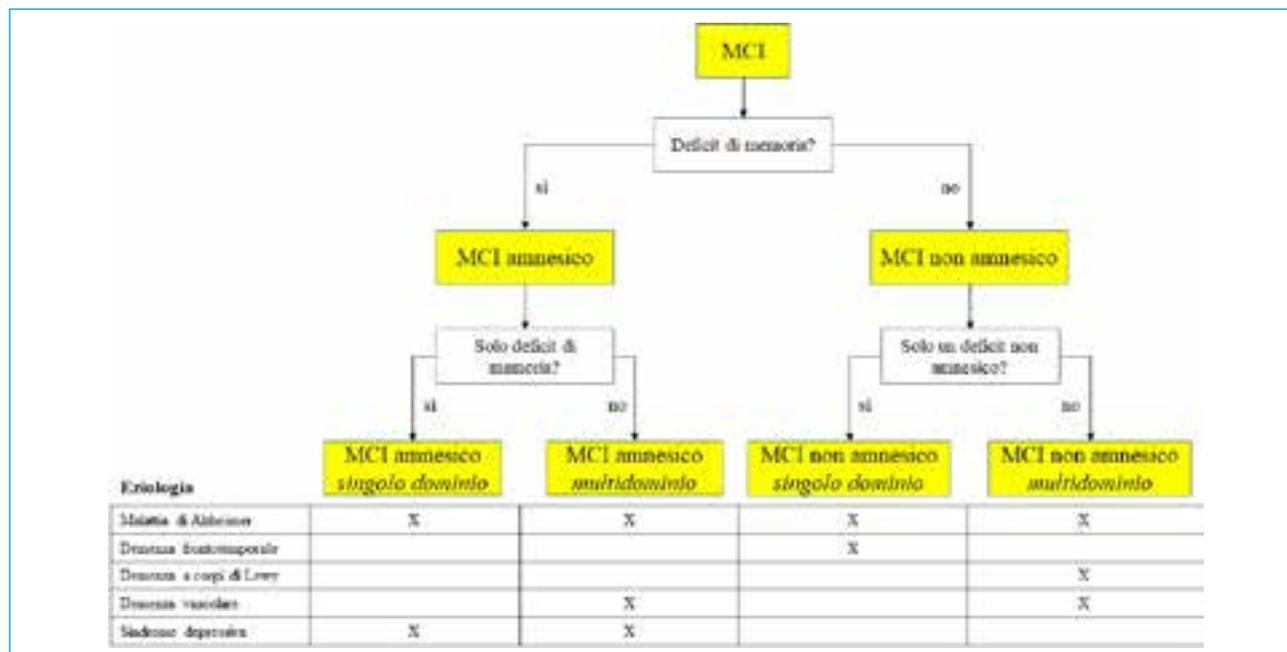


FIGURA 2.
GPCog.

GPCog (General Practitioner assessment of Cognition). Breve test per valutare le funzioni cognitive in Medicina Generale

Data ___/___/___ Cognome Nome _____* Nato/a ___/___/___ Anni di Scuola: ___

A) VALUTAZIONE DEL PAZIENTE Salvo indicazione contraria, formulare ogni domanda una volta sola.

RICHIAMO 1° FASE Nominativo ed indirizzo da richiedere nella 2° fase

1. "Ora Le dirò un nome ed un indirizzo. Le chiedo di ripeterli subito dopo di me". (Consentire massimo 4 ripetizioni per la memorizzazione: non si assegna punteggio) NUMERO RIPETIZIONI ___
"Mario Rossi, Via Libertà 42, Pavia"

Dopo l'ultima ripetizione "Ricordi questo nome ed indirizzo perché Le chiederò di ripetermeli fra pochi minuti."

ORIENTAMENTO TEMPORALE

2. Mi dica la data di oggi? (solo la risposta esatta è valida)

Corretto	Sbagliato
1	0

FUNZIONALITÀ VISUOSPAZIALE Disegno dell'Orologio

3. Per piacere, inserisca tutti i numeri delle ore (devono essere posizionati correttamente)

1	0
1	0

4. Per piacere disegni le lancette in modo che segnino le ore 11.10

1	0
1	0

INFORMAZIONI 5. Può raccontarmi un fatto di cronaca, una notizia riportata dai telegiornali o dai giornali in questa settimana?

1	0
1	0

RICHIAMO 2° FASE 6. Mi può ripetere il nome e l'indirizzo che Le avevo chiesto di ricordare?

Mario	1	0
Rossi	1	0
Via Libertà	1	0
42	1	0
Pavia	1	0
TOTALE		

PUNTEGGIO

9: NORMALE

< 5: DETERIORAMENTO COGNITIVO

5-8: BORDERLINE. passare alla sezione B

Punteggio Disegno dell'Orologio. **Domanda 3:** Risposta corretta se i numeri 12, 3, 6 e 9 sono collocati nei quadranti giusti ed anche i restanti numeri delle ore sono inseriti in modo congruo. **Domanda 4:** Risposta corretta se le lancette sono puntate sui numeri 11 e 2 anche se l'esaminato/a non è riuscito a far distinguere la lancetta lunga da quella corta. **INFORMAZIONE.** Non sono necessarie risposte particolarmente dettagliate: l'importante è che l'intervistato dimostri di conoscere un evento recente riportato dai media nell'ultima settimana. Nel caso di risposte generiche, tipo "guerra", "molta pioggia", chiedere ulteriori dettagli: se l'intervistato non è in grado di fornirli classificare la risposta come "sbagliata".

B) INTERVISTA CON IL FAMIGLIARE/CONOSCENTE Chiedere: "Rispetto a qualche anno fa, il paziente...."

	SI	NO	Non so	N/A
I. ... ha più difficoltà a ricordare avvenimenti recenti?	0	1		
II. ...ha più difficoltà a ricordare conversazioni a distanza di pochi giorni?	0	1		
III. ...quando parla, ha più difficoltà a scegliere le parole giuste o tende a sbagliare le parole più spesso?	0	1		
IV. ...è meno capace di gestire denaro e questioni finanziarie (ad es. pagare conti, programmare le spese) ?	0	1		
V. ... è meno capace di gestire ed assumere i suoi farmaci da solo/a?	0	1		
VI. ... richiede più assistenza per utilizzare i mezzi di trasporto (sia privati che pubblici)?	0	1		
TOTALE				

PUNTEGGIO

SEZIONE A) = 5-8 + SEZIONE B) = ≤ 3 : DETERIORAMENTO COGNITIVO

SEZIONE A) = 5-8 + SEZIONE B) = 4-5 : DETERIORAMENTO COGNITIVO LIEVE, pre-clinico (Mild Cognitive Impairment) da monitorare ripetendo il GPCog ogni 6-12 mesi

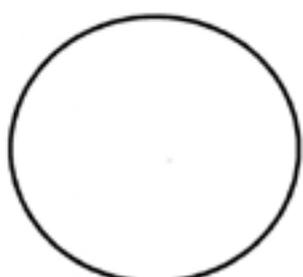


TABELLA I.

Domande nella survey.

<p>1. Cosa si intende per disturbo cognitivo lieve?</p> <p>a. Deficit di memoria e/o di altra funzione cognitiva senza ripercussioni sull'autonomia personale della vita quotidiana</p> <p>b. Deficit di memoria senza ripercussioni sull'autonomia personale della vita quotidiana</p> <p>c. Una condizione che descrive sempre la fase iniziale di una demenza</p> <p>d. Una condizione di disturbo cognitivo minimo giustificato dall'età del paziente</p>
<p>2. Tra i tuoi assistiti, qual è la percentuale di pazienti oltre i 65 anni affetti da disturbo cognitivo lieve? (risposta aperta)</p>
<p>3. Tra i tuoi assistiti, qual è la percentuale di pazienti oltre i 65 anni affetti da demenza? (risposta aperta)</p>
<p>4. Oltre alla perdita di memoria, quali tra i seguenti sintomi rappresentano per te dei segnali d'allarme per il disturbo cognitivo lieve? (più risposte possibili)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ripetitività • Perdita del filo del discorso • Difficoltà a trovare la parola giusta • Difficoltà a trovare la strada • Difficoltà a riconoscere le persone • Rallentamento nelle attività abituali • Ritiro sociale • Perdita di interessi • Calo dell'umore • Difficoltà alla guida • Difficoltà nell'orientamento temporale • Confusione nella gestione dei farmaci • Confusione nella gestione del denaro • Difficoltà nell'uso del telefono e/o del telecomando • Cambio di carattere
<p>5. Chi riferisce, più spesso, i sintomi precedentemente elencati?</p> <p>a. Il paziente stesso</p> <p>b. Il coniuge</p> <p>c. I figli</p> <p>d. Altri parenti o amici</p> <p>e. Nessuno dei precedenti, li hai rilevati durante la visita</p>
<p>6. In presenza di uno o più sintomi precedentemente indicati cosa fai per prima cosa?</p> <p>a. Invi il paziente a uno specialista o centro specialistico di riferimento</p> <p>b. Utilizzi uno strumento di valutazione cognitiva</p> <p>c. Attendi e rivedi il paziente nel tempo</p> <p>d. Prescrivi autonomamente esami di approfondimento diagnostico</p>
<p>7. Quali strumenti di valutazione cognitiva utilizzi? (più risposte possibili)</p> <p>a. Colloquio clinico</p> <p>b. Test dell'orologio</p> <p>c. <i>Mini Mental State Examination</i></p> <p>d. MoCA</p> <p>e. GPCog</p> <p>f. f. MiniCOG</p> <p>g. Nessuno</p>
<p>8. In presenza di uno o più dei sintomi precedentemente indicati effettui una valutazione dello stato affettivo?</p> <p>a. No</p> <p>b. No, ma demando alla valutazione del centro specialistico</p> <p>c. Sì, sulla base del colloquio clinico con paziente e/o familiari</p> <p>d. Sì, utilizzando strumenti specifici (ad es. Hamilton, MADRS, PHQ2-9)</p>
<p>9. Se prescrivi autonomamente esami di approfondimento diagnostico, quali usi? (più risposte possibili)</p> <p>a. TAC cerebrale</p> <p>b. RM cerebrale</p> <p>c. Esami bioumorali</p> <p>d. ECG</p> <p>e. Doppler TSA</p>

(continua)

TABELLA 1 (segue).**Domande nella survey.**

10. Nel caso di diagnosi di disturbo cognitivo lieve quali provvedimenti terapeutici gestisci in autonomia? (più risposte possibili)

- Consigli dietetici e di stile di vita
- Integratori specifici per la funzione cognitiva
- Farmaci antidepressivi e/o ansiolitici
- Revisione della terapia farmacologica cronica del paziente
- Farmaci con funzione coadiuvante colinergica
- Nessuno perché mancano dati di efficacia robusti

11. Se prescrivi in autonomia terapie con farmaci con funzione coadiuvante colinergica (inibitori delle colinesterasi, coadiuvanti colinergici, colinomimetici, precursori di acetilcolina), quali utilizzi? (risposta aperta)

12. Se prescrivi delle terapie farmacologiche, lo fai perché?

- Mi sembra che in qualche caso abbiano mostrato efficacia
- Perché sollecitato dal paziente e/o dai familiari
- Perché, pur dubitando dell'efficacia, mi sento in dovere di fare un tentativo

hanno avuto il 100% delle risposte, eccetto la 7 (213/214; 99,5%) e la 11 (56/214; 26,2%). La distribuzione per età dei partecipanti è risultata la seguente: 17,1% tra 25 e 35 anni, 12,1% tra 36 e 45 anni, 19,4% tra 36 e 45 anni e 51,4% oltre i 55 anni. Il 38% dei rispondenti è di sesso femminile. La distribuzione geografica si è configurata in modo omogeneo nel panorama nazionale: 33,8% Nord (Valle d'Aosta, Piemonte, Liguria, Lombardia, Veneto, Trentino Alto Adige, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna), 18,5% Centro (Toscana, Umbria, Abruzzo, Marche, Lazio) e 47,7% Sud e Isole (Campania, Basilicata, Puglia, Calabria, Sicilia, Sardegna).

In merito alla definizione di MCI, l'85% dei MMG partecipanti ha risposto correttamente

(a) e un ulteriore 7% si è avvicinato alla risposta corretta (b). Le risposte c e d sono state scelte rispettivamente dal 6 e 2% del campione (Fig. 3).

La percentuale media stimata di assistiti per MMG partecipante affetti da MCI è risultata del 12,4% e affetti da demenza del 5,9%. Va sottolineato che si tratta di una stima individuale, in quanto non esiste una codifica specifica per MCI nei programmi operativi dei MMG.

Oltre alla perdita di memoria, la definizione di MCI include anche il deficit di altre funzioni cognitive che rappresentano importanti segnali di allarme. In accordo con la risposta alla domanda 1, i MMG partecipanti, oltre che per i disturbi di memoria, si sono dimostrati in grado di riconoscere precocemente

il MCI (domanda 4), principalmente basandosi sui cambiamenti di carattere, di umore, di interessi e sul ritiro sociale (ripetività: 57%; difficoltà a trovare la parola giusta: 54%; confusione nella gestione dei farmaci: 49%; perdita di interessi: 48%; rallentamento nelle attività abituali: 46%; calo dell'umore: 45%; perdita del filo del discorso: 44%; cambiamento di carattere: 43%; ritiro sociale: 41%; difficoltà nell'orientamento temporale: 40%). Viceversa, alcuni aspetti più tipici delle demenze sono stati considerati marginalmente, in particolare l'abilità alla guida, che nel MCI è spesso a lungo conservata (difficoltà a trovare la strada: 36%; confusione nella gestione del denaro: 31%; difficoltà a riconoscere le persone: 30%; difficoltà nell'uso del telefono

FIGURA 3.**Domanda 1.**

e/o del telecomando: 28%; difficoltà alla guida: 15%).

I sintomi, secondo l'esperienza dei MMG partecipanti, sono riferiti principalmente dal coniuge (52%) e in misura molto minore da altre persone vicine al paziente, dal soggetto stesso o dal MMG in autonomia (5%) (Fig. 4).

In presenza di almeno un sintomo sospetto per MCI, il MMG valuta il paziente con un test psicometrico nel 47% dei casi, mentre il 16% ha un atteggiamento attendistico e un altro 16% prescrive autonomamente esami di approfondimento diagnostico. Ciò significa che nel 79% dei casi il MMG agisce in prima battuta in modo autonomo.

Gli strumenti di valutazione cognitiva più

utilizzati in ambito MCI sono risultati il *Mini Mental State Examination* (MMSE) (60%) e il semplice colloquio clinico (54%). Il 20% utilizza il GPCog, mentre un ruolo marginale è riservato ad altri strumenti quali test dell'orologio (21%), MiniCOG (1%) e MoCA (0%). Il 6% dei MMG non utilizza alcuno strumento di valutazione cognitiva.

Lo stato affettivo del paziente rientra nella definizione di MCI. In linea con la conoscenza del problema da parte dei MMG ¹¹, esso è valutato nel 58% dei casi mediante colloquio clinico e solo nel 16% dei casi mediante strumenti specifici. Un altro 16% non lo valuta ma demanda allo specialista, mentre il 10% dei casi non considera questo aspetto. Pertanto, il 74% dei MMG considera lo

stato affettivo, ma solo il 16% lo misura utilizzando strumenti standardizzati.

Gli esami di approfondimento più frequentemente prescritti autonomamente dal MMG sono esami biumorali (64%), la TAC cerebrale (58%) e il Doppler dei tronchi sovraortici (46%). Un ruolo minore viene riservato alla RM cerebrale (29%) e all'elettrocardiogramma (16%).

Una volta accertata la diagnosi, i provvedimenti terapeutici più frequentemente gestiti in autonomia dal MMG sono illustrati in Figura 5. Non essendoci a tutt'oggi terapie di provata efficacia per il MCI, consigli dietetici e di stile di vita e revisione della terapia farmacologica sono gli atteggiamenti più frequentemente messi in atto dal MMG in

FIGURA 4.

Domanda 5.

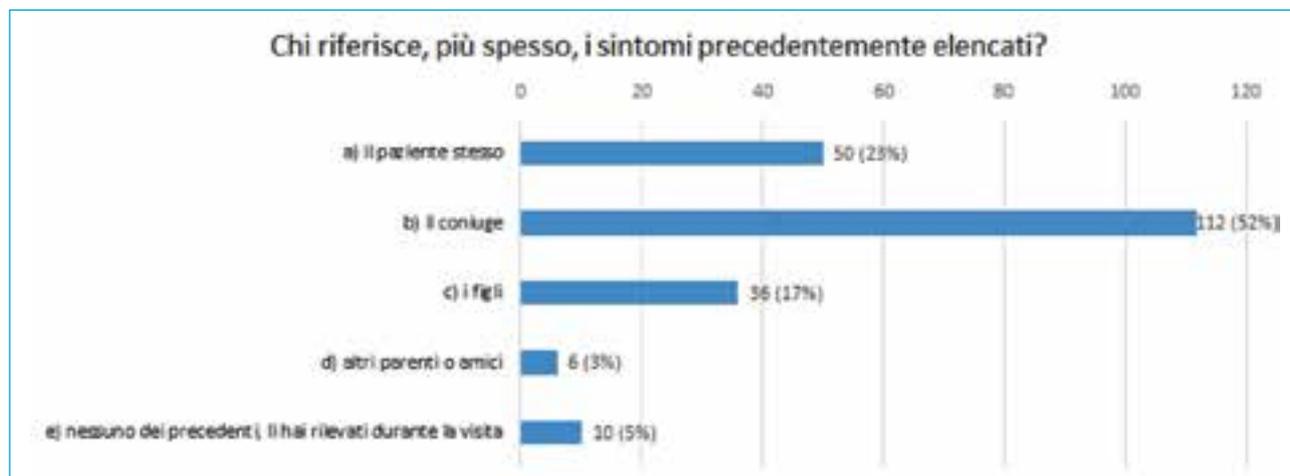


FIGURA 5.

Domanda 10.

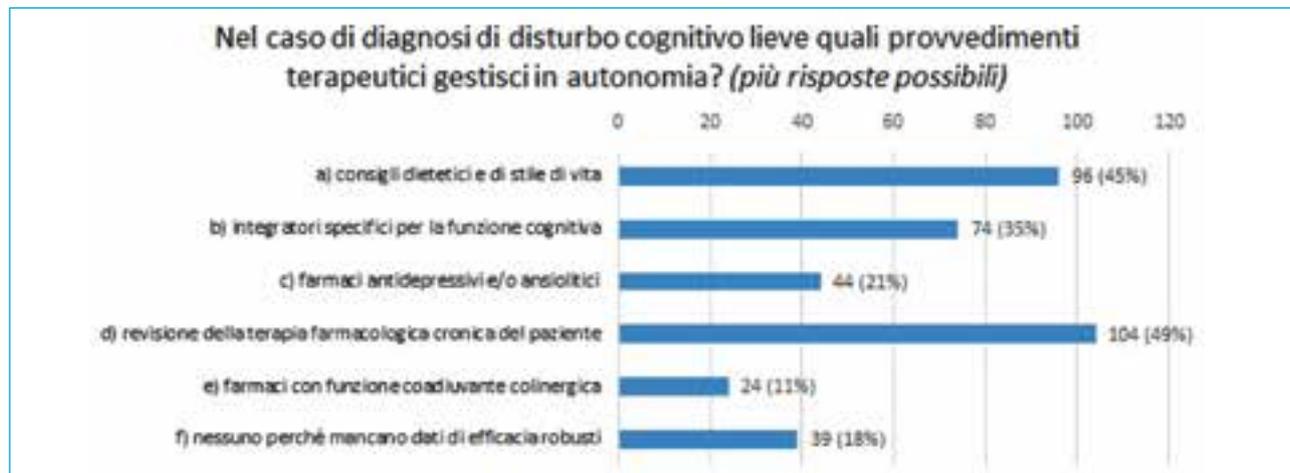
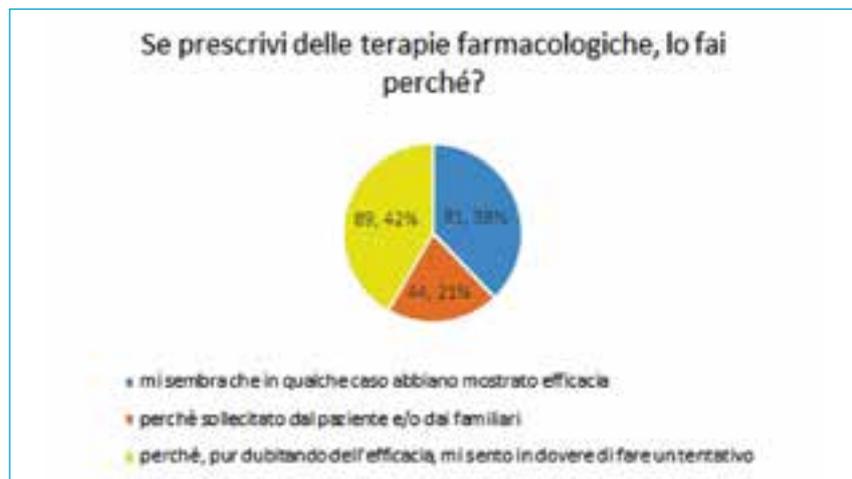


FIGURA 6.
Domanda 12.



quanto possono influenzare positivamente il decorso del MCI¹². Soltanto l'11% prescrive farmaci colinergici, a fronte di un 35% di integratori specifici per le funzioni cognitive. Considerando i farmaci a funzione colinergica prescritti dal MMG, tutte le otto molecole in commercio sono state riportate, senza preferenza specifica. Tuttavia, questa risposta è stata pressoché evitata dai partecipanti alla survey. La Figura 6 riporta le motivazioni della prescrizione di una terapia farmacologica per il MCI: si vince l'attitudine a credere all'efficacia della stessa o comunque a fare un tentativo.

Discussione

Approccio clinico

La presente survey indica che i MMG conoscono la condizione di MCI e si adoperano per approfondirne gli aspetti diagnostici, ma hanno un approccio terapeutico eterogeneo e basato sull'esperienza individuale. La conoscenza della definizione diagnostica di questa condizione da parte del MMG è risultata ottimale, passo fondamentale per instaurare diagnosi e terapia precoce. Tuttavia, è anche plausibile che l'alta percentuale di risposte corrette (l'85%) per quanto riguarda la definizione di MCI sia una stima ottimistica e legata a un bias di reclutamento dei rispondenti, vale a dire che i MMG partecipanti a una survey su

base volontaria sono anche i più sensibilizzati al tema in oggetto. È risultata corretta la capacità dei MMG di cogliere le alterazioni non mnesiche tipiche del MCI, cioè quelle riguardanti i cambiamenti di comportamento, personalità, umore e interessi e il ritiro sociale. Allo stesso tempo la possibilità di confrontarsi con un familiare/conoscente (informatore), per lo più il coniuge, è fondamentale per il MMG al fine di confermare o, spesso, raccogliere *ex novo* la sintomatologia del paziente in quanto anche il paziente con MCI può presentare anosognosia, caratteristica clinica frequente dei disturbi neurocognitivi sia minori che maggiori¹³. Una volta riconosciuti i segnali di allarme, il MMG li affronta perlopiù autonomamente in duplice modalità: una quota esigua di MMG ha un atteggiamento attendistico, che giustifica i sintomi come secondari a eventi personali/familiari temporanei del paziente, mentre la maggior parte di MMG fa ricorso ad approfondimenti diagnostici o a centri specialistici. Entrambi gli atteggiamenti sono giustificati dal fatto che il MMG conosce bene il paziente e la sua famiglia. Anche in questo caso, la sensibilizzazione al tema dei MMG che hanno risposto alla survey potrebbe essere responsabile dell'alta percentuale di utilizzo di strumenti di valutazione cognitiva appropriati (47%) e dell'atteggiamento autonomo (16%) nella gestione diagnostica. La tendenza ad agire in prima battuta in modo autonomo

è anche legata probabilmente al fatto che, non essendoci una terapia dimostrata per il MCI, il ricorso allo specialista è meno pressante (21%). Tra gli strumenti di valutazione cognitiva più utilizzati risultano in primis il MMSE (60%) e il colloquio clinico (54%). Se il secondo fa parte della tradizionale pratica clinica del MMG, il MMSE è un retaggio della cultura medica tradizionale, in quanto è ancora richiesto per i certificati di invalidità e quindi spesso riportato dagli specialisti dei Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD). Tuttavia, il MMSE è un test lungo e difficile da somministrare, con errori strutturali che lo rendono poco sensibile nella valutazione del MCI soprattutto nel caso dei pazienti con riserva cognitiva elevata (*ceiling effect*)¹⁴. Lo strumento più sensibile e specifico per la MG (GPCog) (Fig. 2) è stato scelto solo dal 20% dei partecipanti. Tenendo presente che la proposta di inserire questo strumento nella valutazione del MMG è recente, e che quindi il suo impiego non è ancora diffuso, tale risultato appare incoraggiante¹⁵. Ancora una volta può avere un ruolo il bias legato al fatto che una parte dei rispondenti può aver partecipato a corsi SIMG inerenti al tema. Infatti, una survey italiana rivolta a 92 CDCD ha evidenziato come nel 98,5% dei casi il MCI sia diagnosticato col MMSE e nell'83,9% col test dell'orologio¹⁶. Un risultato meno incoraggiante è stato ottenuto con la valutazione dello stato affettivo, considerato nel 74% dei casi ma realmente misurato solo nel 16%. Tra coloro che prescrivono approfondimenti diagnostici, i partecipanti scelgono esami biochimici, TAC cerebrale e Doppler dei tronchi sovraortici. Benché preferita dai neurologi, la RM cerebrale è di difficile prescrizione in prima battuta dal MMG: l'interpretazione di questa risposta va fatta considerando che alla domanda 6 solo il 16% dei MMG prescrive autonomamente esami di approfondimento diagnostico.

Approccio terapeutico

Molti studi hanno evidenziato come la plasticità neuronale, cioè la singolare proprietà dei neuroni di modificare in tempi rapidi o a lungo termine non solo la funzione ma anche la morfologia (in seguito a stimoli ambientali, endocrini, farmacologici o a

insulti patologici), al fine di garantire il mantenimento dell'attività, abbia consentito uno straordinario avanzamento nella comprensione dei meccanismi molecolari e neurochimici alla base dei processi sia di vulnerabilità che di resilienza ai disturbi della sfera cognitiva, emozionale e affettiva^{17,18}.

L'importanza dei danni derivanti dalla perdita delle proprietà plastiche dei neuroni è stata dimostrata dalle recenti scoperte ottenute attraverso gli studi di *Brain Imaging* che hanno evidenziato quanto la struttura e la funzione neuronale vengano modificate di continuo dalle interazioni sociali, incluse quelle del network informatico. Queste interazioni sociali hanno svolto nell'evoluzione un ruolo fondamentale nello sviluppo della neocorteccia e quindi delle performance cognitive dell'uomo¹⁹.

La complessità molecolare e strutturale associata alla corteccia prefrontale, alla corteccia del cingolo e alle aree (ippocampo, amigdala) della regione limbica a esse legate e la complessa interconnettività tra queste aree indica quanto sia difficile trovare molecole che selettivamente vadano a interagire su uno o più singoli bersagli (neurotrasmettitori, recettori, enzimi) capaci di modulare le alterate funzioni cognitive. Questa premessa spiega perché attualmente non esistono dati di evidenza che identifichino una terapia farmacologica efficace e specifica del MCI.

Una volta diagnosticato il MCI, il MMG si trova ad affrontare il problema di una terapia che a tutt'oggi ha scarse dimostrazioni di efficacia. Consigli dietetici e di stile di vita (45%) e revisione della terapia farmacologica assunta (49%) sono risultati le principali scelte dei MMG. È dimostrato infatti che il mantenimento della neuroplasticità nell'invecchiamento è legato all'adozione di corretti stili di vita e alla riduzione del rischio cardiovascolare²⁰. Recenti ricerche hanno dimostrato come lo status cardiovascolare ideale sia associato a una riduzione del 30-35% del rischio futuro di sviluppare demenze, pertanto sono basilari la prevenzione e la correzione dei fattori di rischio cardiovascolari già a partire dai 40 anni²¹. Nell'ambito degli stili di vita, le ore di sonno rivestono un ruolo rilevante. Recenti studi hanno dimostrato che disturbi cronici nel

pattern del sonno sono associati a perdita di trofismo neuronale e aumentata vulnerabilità per il decadimento cognitivo fino alla demenza nei soggetti geneticamente predisposti. La mancanza di un numero sufficiente di ore di sonno ristoratore impedisce al cervello di poter eliminare, attraverso il liquido cefalorachidiano, i metaboliti tossici prodotti dai neuroni e dalla glia²². Di un certo rilievo è l'utilizzo degli antidepressivi/ansiolitici (Fig. 5: 21%) che potrebbe essere spiegato con il tentativo di trattare un disturbo affettivo riconosciuto nel MCI; tuttavia, la modalità di formulazione della domanda non permette di chiarire il motivo per cui tali classi di farmaci sono usate in prima battuta dai MMG. Il 18% dei rispondenti non crede in alcun trattamento del MCI e probabilmente demanda allo specialista la scelta di un programma terapeutico. Tuttavia, chi prescrive una terapia farmacologica lo fa principalmente perché crede nell'efficacia della stessa o comunque per fare un tentativo.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica specifica del MCI, risulta particolarmente ingiustificato lo squilibrio tra l'ampio ricorso agli integratori (35%) e lo scarso utilizzo dei farmaci con funzione coadiuvante colinergica (11%), anche se attualmente non esistono trattamenti farmacologici accettati per il MCI da parte di FDA o EMA. Gli integratori sono costosi, di dubbia efficacia e possono presentare effetti collaterali, mentre per i farmaci con funzione coadiuvante colinergica esiste un razionale fisiopatologico. È possibile che il sotto-utilizzo di farmaci ad azione coadiuvante colinergica sia causato da una scarsa conoscenza da parte del MMG dei meccanismi d'azione di tali farmaci rispetto alla fisiopatologia del decadimento cognitivo. Inoltre, la somministrazione di antidepressivi e/o ansiolitici è risultata discretamente ampia (21%).

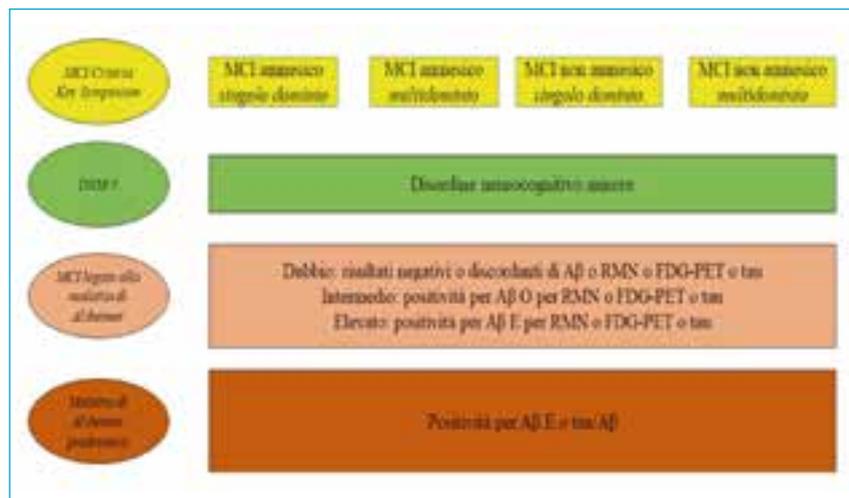
Il deficit neurotrasmettitoriale universalmente riconosciuto dalla fine degli anni Settanta come il più importante nello sviluppo dei sintomi cognitivi della demenza di Alzheimer è quello colinergico, conseguente all'atrofia del nucleo basale di Meynert²³. L'importanza del deficit colinergico nella demenza di Alzheimer è stata confermata in un recentissimo lavoro di mappatura della perdita neuronale e accu-

mulo di ammassi neurofibrillari a carico del nucleo basale di Meynert²⁴.

I farmaci più comunemente utilizzati per la terapia delle demenze, applicabili nel contesto del MCI, sono riconducibili ad alcune classi specifiche che antagonizzano il deficit di acetilcolina nelle sinapsi. Poiché l'acetilcolina liberata nello spazio sinaptico viene rapidamente degradata dall'enzima acetilcolinesterasi, gli inibitori di questi enzimi come donepezil, rivastigmina e galantamina permettono di mantenere una sufficiente disponibilità cerebrale di acetilcolina e possono essere utili nel rallentare, ma non arrestare, i meccanismi apoptotici che si traducono nella degenerazione dei neuroni provocata dalla malattia di Alzheimer²⁵. Nella prima decade degli anni 2000, numerosi trial randomizzati controllati sono stati condotti con questi composti utilizzati principalmente per il potenziamento cognitivo nei malati con demenza di Alzheimer e per il trattamento della demenza a corpi di Lewy e MCI, ma nessuno ha avuto successo nel ritardare la progressione del MCI verso le forme maggiori²⁶.

Va sottolineato che, tra le possibili cause di insuccesso dei trial sopracitati, può essere annoverata la metodologia di selezione dei campioni che, negli anni 2000, era prevalentemente clinico-psicometrica e relativa al MCI amnesico, il quale poteva evolvere anche in altre forme di demenza come la vascolare in cui non è chiaramente documentato un deficit colinergico. Da qui la necessità di delineare meglio il profilo del MCI per stabilire con maggiore certezza il tipo di demenza in cui potrà evolvere, che ha portato a integrare le caratteristiche clinico-psicometriche del MCI con i biomarker (liquido cerebrospinale: amiloide, proteina tau; neuroimaging: TC/RM, PET-FDG, PET Amiloide, PET-Tau) (Fig. 7)². Si può ritenere pertanto che il deficit colinergico sia ancora uno dei target del trattamento farmacologico del MCI amnesico anche se non l'unico, in quanto la perdita di neuroni colinergici è preceduta da un precoce *impairment* funzionale degli stessi neuroni, conseguente all'accumulo di molecole tossiche di peptide beta-amiloide, proteine tau, ammassi neurofibrillari e successiva riduzione di connettività tra i neuroni colinergici e quelli

FIGURA 7.

MCI: algoritmo diagnostico aggiornato con l'inserimento dei biomarker².

di natura noradrenergica, dopaminergica, GABAergica e glutammatergica.

Considerata la scarsa efficacia delle sopralencate molecole nel migliorare il deficit cognitivo, più di recente sono state utilizzate altre classi di farmaci come i farmaci psicostimolanti e i nootropi.

Il piracetam (2-oxo-1-pirrolidina acetamide), originariamente utilizzato nel trattamento della malattia di Alzheimer e in altre forme di demenze causate da danni vascolari (ictus), esplica la sua azione aumentando il rilascio di alcuni neurotrasmettitori (ad esempio colinergici, dopaminergici, noradrenergici) e attivando i loro recettori. Questo composto è il precursore per l'intero gruppo di racetams, a cui appartengono altre sostanze quali oxiracetam, aniracetam o pramiracetam composti, come quelli descritti in precedenza, con scarsa efficacia nel migliorare la memoria e la concentrazione in diverse forme di disfunzioni cognitive²⁷.

Considerato che ai vari tipi di demenza sono associate significative alterazioni nella stabilità e fluidità della membrana dei neuroni, e quindi una ridotta disponibilità dell'acetilcolina a livello sinaptico, più di recente sono state proposte molecole alternative capaci di potenziare l'attività colinergica e normalizzare il contenuto di fosfolipidi a livello di membrana, quali potenziali mezzi terapeutici capaci di riattivare o quanto meno rallentare i processi molecolari associati al decadimento cognitivo.

Tra queste colina, citicolina e L-alfa-glicerolofosforiletanolamina (L-alfa-GFE), precursori della sintesi dei fosfolipidi di membrana e della sintesi dell'acetilcolina, sono state proposte per le loro potenziali capacità terapeutiche, per migliorare la neuroplasticità e i livelli di noradrenalina e dopamina^{28,29}. In particolare, L-alfa-GFE è un precursore di due fosfolipidi, fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina, che svolgono un ruolo chiave nel modulare la fluidità della membrana cellulare, condizione imprescindibile per garantire le migliori performance funzionali della cellula. Infatti, a livello cerebrale, una migliore fluidità di membrana permette ai neuroni di sostenere la moltitudine di modificazioni funzionali e morfologiche di adattamento, in tempo reale o a lungo termine, in risposta agli stimoli ambientali³⁰.

Uno studio recente *in vitro* dimostra che L-alfa-GFE è capace di favorire il metabolismo mitocondriale, ridurre la produzione di radicali liberi e lo stato di infiammazione in cellule staminali neurali umane. Tali meccanismi, associati alla capacità della molecola di favorire l'attività del neurone colinergico, suggeriscono il potenziale terapeutico di questo composto in condizioni di decadimento cognitivo^{31,32}. In particolare, L-alfa-GFE, attraverso un'azione sul metabolismo mitocondriale, previene l'accumulo di radicali liberi e, interagendo con i meccanismi intracellulari che inibiscono l'apoptosi neu-

ronale, può esercitare un'azione neuroprotettiva e quindi migliorare l'apprendimento e la memoria e ridurre il declino cognitivo. Inoltre, in modelli sperimentali L-alfa-GFE favorisce la neurotrasmissione colinergica mediante l'aumento di fosfatidilcolina e acetilcolina. Pertanto, questo nootropo, oltre a stabilizzare la fluidità di membrana, agisce anche sul principale meccanismo implicato nelle demenze^{31,32}.

Limiti

La presente survey presenta dei limiti. Gli MMG che hanno risposto sono soci SIMG e questo potrebbe non necessariamente rappresentare la totalità degli atteggiamenti della MG in questo ambito. Si ricordi a tal proposito l'adesione al questionario da parte di MMG probabilmente sensibili al tema del MCI e che possono aver partecipato a dei corsi dedicati e organizzati dalla SIMG stessa.

Conclusioni

Questa survey fornisce una visione d'insieme dell'approccio del MMG al MCI evidenziando una sostanziale congruità e coerenza dell'iter diagnostico. La diversificazione del medesimo infatti rappresenta verosimilmente una corretta attitudine a tarare le scelte sulle situazioni individuali, quindi un buon esempio di tailoring clinico. Il limite riconosciuto, cioè una possibile preselezione dei probandi, può essere interpretato in termini positivi: le azioni di promozione e sensibilizzazione condotte dalla SIMG hanno portato alla selezione di un campione con ottima attitudine diagnostica verso il MCI. A porre in dubbio questa prospettiva di lettura resta il prevalente ricorso al MMSE anziché a strumenti di più agevole impiego e riconosciuta utilità, quali il GPCog, introdotto di recente nella pratica della MG. La nostra interpretazione critica delle scelte terapeutiche è in realtà fondata più sulla considerazione delle evidenze biologiche e precliniche che sull'analisi di concordanza tra condotta terapeutica e raccomandazioni univoche e condivise, sostanzialmente inesistenti. Pertanto, anche sul versante terapeutico l'approccio del MMG al MCI pare

congruo rispetto alla formazione/informazione scientifica che il MMG riceve. In conclusione, a fronte dei risultati più che soddisfacenti della survey, resta l'esigenza di esplorare l'approccio al paziente con declino cognitivo lieve in un campione decisamente più ampio e rappresentativo dei MMG. Inoltre, la chiave di lettura dei risultati induce a promuovere ulteriori azioni di formazione e sensibilizzazione dei MMG al problema MCI. Ad esempio emerge la necessità di adeguare la formazione del MMG sulla variegata eziopatogenesi del MCI e sulle possibili conseguenti evoluzioni in disturbi neurocognitivi maggiori tipo Alzheimer, vascolare, frontotemporale, Lewy body e forme miste. A tal fine, una diretta collaborazione con i CDCD potrebbe diversificare l'iter diagnostico, con variabile coinvolgimento degli specialisti e selettivo ricorso ad accertamenti per patologie, come sindrome delle apnee ostruttive e depressione, in grado di coinvolgere la sfera cognitiva. La razionalizzazione dell'approccio e, con essa, dei ruoli specialistici e degli accertamenti a esso funzionali perseguirebbe il duplice obiettivo dell'efficacia diagnostica e del rapporto costo/efficacia, scopo primario del ruolo del MMG.

Bibliografia

- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-8.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22:404-18.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition (DSM-5)*. Washington, DC: APA 2013.
- Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* 2012;78:342-51.
- Vanacore N, Di Pucchio A, Lacorte E, et al. Dal mild cognitive impairment alla demenza: qual è il ruolo della sanità pubblica? Position statement. *Recenti Prog Med* 2017;108:211-5.
- Qarni T, Salardini A. A multifactor approach to mild cognitive impairment. *Semin Neurol* 2019;39:179-87.
- WHO. Risk reduction of cognitive decline and dementia. World Health Organization 2019.
- Bianchetti A, Brignoli O. Le manifestazioni iniziali delle demenze. 29-58. In: Guaita A, Trabucchi M (a cura di). *Le Demenze. La Cura e le Cure*. Maggioli Editore 2016.
- Brodaty H, Pond D, Kemp NM, et al. The GPCOG: a new screening test for dementia designed for general practice. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:530-4.
- Pirani A, Brodaty H, Martini E, et al. The validation of the Italian version of the GPCOG (GPCOG-It): a contribution to cross-national implementation of a screening test for dementia in general practice. *Int Psychogeriatrics* 2010;22:82-90.
- Biggio G, Brignoli O, Bruni AC, et al. Depressione dell'anziano nell'ambulatorio del MMG: dai sintomi alla terapia. *SIMG* 2017;1(Suppl.).
- Foster NL, Bondi MW, Das R, et al. Quality improvement in neurology: mild cognitive impairment quality measurement set. *Neurology* 2019;93:705-13.
- Gerretsen P, Chung JK, Shah P, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Anosognosia is an independent predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease and is associated with reduced brain metabolism. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e1187-96.
- Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*. Third ed. Oxford University Press 2006.
- Pirani A, Benini L, Codeluppi PL, et al. Il GPCOG nel case-finding del deterioramento cognitivo in Medicina Generale: esperienze nella pratica ambulatoriale. *SIMG* 2017;6:20-4.
- Limongi F, Noale M, Bianchetti A, et al. The instruments used by the Italian centres for cognitive disorders and dementia to diagnose mild cognitive impairment (MCI). *Aging Clin Exp Res* 2019;31:101-7.
- Cicchetti D, Curtis WJ. The developing brain and neural plasticity: implications for normality, psychopathology, and resilience. In: Cicchetti D, Cohen DJ (eds.). *Developmental psychopathology: developmental neuroscience*. John Wiley & Sons Inc 2006, pp. 1-64.
- Burini C, Leonard WR. The evolutionary roles of nutrition selection and dietary quality in the human brain size and encephalization. *Nutr* 2018;43:19-25.
- Falk EB, Bassett DS. Brain and social networks: fundamental building blocks of human experience. *Trends Cogn Sci* 2017;21:674-90.
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020;396:413-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Lane CA, Barnes J, Nicholas JM, et al. Associations between vascular risk across adulthood and brain pathology in late life: evidence from a british birth cohort. *JAMA Neurol* 2019;77:175-83. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3774>
- Grubb S, Lauritzen M. Deep sleep drives brain fluid oscillations. *Science* 2019;366:572-3.
- Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR, et al. Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 1984;225:1168-70.
- Hanna Al-Shaikh FS, Duara R, Crook JE, et al. Selective vulnerability of the nucleus basalis of meynert among neuropathologic subtypes of Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2020;77:225-33. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3606>
- Terry AV, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306: 821-7.
- Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012:CD009132.
- Wilms W, Woźniak-Karczewska M, Corvini PF, et al. Nootropic drugs: Methylphenidate, modafinil and piracetam - Population use trends, occurrence in the environment, ecotoxicity and removal methods - A review. *Chemosphere* 2019; 233:771-85.
- Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, et al. The role of citicolina in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages and doubts for an old drug with new perspectives. *Clin Interv Aging* 2015;10:1421-9.
- Vance JE, Tasseva G. Formation and function of phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine in mammalian cells. *Biochim Biophys Acta* 2013;1831:543-54.
- Dawaliby R, Trubbia C, Delporte C, et al. Phosphatidylethanolamine is a key regulator of membrane fluidity in eukaryotic cells. *J Biol Chem* 2016;291:3658-67.
- Bisaglia M, Venezia V, Biglieri M, et al. alpha-Glycerolphosphorylethanolamine rescues astrocytes from mitochondrial impairment and oxidative stress induced by amyloid beta-peptides. *Neurochem Int* 2004;44:161-70.
- Daniele S, Da Pozzo E, Iofrida C, et al. Human Neural Stem cell aging is counteracted by alpha-glycerolphosphorylethanolamine. *ACS Chem Neurosci* 2016;7:952-63.

L'alterazione degli indici di colestasi in Medicina Generale

Massimo Berardino¹, Gaetano D'Ambrosio², Domenico Pasculli¹, Mario Dell'Orco², Tecla Mastronuzzi¹, Ignazio Grattagliano¹

¹ SIMG Bari; ² SIMG BAT

Summary

Patients can display abnormal liver biochemical tests, even asymptotically, and abnormalities can include cholestatic indexes, i.e. gamma-glutamyl-transpeptidase (gGT) and alkaline phosphatase (ALP). Indeed, alteration of cholestatic biochemical indexes is frequent in patients attending the family practice's office. However, this finding requires a careful interpretation to activate a variety of workups which often include consultation. Guidelines on the management of patients with hypertransaminasemia have been published; by contrast, the approach to the patient with abnormal gGT and/or ALP is less known, and this is the purpose of the present article in which the behavior and the perception of the problem by some family doctors is reported too.

Introduzione

Il riscontro di un'alterazione degli indici epatici è una condizione molto frequente in Medicina Generale (MG). Tuttavia, questa situazione richiede sempre un'attenta interpretazione volta ad attivare corretti percorsi diagnostico-terapeutici ed un'appropriata valutazione specialistica laddove necessaria. Diverse linee guida sono state pubblicate negli ultimi anni sulla gestione del paziente con ipertransaminasemia¹⁻⁴, mentre il corretto approccio al paziente con elevati livelli di gamma-glutamyl-transpeptidasi (gGT) e/o di fosfatasi alcalina (ALP) non è stato quasi mai descritto. Ad esempio, il riscontro di alti livelli di gGT impegna il medico in diagnosi differenziale tra epatopatia tossica da alcol (importanti l'anamnesi e il risultato di score)⁵ o da farmaci (anamnesi dettagliata, applicazione di scores specifici)⁶ e disordini metabolici tipo steatosi epatica nonalcolica (NAFLD)⁷. Altre diagnosi importanti includono le malattie colestatiche croniche⁸. Di seguito è sintetizzato il report di

un'indagine condotta sui database di alcuni medici di medicina generale (MMG) inerenti il comportamento in caso di riscontro di elevati livelli di gGT. Successivamente sono riportate alcune definizioni e descrizioni di situazioni cliniche in cui questi enzimi possono risultare alterati.

Report

Una breve ricerca quantitativa è stata condotta attraverso uno studio osservazionale di tipo descrittivo estrapolando i dati registrati nei database dei gestionali di studio di tre MMG. Lo scopo è stato valutare il comportamento dei MMG in presenza di alterazione della gGT, intesa come indice di colestasi, attraverso la prescrizione di altre indagini ematochimiche inclusi ALP e autoanticorpi (antimitocondrio, AMA; antinucleo, ANA), ecografia addome, visita gastroenterologica. È stata impostata la seguente query: 1) identificare i pazienti in carico al medico da almeno un anno; 2) per ognuno di questi pazienti verificare se presente almeno una registra-

zione di gGT nell'arco temporale di 12 mesi e se l'esito fosse al di sopra della soglia di normalità; 3) in presenza di più di un valore patologico, individuare quello meno recente; 4) ricercare se in un arco temporale definito di 30 giorni dalla data del riscontro di iper-gGT fossero presenti richieste e conseguenti registrazioni di ALP; 5) ricercare se in un arco temporale definito di 30 giorni dalla data del riscontro di ALP elevato fossero presenti prescrizioni e registrazioni di AMA, ANA, ecografia addome, visita gastroenterologica.

La popolazione totale osservata era costituita da 4.022 assistiti (Fig. 1). La gGT era stata richiesta al 40% (n = 1.612) di essi nell'arco di 12 mesi; il 78,7% (n = 1.269) aveva eseguito l'esame o il risultato era stato registrato dal medico. L'esame risultava nella norma nell'85,7% (n = 1.088; M = 562) con valori medi di gGT pari a $24,7 \pm 0,5$ UI/mL nell'uomo e $19,0 \pm 0,4$ UI/mL nella donna (range di normalità: M = 6-83, F = 3-68). Il 14,3% (n = 181) degli assistiti presentava invece un valore di gGT superiore alla soglia di normalità ($127,4 \pm 15,3$ UI/mL); di questi, a n = 66

How to cite this article: Berardino M, D'Ambrosio G, Pasculli D, et al. L'alterazione degli indici di colestasi in Medicina Generale. Rivista SIMG 2020;27(5):19-22.

© 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>

(36,5%) era stata richiesta ALP contestualmente o successivamente al riscontro di iper-gGT: n = 44 avevano ALP normale e n = 22 alterata. Di questi ultimi con gGT e ALP alterati, solo in 3 casi era stata richiesta un'ecografia dell'addome, in 2 una visita specialistica e solo in 1 caso sia l'ecografia dell'addome sia la visita gastroenterologica. In nessun caso erano stati prescritti gli autoanticorpi.

Questo report, nonostante il breve periodo di osservazione e il limitato numero di casi, evidenzia che:

- le gGT alterate sono di frequente riscontro in MG;
- il MMG richiede poco frequentemente l'ALP a completamento indagini;
- il MMG generalmente non indaga sulla presenza di autoanticorpi.

Note generali di inquadramento del paziente con rialzo degli indici di colestasi

Considerazioni di base sui parametri biochimici di colestasi alterati:

- a. Le gGT sono enzimi appartenenti a una famiglia principalmente contenuta nei microsomi epatici, ma sono anche prodotti dalle cellule dell'epitelio biliare

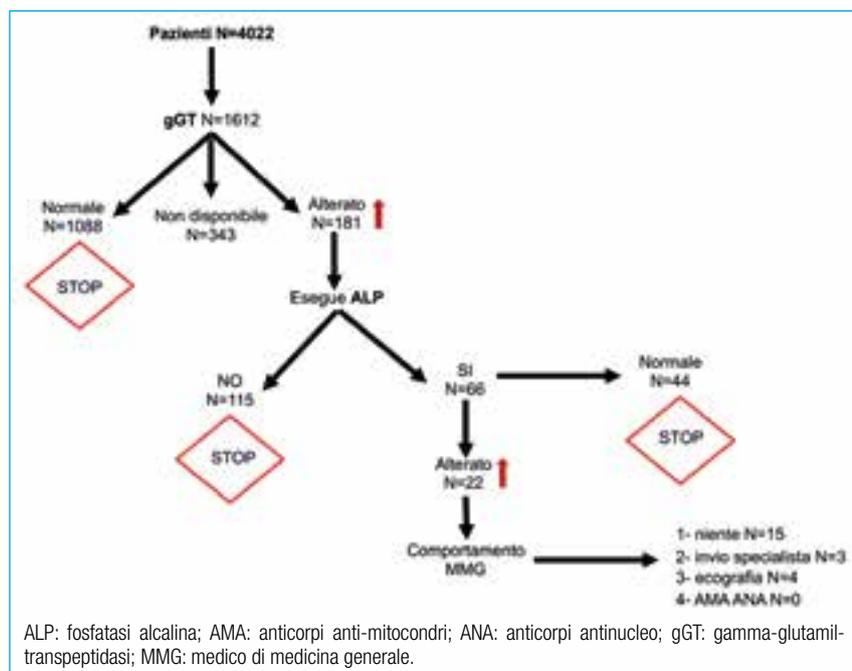
e di altri organi (rene, pancreas, milza, vescicole seminali, cuore e cervello). Nei nati a termine, i livelli circolanti di gGT sono 6-7 volte più alti che nell'adulto; poi calano progressivamente sino alla normalità già all'età di 5-7 mesi. Le concentrazioni sieriche sono in genere più alte nelle donne fino ai 10 anni di età e negli adolescenti maschi. A livello epatico, le gGT sono indotte dall'uso di sostanze esogene (barbiturici, ciclosporina, alcol, estratti naturali) e aumentano a livello sierico anche in corso di colestasi. Un aumento isolato, cioè senza incremento concomitante di ALP, può verificarsi in presenza di NAFLD o in corso di intossicazione epatica da alcol o farmaci. Invece, in presenza di alterazione concomitante di gGT e transaminasi, il valore dell'ALP diventa spesso discriminante. Se i livelli di ALP sono normali, le ipotesi maggiormente sostenibili sono la NAFLD o la sua forma infiammatoria (NASH), il danno epatico indotto da alcol o da farmaci. Nel caso invece di livelli di ALP persistentemente alti, è probabile la presenza di una epatopatia colestatica. Infine, nei rari casi di colestasi intraepatica gravidica o di difetto congenito

del metabolismo dei sali biliari, la gGT è quasi sempre inalterata.

- b. L'ALP è un enzima adeso alle membrane cellulari dei canalicoli biliari. I suoi livelli sierici aumentano quando i sali biliari, accumulati nei canalicoli biliari, solubilizzano l'enzima. L'ALP è presente anche in altri tessuti (osso, reni, intestino, placenta). Un aumento isolato, non accompagnato da innalzamento di altri parametri epatici, deve far pensare a un'iniziale forma di colestasi extra-epatica, mentre se associato ad aumento delle gGT, occorre considerare la possibilità di un'epatopatia colestatica cronica.
- c. La bilirubina rappresenta per l'80% il prodotto finale del metabolismo dell'emoglobina e per il 20% il catabolismo delle emoproteine sieriche (mioglobina, citocromi, perossidasi, catalasi). La bilirubina è detta non coniugata (o indiretta) ed è insolubile, quindi necessita del legame con l'albumina per essere trasportata nel torrente circolatorio. Giunta al fegato, la bilirubina non coniugata viene distaccata dall'albumina e coniugata con acido glucuronico (bilirubina diretta o coniugata) per essere immessa nella bile. Un deficit parziale dell'enzima di coniugazione è alla base della Sindrome di Gilbert. La bilirubina indiretta aumenta nella Sindrome di Gilbert, nelle condizioni con eccessiva emolisi e nelle reazioni a farmaci. La bilirubina diretta aumenta nell'ittero da ostruzione biliare e, in genere, aumenta più tardivamente rispetto a gGT e ALP; quando supera i livelli di 20 mg/dL diventa neurotossica.

FIGURA 1.

Pazienti indagati per gGT: comportamento del MMG (periodo di osservazione di 1 anno).



La colestasi cronica

Per colestasi si intende un'alterazione del flusso biliare attraverso un qualsiasi segmento del sistema biliare, dall'epatocita al duodeno. La forma intraepatica si realizza a causa di un difetto della funzione epatocellulare o per un'ostruzione dell'albero biliare intraepatico. La cosiddetta colestasi extraepatica include invece tutte le condizioni responsabili di un'ostruzione del flusso biliare nei dotti biliari maggiori.

All'esordio, le malattie colestatiche croniche sono spesso paucisintomatiche e presentano scarse alterazioni dei parametri biochimici. Di conseguenza una diagnosi precoce è estremamente difficile nel setting delle cure primarie.

In realtà non deve essere mai dimenticato che il fegato ha un ruolo centrale in emodinamica, nel metabolismo intermedio, nell'assorbimento, sintesi e secrezione di metaboliti e sostanze essenziali e che spesso rappresenta il principale bersaglio di attacchi esogeni (tossine, virus, farmaci) ma anche endogeni (immuno-mediati). Nel secondo caso, la cellula danneggiata può essere principalmente l'epatocita (epatite autoimmune, AIH) o il colangiocita a livello intra- e/o extra-parenchimale (colangite biliare primitiva, PBC; colangite sclerosante primitiva, PSC). Esistono poi anche quadri clinici caratterizzati dalla sovrapposizione di più forme autoimmuni (ad esempio PSC + PBC; AIH + PBC; PSC + AIH) che rendono nell'insieme particolarmente complesse queste malattie con conseguente necessità di approccio multidisciplinare. Nel complesso, la prevalenza delle malattie autoimmuni del fegato è per fortuna relativamente bassa: 28 casi su 100.000 individui per la PBC, 1-16 per la PSC e 16-18 per l'AIH. Il rapporto donna:uomo è 9:1 per la PBC⁹, 1:2 per la PSC e 3-4:1 per l'AIH. Nonostante la prevalenza di queste epatopatie sia bassa e pertanto di non frequente riscontro in MG, resta fondamentale che il MMG conosca queste condizioni e sappia come escluderle nei pazienti che presentano alterazioni degli indici di colestasi¹⁰.

Il sospetto di colestasi e il case finding

Il ripetuto riscontro di un aumento degli indici di colestasi in un soggetto asintomatico rappresenta una sfida clinica, considerato anche che i sintomi, qualora presenti, sono scarsi e poco specifici, come l'astenia e il prurito, a volte accompagnato da segni cutanei di grattamento. In questi casi, l'ecografia addominale può fornire utili informazioni volte soprattutto a escludere la presenza di un'ostruzione extra-epatica.

TABELLA 1.

Criteria diagnostici per la PBC.

Presenza di colestasi: ALP al di sopra del range di normalità
Presenza di anticorpi: AMA > 1:40 o anti-gp-210 e/o anti-sp-100
Istologia: colangite distruttiva non suppurativa

Almeno 2 criteri devono essere contemporaneamente presenti¹¹.
ALP: fosfatasi alcalina; AMA: anticorpi anti-mitocondri.

La PBC deve essere sospettata quindi in tutte le donne che si presentano:

- asintomatiche con alterazione degli indici di colestasi ad analisi di routine;
- sintomatiche con prurito o astenia e alterazione degli indici di colestasi;
- asintomatiche con positività per gli AMA eseguiti a completamento di indagini nel corso di altre condizioni, ad esempio malattie reumatologiche.

È comunque importante ricordare che, in generale, la probabilità di essere portatori di una patologia epatica cronica aumenta quando più di un test epatico risulta alterato o quando un singolo parametro è persistentemente fuori range.

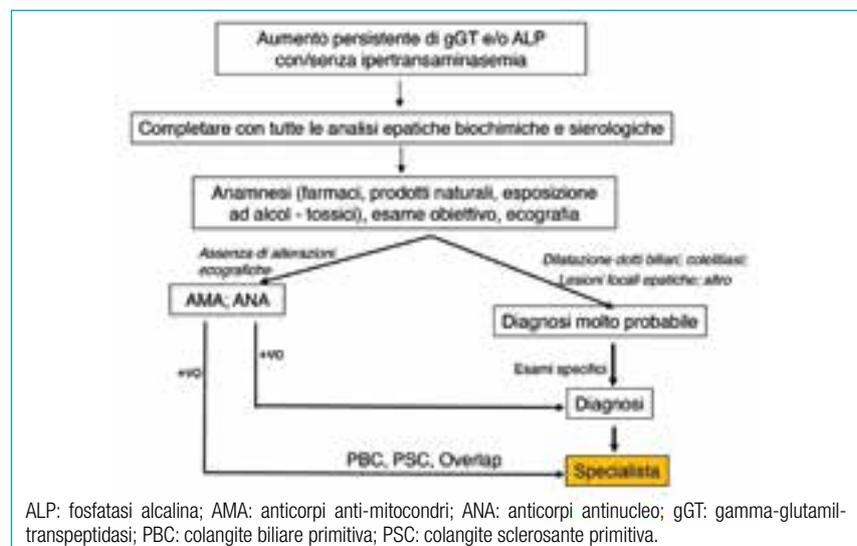
La presenza di una positività per gli AMA ha sia un'alta sensibilità che un'alta specificità (90 e 95%, rispettivamente) per la diagnosi di PBC. Alcuni pazienti con diagnosi istologica di PBC (< 5%) sono tuttavia AMA negativi (colangite autoimmune) presentando spesso positività per gli ANA. In Tabella 1

sono riportati i criteri per la diagnosi di PBC che includono una combinazione di valutazioni sierologiche, biochimiche e istologiche¹¹. Alcuni nuovi test di laboratorio (anticorpi anti-M2, anti-gp120, anti-sp100) permettono oggi l'identificazione di sottogruppi di pazienti spesso portatori di forme più aggressive di malattia. Queste analisi, tuttavia, sono di competenza specialistica. Infine, anche un riscontro aspecifico di elevati livelli di IgM circolanti (> 280 mg/dL) devono far pensare a una PBC.

La ricerca di altri autoanticorpi circolanti può aiutare a discriminare tra le patologie colestatiche croniche. In particolare, la presenza di anticorpi anti-citoplasma perinucleare dei neutrofilii (pANCA) è riscontrabile nel 25-95% dei pazienti con PSC, una rara patologia di origine sconosciuta caratterizzata da infiammazione, fibrosi e restringimento dei dotti biliari intra- ed extra-epatici di medio-largo calibro¹².

FIGURA 2.

Approccio diagnostico al paziente con alterazione degli indici di colestasi.



Timing per l'invio allo specialista

Nella pratica, esistono situazioni cliniche che richiedono un approccio specialistico in tempi diversi, anche se in presenza della stessa malattia (Fig. 2).

La consultazione specialistica ha gli obiettivi di seguito elencati con i relativi tempi di espletamento:

- definire la diagnosi in presenza di parametri di colestasi risultati ripetutamente alterati in un periodo di 3-6 mesi dal primo riscontro in un soggetto con ecografia epatica priva di segnalazioni specifiche (*invio in tempi differiti*);
- inquadrare un paziente con indici di colestasi alterati insieme a ipertransaminasemia e anormalità di altri parametri di funzione epatica: bilirubina, albumina, INR (*consultazione in tempi brevi*);
- rivalutare lo stato generale (*consultazione pianificata*) o revisionare la terapia laddove non soddisfacente: ad esempio ALP ancora > 1,5x (*consultazione differita*) in un paziente consapevole di avere un'epatopatia cronica colestatica oppure che manifesta prurito di difficile trattamento o ittero alla prima comparso (*consultazione in tempi brevi*).

Definire lo stato di salute generale di un paziente con colestasi valutando le condizioni associate

I pazienti portatori di una malattia colestatica cronica molto spesso presentano

TABELLA II.

Disordini autoimmuni extra-epatici associati alla PBC ed elencati per frequenza.

- Sindrome di Sjogren
- Tiroidite di Hashimoto
- Sindrome di Raynaud
- Sclerodermia/CREST
- Artrite reumatoide
- Vitiligine
- LES
- Polimiosite
- Celiachia

TABELLA III.

Condizioni non autoimmuni frequentemente e casualmente associate con la PBC e relativi trattamenti.

Condizioni/indagini	Gestione
Osteopenia/osteoporosi: DEXA	Supplementazione di calcio e vitamina D ed eventualmente bifosfonati
Deficienza di vitamine liposolubili: dosaggio vitamine A, D e K	Integrare con le vitamine deficienti
Dislipidemia: ipercolesterolemia (spesso con alti livelli di HDL)	Se HDL alte: nessun trattamento Se HDL basse: statina o fibrati

HDL: lipoproteine ad alta densità (*High-Density Lipoprotein*).

anche altre condizioni sistemiche associate o conseguenti alla patologia primitiva e che coinvolgono altri organi e apparati. In Tabella II sono riportati alcuni disordini autoimmuni associati ma indipendenti allo stesso tempo dalla malattia epatica. In Tabella III, invece, sono elencate alcune condizioni che appaiono essere conseguenza della malattia epatica stessa e che principalmente coinvolgono il tessuto osseo, il sistema cardiovascolare e il metabolismo glico-lipidico.

Conclusioni

Gli indici di colestasi, o almeno la gGT in prima valutazione, dovrebbero essere inseriti tra i parametri da testare con la routine biochimica generale al fine di valutare lo stato di salute del fegato, ricordando comunque che la misurazione dei livelli ematici degli enzimi epatici non è utile né alla valutazione della severità né a quella della progressione di un'epatopatia cronica e che l'alterazione di alcuni di essi potrebbe essere riconducibile a cause extra-epatiche.

Allo stesso tempo e in ogni caso, il medico non deve sottovalutare l'importanza di questi parametri in quanto potrebbero essere dei precoci indicatori di un'importante malattia epatica cronica.

Bibliografia

- 1 Sherwood P, Lyburn I, Brown S, et al. How are abnormal results for liver function tests dealt with in primary care? Audit of yield and impact. *BMJ* 2001;322:276-8.
- 2 Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: evaluation of abnormal

liver chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112:18-35.

- 3 Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005;172:367-79.
- 4 Newsome PN, Cramb R, Davison SM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut* 2018;67:6-19.
- 5 Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, et al. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption - II. *Addiction* 1993;88:791-804.
- 6 Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997;26:664-9.
- 7 Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: recent advances from experimental models to clinical management. *Clin Biochem* 2005;38:203-17.
- 8 Grattagliano I, Floreani A, Ubaldi E, et al. How best to manage chronic cholestasis. *J Fam Pract* 2018;67:E9-15.
- 9 Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:1181-8.
- 10 Marzoni M, Bassanelli C, Ripellino C, et al. Epidemiology of primary biliary cholangitis in Italy: evidence from a real-world database. *Dig Liver Dis* 2019;51:724-9.
- 11 EASL Clinical Practice Guidelines. The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-72.
- 12 Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3781-91.

L'antibiotico-resistenza al tempo del COVID-19: tattiche e strategie

Erik Lagolio¹, Simone Valbonesi²

¹ SIMG, Savona; ² SIMG, Genova

L'analisi dei dati e delle evidenze

L'antibiotico resistenza (AMR) è forse la più grande minaccia per la medicina moderna. Negli ultimi decenni, gli organismi internazionali tra i quali l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'Unione Europea (UE) e il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (*European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) hanno prodotto raccomandazioni e proposto strategie e azioni coordinate atte a contenere il fenomeno¹. Dopo la conclusione della prima ondata pandemica portata nel nostro Paese dal virus SARS-CoV-2, AIFA ha prodotto un rapporto sul consumo dei farmaci impiegati nel trattamento dei pazienti COVID-19, mettendo in evidenza come l'antibiotico azitromicina, con un +195%, sia la seconda molecola dopo l'idrossiclorochina ad aver subito la maggiore differenza di consumo tra la fase pre e post COVID-19².

Di fronte a questi dati risulta dunque fondamentale considerare quanto questa infezione virale possa impattare nel breve e lungo periodo sul fenomeno dell'antibiotico resistenza (Fig. 1).

Tale problematica rappresenta uno dei principali target di sanità pubblica con impor-

tanti implicazioni sia dal punto di vista clinico (aumento della morbilità, letalità, durata della malattia e allungamento delle degenze ospedaliere, possibilità di sviluppo di complicanze, possibilità di epidemie, conseguenti invalidità) sia in termini di ricaduta economica per il costo aggiuntivo richiesto dall'impiego di farmaci e procedure più onerose. L'AMR è un fenomeno in espansione, complesso da analizzare, generato necessariamente da differenti concause: l'aumento dell'utilizzo improprio di antibiotici sia in medicina umana che in veterinaria con la conseguente pressione selettiva di ceppi resistenti è una di queste, così come l'impiego di antibiotici in zootecnia e in agricoltura, la diffusione delle infezioni ospedaliere causate da microrganismi MDR (*Multi Drug Resistance*), nonché una maggiore diffusione di tali patogeni dopo l'aumento dei viaggi internazionali e dei flussi migratori¹.

Si stima che le infezioni da correlare all'antibiotico resistenza causino 700.000 decessi all'anno in tutto il mondo, un numero che secondo le più recenti stime dovrebbe aumentare fino a 10 milioni all'anno entro il 2050^{3,4}.

In relazione alla pandemia da COVID-19 "fin dalle fasi iniziali, i dati raccolti hanno

mostrato un aumento dell'uso di antibiotici, anche se la maggior parte delle malattie iniziali trattate originavano da un'infezione virale", afferma Dawn Sievert, consulente scientifico senior per la resistenza agli antibiotici presso il Centro statunitense per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (CDC). "La conseguente maggiore esposizione amplifica la possibilità che i patogeni resistenti emergano e si diffondano".

Al momento sono ancora limitate le conoscenze scientifiche sulla possibile associazione tra antibiotico resistenza e farmaco terapia durante la fase pandemica, anche se la logica dovrebbe farci temere il peggio. Una revisione di dati principalmente cinesi su pazienti COVID-19 ha infatti rilevato che oltre il 70% dei casi ha ricevuto un trattamento antimicrobico nonostante, in media, meno del 10% abbiano sviluppato co-infezioni batteriche o fungine⁴⁻⁶. Queste percentuali, come è prevedibile, salgono se si analizzano i dati relativi a pazienti ricoverati in unità di Terapia Intensiva, come dimostra un recente studio condotto in 88 paesi dove sebbene solo il 54% dei pazienti abbia ricevuto una diagnosi presunta o accertata di co-infezione batterica, ben il 70% è stato trattato con almeno un antibiotico a scopo di profilassi o di trattamento. Questo con-

Conflitto di interessi

Erik Lagolio e Simone Valbonesi dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Lagolio E, Valbonesi S. L'antibiotico-resistenza al tempo del COVID-19: tattiche e strategie. Rivista SIMG 2020;27(5):23-27.

© 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.

AIFA - Rapporto sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19 - luglio 2020 (da https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1202341/AIFA_Rapporto_uso_farmaci_durante_epidemia_COVID-19.pdf/39f3399f-3bb0-e02c-5149-286135cc4e44).

Categoria	ATC	Periodo PRE COVID-19				Periodo POST COVID-19				Confronto		
		Confezioni x 10.000 ab die			media pre	Confezioni x 10.000 ab die			media post	delta assoluto pre-post (*)	delta relativo pre-post	p-value
		dic-19	gen-20	feb-20		mar-20	apr-20	mag-20				
azitromicina	J01FA10	0,24	0,46	0,46	0,39	1,93	1,36	0,15	1,15	0,76	195,40	0,000
Idrossi-clorochina	P01BA02	0,01	0,01	0,02	0,01	0,64	0,93	0,28	0,61	0,60	4.661,67	0,000
mediprednisolone	H02AB04	1,03	2,13	1,64	1,60	1,50	1,74	1,82	1,69	0,09	5,33	0,169
tocilizumab IV	L04AC07	0,03	0,05	0,04	0,04	0,11	0,04	0,03	0,06	0,02	54,80	0,000
darunavir/cobicistat	J05AR14	0,03	0,05	0,04	0,04	0,10	0,04	0,02	0,05	0,01	29,42	0,000
anakinra	L04AC03	0,01	0,02	0,01	0,01	0,03	0,03	0,01	0,02	0,01	73,80	0,010
lopinavir/ritonavir	J05AR10	0,00	0,00	0,01	0,00	0,02	0,00	0,00	0,01	0,00	97,64	0,003
baricitinib	L04AA37	0,01	0,03	0,02	0,02	0,03	0,02	0,01	0,02	0,00	17,46	0,003
sarilumab	L04AC14	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00	0,01	0,00	60,10	0,001
colchicina	M04AC01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	70,36	0,057
ruxolitinib	L01XE18	0,02	0,03	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,00	6,72	0,195
canakinumab	L04AC08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	45,03	0,159
tofacitinib	L04AA29	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	8,44	0,954
eparine	B01AB12	3,45	6,06	5,21	4,90	5,93	5,14	2,78	4,62	-0,29	-5,90	0,329

(*) in ordine decrescente

ferma come alti livelli di intensità di cura e di pratiche assistenziali comportino un aumentato rischio di sviluppare co-infezioni batteriche da parte di organismi multiresistenti, che a loro volta condurranno all'aumento dell'impiego di farmaci antimicrobici innescando così un circolo vizioso⁷⁻⁹.

Riportando l'attenzione sulla realtà italiana, i dati fino a qui disponibili relativi al numero di morti correlate a superinfezione si dimostrano sostanzialmente sovrapponibili a quelli cinesi fino ad aprile 2020, con un 11% di decessi, per poi progressivamente aumentare nei mesi successivi raggiungendo a luglio 2020 il 16%¹⁰.

Cercando di analizzare le motivazioni di questo massiccio impiego di terapia antibiotica nei casi COVID-19, David Hyun, alto funzionario del progetto di resistenza agli antibiotici presso il *Pew Charitable Trusts* a Washington DC, sottolinea come "ci sia molta incertezza sul processo di questa malattia; quando il medico non ha tutte le informazioni necessarie per capire veramente cosa sta succedendo nel paziente,

tende a favorire un maggiore uso di antibiotici"⁶. Un altro possibile razionale per il trattamento antibiotico in questa tipologia di pazienti sembra essere basato sull'esperienza di una potenziale sovrapposizione batterica nell'infezione da virus influenzale, dove la maggior parte degli studi riporta una coinfezione iniziale oppure una polmonite batterica secondaria (11-35% dei casi) in pazienti ospedalizzati, causata principalmente da *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Nonostante al momento l'esatta incidenza di superinfezione batterica nel paziente COVID-19 sia, come già detto, sconosciuta, risulta comunque chiaro dai dati fino a ora analizzati che l'incidenza di superinfezione batterica nel paziente COVID-19 è comunque inferiore rispetto a quella dell'influenza grave^{5,11,12}.

Non da ultimo sembra lecito pensare che l'aver incentivato durante la pandemia le consultazioni mediche con tecniche di *telehealthing*, in assenza di una specifica formazione e preparazione dedicata, potrebbe

aver spinto all'eccessiva prescrizione di antibiotici, aspetto analizzato e confermato da un recente studio pediatrico dove le visite *face-to-face* si concludevano con una ridotta prescrizione di antibiotici se confrontate con quelle condotte in telemedicina^{13,14}.

L'ansia intorno a questa nuova malattia, i quadri clinici talvolta severi fin dall'esordio con reperti di *imaging* potenzialmente riconducibili in prima ipotesi a infezioni batteriche, le limitate evidenze di farmaci antivirali specifici insieme al possibile ritardo diagnostico per la mancanza di test immediatamente disponibili possono quindi spiegare ma non giustificare il superamento dei principi di *stewardship* antimicrobica¹⁵. Ricordando che l'*Organizzazione Mondiale della Sanità* scoraggia l'uso di antibiotici per i casi lievi di COVID-19 mentre lo raccomanda per i casi gravi ad aumentato rischio di infezioni batteriche secondarie e morte, appaiono più che giustificate le preoccupazioni dei ricercatori che considerano l'incrementato uso di antibiotici durante la pandemia da COVID-19 un serio fattore di

rischio per l'aggravarsi della minaccia della resistenza antimicrobica, sia nel breve che nel lungo termine⁶.

È lecito pertanto chiedersi quale ruolo possa giocare la Medicina Generale (MG) in qualità di primo grande fronte assistenziale nella lotta all'antibiotico resistenza, specie considerando come stime su dati inglesi dimostrino che l'81% delle prescrizioni antibiotiche provengono proprio dalla *Primary Care*¹⁶.

Cure Primarie: test microbiologici o terapia empirica?

Alla luce di quanto finora espresso risulta essenziale nell'atto prescrittivo ragionare sul quadro clinico e provare a prevedere l'eziologia in una sorta di grossolano calcolo delle probabilità. Non è ovviamente possibile determinare l'esatta percentuale che identifica il rischio di trovarci di fronte a uno *S. pneumoniae* piuttosto che a uno *Pseudomonas aeruginosa* (*S. aeruginosa*), ma è possibile supporre un'eziologia piuttosto che un'altra in base a pochi ma determinanti fattori di rischio. Mentre i segni e sintomi ci aiutano a stratificare la severità dell'infezione e quindi la scelta del corretto setting di cura, anche grazie al supporto di specifici score prognostici (ad esempio il DS-CRB 65, per il cui approfondimento si rimanda al Corso SIMG FaD ECM *La polmonite comunitaria ai tempi del COVID-19*), grazie all'anamnesi e al contesto residenziale otteniamo informazioni utili all'ipotesi eziologica.

Esame colturale dell'espettorato e colorazione di Gram

Le linee guida *Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia* redatte nel 2019 congiuntamente dalla ATS (*American Thoracic Society*) e dalla IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) sottolineano come non sia necessario procedere alla ricerca colturale nell'espettorato dei pazienti con CAP (*Community Acquired Pneumonia* - polmonite acquisita in comunità) trattata a domicilio, pratica che andrebbe riservata ai pazienti ospedalizzati con CAP severa o con fattori di rischio

per stafilococco resistente alla meticillina (MRSA) o per *S. aeruginosa*, quali una precedente infezione da questi germi o precedenti ricovero e terapia con antibiotici parenterali negli ultimi 90 giorni (qualità delle evidenze molto bassa). Estendere la ricerca eziologica a un maggior numero di pazienti è un'ipotesi allettante poiché permetterebbe di identificare le infezioni da patogeni resistenti o con implicazioni per la collettività (ad es. Legionella), ridurre la durata della terapia e renderla mirata al batterio identificato riducendo il tasso di fallimento terapeutico e infine di seguire con più precisione l'evoluzione epidemiologica della CAP a livello sia nazionale che locale. Tuttavia i dati che emergono dagli studi sul campo dimostrano come l'esame colturale dell'espettorato applicato di routine anche associato alla colorazione di Gram o in combinazione con altri test microbiologici non abbia contribuito a migliorare l'outcome dei pazienti, limitandone di fatto l'impatto sulla gestione dei pazienti con CAP in particolare se trattati a domicilio¹⁷⁻²⁰.

Antigeni urinari

Per quanto riguarda le indicazioni ai test per la ricerca di antigeni urinari di *S. pneumoniae* e Legionella, queste sono limitate ai casi di CAP severa (o in presenza di recenti viaggi o noti focolai epidemici nel caso della Legionella), poiché, sebbene alcuni studi osservazionali abbiano dimostrato una riduzione della mortalità a 30 giorni del 25%, non è chiaro se il beneficio prognostico sia una conseguenza diretta dei risultati dell'indagine diagnostica (e quindi della terapia mirata) o piuttosto il risultato di altri migliorati processi di cura collaterali all'esecuzione dei test^{20,21}.

Test rapido per l'influenza

Le evidenze della letteratura e i benefici della terapia antivirale giustificano la raccomandazione di eseguire il test rapido molecolare per l'influenza (preferibile al test antigenico) durante i periodi di alta circolazione del virus (solitamente tra dicembre e marzo, con un picco a febbraio) nei pazienti con sospetta o accertata CAP. Durante i periodi di bassa circolazione, il test può essere considerato ma non è indicato di

routine. Il tampone nasofaringeo raccolto entro 3-4 giorni dall'inizio della malattia ha dimostrato la migliore accuratezza nel rilevamento dei virus influenzali, ma possono essere accettabili anche campioni da tampone nasale^{20,22}.

Tattiche e strategie

La gestione della terapia antibiotica soprattutto durante una pandemia mondiale necessita di un approccio quanto più possibile basato sull'evidenza e ben codificato. La battaglia contro il COVID-19 ha richiesto e richiederà l'adozione di strategie condivise da tutte le forze in campo, in primis dalle Cure Primarie, caposaldo assistenziale in grado di garantire una precoce presa in carico del paziente. A tale scopo si riportano a seguire alcuni principi applicabili nelle Cure Primarie della *antibiotic stewardship* pubblicati sulla rivista *Clinical Microbiology and Infection* dal gruppo guidato dal Professor Huttner del dipartimento di Malattie Infettive dell'Università di Ginevra:

1. Gli antibiotici dovrebbero essere riservati ai pazienti con quadri severi di malattia (ad esempio in caso di insufficienza respiratoria rapidamente progressiva).
2. I biomarcatori (ad esempio proteina C reattiva) possono giocare un ruolo nel decidere in quali pazienti gli antibiotici possono essere sospesi, tuttavia sono ancora necessarie ulteriori evidenze.
3. L'impiego di terapia antibiotica dovrebbe idealmente basarsi sul risultato di test microbiologici.
4. Il trattamento antibiotico deve essere rivalutato rapidamente e interrotto il prima possibile se la probabilità di una superinfezione batterica è considerata bassa (ad esempio in caso di biomarcatori infiammatori persistentemente bassi, test batteriologici negativi).
5. Nel caso in cui il trattamento antibiotico venga continuato, il passaggio alla terapia per os deve essere eseguito rapidamente se il paziente è in grado di assumere farmaci in questa modalità di somministrazione, indipendentemente dalla presenza o meno di febbre, poiché i pazienti con COVID-19 mostrano

spesso rialzo termico persistente per diversi giorni.

6. La durata del trattamento antibiotico non deve superare i 5 giorni nella maggior parte dei casi, come generalmente raccomandato nelle linee guida per la CAP.
7. Qualora sia necessario iniziare una terapia antibiotica, la prima opzione dovrebbe essere un b-lattamico che fornisca una copertura verso *S. pneumoniae* ± *S. aureus* meticillino sensibile (ad esempio amoxicillina ± acido clavulanico o cefalosporine di terza generazione). I macrolidi e i fluorochinoloni dovrebbero essere evitati a causa dei noti effetti collaterali cardiaci. Se si ritiene utile una copertura per i patogeni atipici (ad esempio in pazienti COVID-19 non ancora confermato e sospetto per infezione da Legionella) si deve prendere in considerazione la doxiciclina, tuttavia la bassa probabilità a priori di superinfezione da parte di questi agenti batterici non giustifica l'utilizzo di routine di antibiotici con spettro d'azione dedicato.
8. I dati al momento disponibili sull'impatto dell'azitromicina sulla carica virale SARS-CoV-2 non giustificano la somministrazione di routine di questo antibiotico prima del completamento degli studi di conferma.
9. La somministrazione degli antibiotici in profilassi per prevenire la polmonite batterica è da sconsigliare.
10. Di fronte a un paziente Covid-19 con peggioramento respiratorio secondario, si dovrebbe considerare l'esecuzione di test microbiologici ed esami diagnostici di *imaging*. È infatti importante ricordare come il peggioramento secondario comunemente osservato tra il 7° e il 9° giorno dall'inizio dei sintomi è, nella maggior parte dei casi, solitamente attribuibile alla fase iper-infiammatoria della malattia (reazione immunitaria adattativa) piuttosto che a una superinfezione batterica. Ovviamente devono essere escluse tutte le altre cause di peggioramento respiratorio come l'insufficienza cardiogena e l'embolia polmonare (la miocardite ed eventi trombo-

embolici sono complicazioni comunemente riportate in pazienti con severi quadri clinici da COVID-19) oppure il sovraccarico di liquidi.

11. Infine, va tenuto presente che anche durante la pandemia da COVID-19 i pazienti potrebbero presentare infezioni non esclusivamente a carico dell'apparato respiratorio, ma anche in altri organi e apparati come ad esempio infezioni delle vie urinarie, della pelle e dei tessuti molli, infezioni intra-addominali ecc. Queste dovrebbero essere considerate soprattutto nella diagnosi differenziale del soggetto anziano fragile ed essere gestite secondo le linee guida di riferimento. Non da ultimo è importante ricordare come il sospetto di malattia da infezione SARS-Cov-2 non dovrebbe ritardare in alcun modo la gestione adeguata di questi pazienti^{5,15,20,23}.

Conclusione

Se l'ipotesi di una seconda ondata di COVID-19 dovesse verificarsi, occorre farsi trovare preparati, garantendo un'adeguata assistenza e terapia già sul territorio. Il MMG, grazie alla presenza capillare, è e rimane il riferimento per i cittadini italiani e costituisce il migliore strumento di osservazione e intervento precoce, permettendo di individuare rapidamente i pazienti con evoluzione verso una patologia severa. È perciò essenziale continuare a sostenere i principi della *antimicrobial stewardship*, coordinando gli interventi e promuovendo l'uso appropriato degli antibiotici anche in questi tempi difficili, con lo scopo di evitare le numerose conseguenze negative a lungo termine che un uso eccessivo e inappropriato potrebbe comportare in termini di aumento della morbilità e della mortalità nel prossimo futuro.

Bibliografia

- 1 www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/resistenza
- 2 AIFA. Rapporto sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID 19 - luglio 2020.
- 3 Piddock LJ. The crisis of no new antibiotics-what is the way forward?. *Lancet Infect Dis* 2012;12:249-53. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70316-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70316-4)

- 4 Clancy CJ, Nguyen MH. Coronavirus disease 2019, superinfections, and antimicrobial development: what can we expect? *Clin Infect Dis* 2020;ciaa524. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa524>
- 5 Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa530. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
- 6 Hsu Jeremy. How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance *BMJ* 2020; 369:m1983. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1983>
- 7 Saleem Z, Godman B, Hassali MA, et al. Point prevalence surveys of health-care-associated infections: a systematic review. *Pathog Glob Health* 2019;113:191-205. <https://doi.org/10.1080/20477724.2019.1632070>
- 8 Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA* 2020;323:1478-87. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2717>
- 9 Getahun H, Smith I, Trivedi K, et al. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ* 2020;98:442-442A. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.268573>
- 10 Epicentro. Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia - 22 luglio 2020
- 11 Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2016;10:394-403. <https://doi.org/10.1111/irv.12398>
- 12 Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in critically ill patients in the seattle region - case series. *N Engl J Med* 2020;382:2012-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>
- 13 Calton B, Abedini N, Fratkin M. Telemedicine in the time of coronavirus. *J Pain Symptom Manage* 2020;60:e12-4. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.03.019>
- 14 Ray KN, Shi Z, Gidengil CA, et al. antibiotic prescribing during pediatric direct-to-consumer telemedicine visits. *Pediatrics* 2019;143:e20182491. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2491>
- 15 Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect* 2020;26:808-10. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024>
- 16 Lecky DM, Granier S, Allison R, et al. Infectious disease and primary care research

- what English general practitioners say they need. *Antibiotics* 2020;9:265.
- ¹⁷ Shariatzadeh MR, Marrie TJ. Does sputum culture affect the management and/or outcome of community-acquired pneumonia? *East Mediterr Health J* 2009;15:792-9.
- ¹⁸ Ewig S, Torres A, Angeles Marcos M, et al. Factors associated with unknown aetiology in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2002;20:1254-62.
- ¹⁹ Ewig S, Schlochtermeyer M, Göke N, et al. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treatment decisions. *Chest* 2002;121:1486-92.
- ²⁰ 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581st>
- ²¹ Uematsu H, Hashimoto H, Iwamoto T, et al. Impact of guideline-concordant microbiological testing on outcomes of pneumonia. *Int J Qual Health Care* 2014;26:100-7. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzt078>
- ²² Uyeki TM. Preventing and controlling influenza with available interventions. *N Engl J Med* 2014;370:789-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1400034>
- ²³ Kim D, Quinn J, Pinsky B, et al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA* 2020;323:2085-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>

Gestione dei pazienti più vulnerabili all'infezione da SARS-CoV-2

Ruolo del medico di Medicina Generale

Giulio Nati, Loris Pagano, Roberto Melpignano

SIMG Roma

Riassunto

L'insegnamento della Medicina Generale, ormai attivo da oltre un decennio in quasi tutte le Università italiane, ha ormai raggiunto rilevanza anche nelle stanze più esclusive degli ambienti universitari. È cosa ormai frequente assistere a sedute di laurea in cui si discutono lavori svolti in (o in collaborazione con) Medicina Generale con molti di noi relatori o correlatori. Quale miglior vetrina per la nostra specialità? E capita a volte di riuscire a presentare al meglio le nostre peculiarità, in particolare quelle che fanno capo all'informatica (Millewin, GPG) totalmente sconosciute e inusuali presso gli ambienti universitari. Viene così spontanea l'idea di lavorare sull'attuale pandemia e sui pazienti maggiormente esposti alle conseguenze dell'infezione. Roberto, studente guidato dai suoi tutor, ha compreso subito l'originalità di questo approccio ed ha confezionato, giocando un po' con gli indicatori di GPG, un lavoro senz'altro particolare: sperimentare una strategia utile per identificare, e poi gestire, i pazienti a maggior rischio.

Introduzione

La pandemia da COVID-19 ha inciso sull'assetto organizzativo e assistenziale del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) attraverso complessi interventi in ambito ospedaliero, volti all'identificazione nei reparti di spazi e posti letto dedicati alla presa in carico di un elevato numero di pazienti ricoverati per COVID-19, come pure all'ampliamento delle Terapie Intensive per far fronte alle richieste in urgenza/emergenza.

In ambito di sanità pubblica, un'analoga situazione si è verificata per la Medicina del Territorio, con il medico di medicina generale (MMG) chiamato ad affrontare una serie di

nuove sfide cliniche, assistenziali e gestionali e a fronteggiare situazioni complesse in condizioni estremamente precarie da un punto di vista organizzativo e preventivo.

Egli rappresenta il primo professionista sanitario con cui si interfaccia il paziente, in qualsiasi situazione, anche in un'emergenza sanitaria come quella che sta colpendo il mondo intero nei primi mesi del 2020.

La peculiarità del MMG è rappresentata soprattutto dalla conoscenza dei suoi assistiti, del loro stato di salute, delle condizioni sociali e ambientali in cui vivono, nonché dei loro rischi.

Nel corso della pandemia il ruolo del MMG si sta evolvendo: egli diventa, da medico

soprattutto della cronicità, medico in prima linea anche della gestione delle acuzie trattabili a domicilio. A lui spetta inoltre la gestione dei pazienti più fragili attraverso forme di sorveglianza e prevenzione attiva atte a ridurre i rischi connessi con l'infezione da SARS-CoV-2.

Oltre a svolgere la funzione di "sentinella", individuando precocemente i pazienti con sintomi di infezione da SARS-CoV-2, in modo da mettere in atto immediatamente i percorsi terapeutici-assistenziali connessi, il MMG deve quindi identificare nella popolazione dei suoi assistiti i soggetti più a rischio di malattia grave e di complicanze da COVID-19.

Conflitto di interessi

Giulio Nati, Loris Pagano e Roberto Melpignano dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Nati G, Pagano L, Melpignano R. Gestione dei pazienti più vulnerabili all'infezione da SARS-CoV-2. Ruolo del medico di Medicina Generale. Rivista SIMG 2020;27(5):28-32.

© 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>

Individuare i pazienti a rischio

Secondo i molti studi presenti nella recente letteratura riguardo la pandemia da COVID-19, è emerso come i soggetti con condizioni cliniche precarie siano quelli più esposti a esiti avversi a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2.

Risulta quindi essenziale l'identificazione dei pazienti che per le loro caratteristiche possono facilmente andare incontro a scompensi, al fine di attivare delle misure di monitoraggio e di prevenzione atte a ridurre il rischio sia di contagio che di complicanze, nel caso questi pazienti contraggano il COVID-19.

Per tale compito il MMG può avvalersi di supporti informatici come MilleGPG (*General Practice Governance*), un nuovo strumento di lavoro che si integra con la cartella elettronica Millewin e permette nel complesso di valutare e migliorare i processi di cura dei propri assistiti. Utilizzando i dati delle cartelle cliniche, consente di creare indicatori e coorti di pazienti in base alle varie necessità, oltre a essere di supporto alle valutazioni epidemiologiche e delle comorbilità con l'adozione di algoritmi di Casemix. In questo modo rende capaci di individuare le situazioni di criticità clinico-gestionali su cui è necessario intervenire.

Obiettivo del nostro lavoro è stato identificare i soggetti più vulnerabili e verso i quali devono essere diretti gli sforzi in ambito di sorveglianza e prevenzione in una popolazione di assistiti di uno studio di Medicina Generale (MG) a Roma.

Pazienti e metodi

La nostra coorte comprendeva 1.598 assistiti, 723 maschi e 875 femmine (45,24 e 54,76% rispettivamente) (Fig. 1).

Abbiamo suddiviso la coorte in fasce d'età a partire dai 5 anni, e in particolare: 5-14, 15-44, 45-64, 65-74, 75+. I due sessi erano equamente distribuiti nella coorte con una leggera prevalenza del sesso femminile nelle fasce d'età 45-64 e 75+. Siamo andati quindi a valutare la distribuzione del numero di patologie nell'intera popolazione per avere un'idea della percentuale di assistiti che presentavano una o più comorbilità (Fig. 2).

FIGURA 1.
Distribuzione della coorte per fasce d'età.

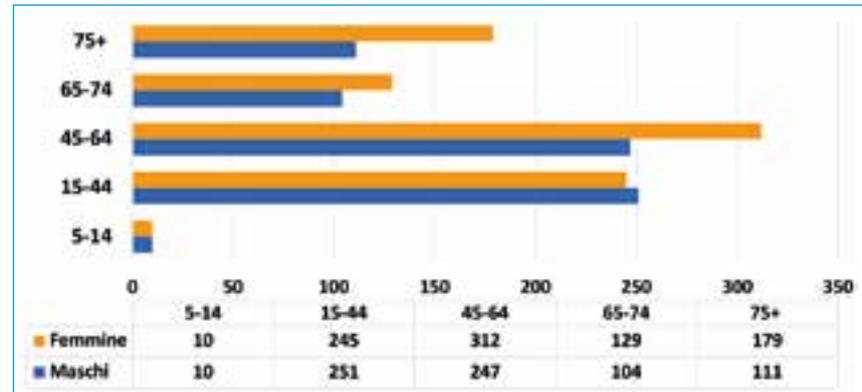
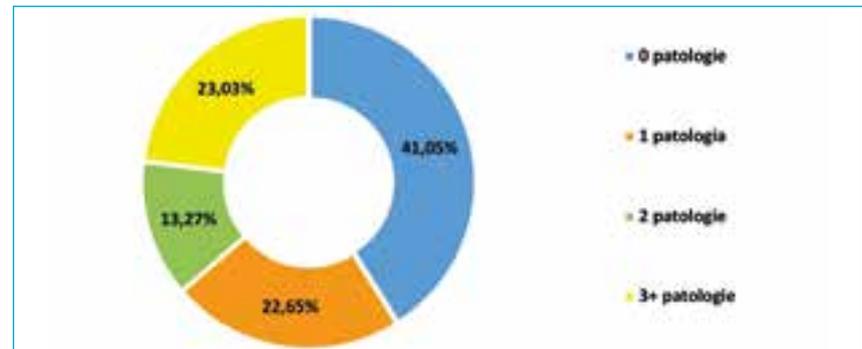


FIGURA 2.
Numero di patologie.

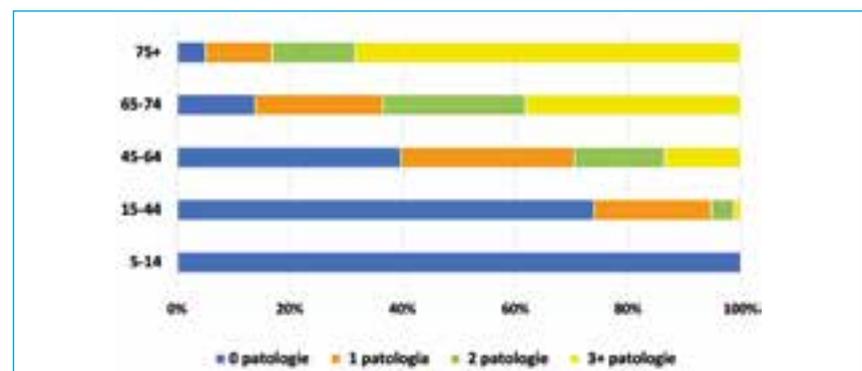


Risultati

Dalla Figura 2 si evince che, nonostante gli assistiti senza nessuna patologia rappresentino una grande percentuale, più della metà dei pazienti presenta almeno una patologia e soprattutto circa un quarto di essi (23,03%) ha 3 o più comorbilità contemporaneamente.

Un gruppo così ampio di soggetti senza patologie o con solo una patologia è in parte dovuto alla presenza di fasce d'età molto giovani come quelle 5-14 e 15-44. Andando infatti a valutare la distribuzione delle patologie per fasce d'età si notano sostanziali differenze tra le classi più giovani e quelle più in avanti con gli anni (Fig. 3).

FIGURA 3.
Numero di patologie per fasce d'età.



La classe d'età 5-14 non presenta alcuna patologia, la classe 15-44 presenta una o più patologie solo nel 25% dei casi circa, ma solo raramente si hanno 3 o più patologie. Progressivamente andando avanti con l'età si nota una maggiore prevalenza di comorbidità, in particolare nella classe 65-74 anni, dove solo poco più del 10% non presenta patologie e circa il 40% ne presenta 3 o più, soprattutto nei soggetti con più di 75 anni. Di questi ultimi, il 68,28% presenta 3 o più patologie e solo una minima parte è in condizioni di salute ottimali (senza nessuna patologia).

Entrando più nello specifico, notiamo un'inversione di tendenza tra le fasce d'età 45-64 e 75+ (Fig. 4). Nella prima la percentuale di pazienti con patologie decresce progressivamente all'aumentare del numero di patologie considerate, mentre nei soggetti con più di 75 anni si ha un andamento opposto con il 20,35% (59/290) di tali pazienti che presenta 4 patologie e addirittura il 28,28% (82/290) che ne presenta 5 o più.

Sulla base dei primi dati che hanno evidenziato una maggiore prevalenza di comorbidità nelle classi di età più anziane, abbiamo creato una nuova coorte di pazienti con età superiore ai 60 anni, che comprendeva 666 assistiti. In questa coorte abbiamo quindi valutato la prevalenza di alcune tra le più frequenti ed importanti patologie (ipertensione, eventi cardiovascolari centrali e periferici, scompenso cardiaco, diabete, BPCO, asma, IRC, neoplasie in fase attiva) oltre al tabagismo e alla terapia immunosoppressiva.

Le patologie più frequenti nella nostra coorte rispecchiano la situazione presente in Italia e sono le stesse patologie riscontrate nei vari studi internazionali in cui si valuta la prevalenza delle comorbidità nei soggetti deceduti con COVID-19, a dimostrazione che i pazienti con queste comorbidità sono i più vulnerabili all'infezione e quelli che presentano gli outcome peggiori.

Naturalmente così come il numero di patologie concomitanti aumenta con l'aumentare dell'età anche le singole patologie presentano una prevalenza maggiore nelle classi più anziane come messo in evidenza dal grafico che va a comparare tre delle più importanti patologie in tre differenti classi d'età (60-69, 70-79, 80-89) (Figg. 5, 6).

FIGURA 4.
Numero di patologie per fasce d'età.

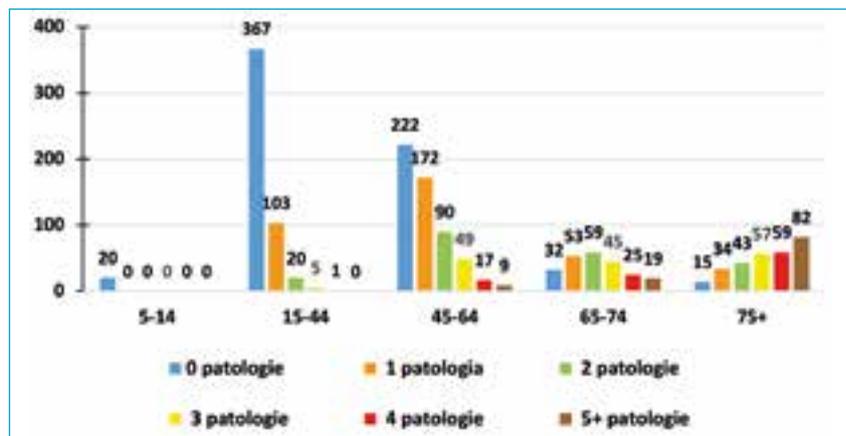


FIGURA 5.
Prevalenza delle singole comorbidità.

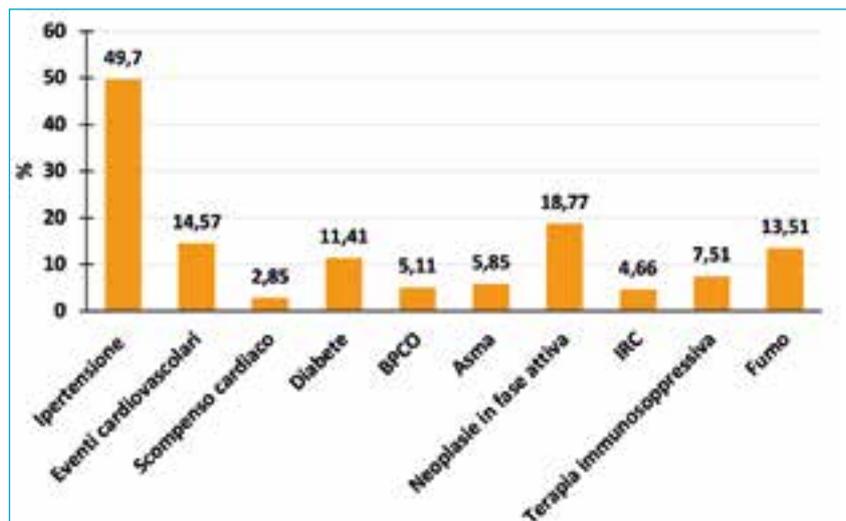
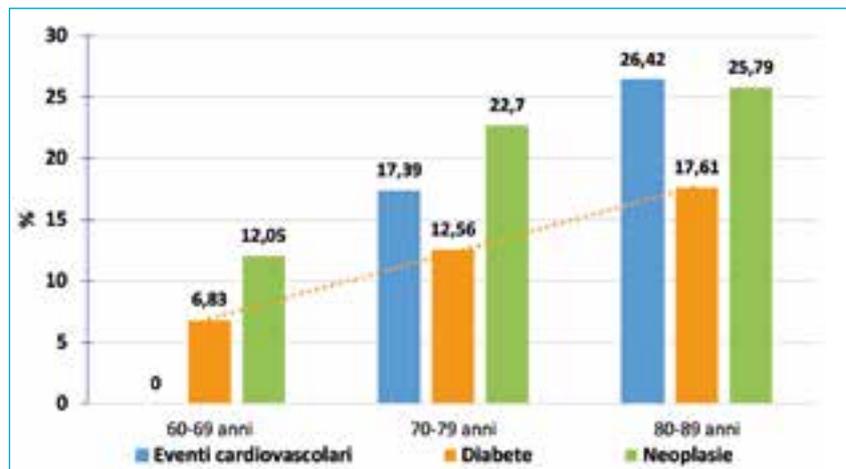


FIGURA 6.
Principali comorbidità per fasce d'età.



Considerando questi dati siamo andati a valutare come le condizioni patologiche più importanti e frequenti si intersecano tra loro in una popolazione di assistiti di età superiore a 60 anni.

Distribuzione delle comorbidità

Il software GPG permette, come mostrato nel diagramma di Venn, di individuare i pazienti che presentano più comorbidità, valutando il loro numero, la tipologia di malattie che essi presentano e come queste si associano nel singolo individuo. Consente, inoltre, una volta rilevati i pazienti affetti da singole patologie o condizioni specifiche di comorbidità, di aprire la cartella elettronica, rendendo possibile in tempo reale effettuare le valutazioni cliniche sul singolo paziente.

In Figura 7, in particolare, si mostra come l'ipertensione, che è la comorbidità più frequente, si sovrapponga alle altre condizioni patologiche come diabete, BPCO, patologie cardiovascolari, neoplasie e fumo, e come le altre patologie si intersechino variamente tra di loro.

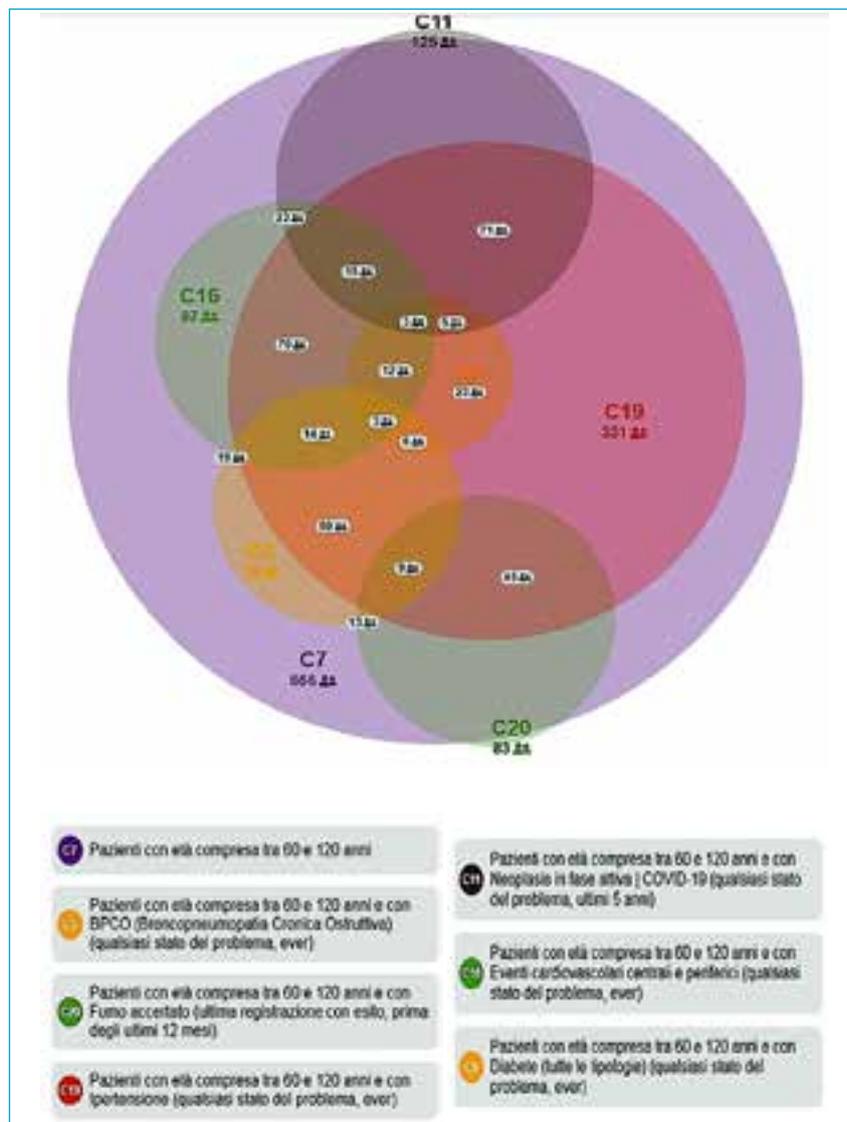
Nello specifico notiamo che 3 pazienti presentano ipertensione, patologie cardiovascolari, neoplasie e BPCO, mentre altri 3 hanno ipertensione, diabete, patologie cardiovascolari e BPCO. Sebbene rappresentino una minima parte della nostra popolazione, questi pazienti costituiscono la tipologia di assistiti più critici e che necessitano di un monitoraggio intensivo poiché più suscettibili a esiti avversi a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2.

Gestione dei pazienti critici

Dopo aver individuato i pazienti più vulnerabili e con condizioni cliniche precarie è necessario impostare delle strategie di sorveglianza e prevenzione attive al fine di ridurre i rischi connessi con l'infezione da SARS-CoV-2.

Sebbene lo strumento informatico non costituisca una metodologia sostitutiva dell'attività propria del medico, basata sull'anamnesi e la semeiologia classica, esso, in un'epoca particolare come quella dovuta alla pandemia da COVID-19, risulta utile permettendo di effettuare, da remoto, valutazioni clinico-diagnostiche e di monitorare l'effetto/efficacia delle terapie.

FIGURA 7.
Principali comorbidità per fasce d'età.



Il MMG può, sfruttando questi servizi, prodigarsi a contattare i pazienti più fragili, secondo il concetto della "medicina d'iniziativa", per valutare da una parte il possibile contagio da SARS-CoV-2 e dell'altra l'andamento clinico, sulla base delle patologie preesistenti.

In particolare, ha il compito di effettuare un triage telefonico (insorgenza di sintomi, contatti sospetti, spostamenti in aree a elevata contagiosità) volto all'identificazione precoce di pazienti con sintomi compatibili con l'infezione da SARS-CoV-2, cui seguirà eventualmente la segnalazione al Servizio di Igiene e di Sanità Pubblica.

In attesa/assenza dell'esecuzione del tampone faringeo il medico dovrà assicurarsi di mettere in atto le norme comportamentali di isolamento del paziente e dei suoi contatti. Dovrà inoltre impostare un tele-monitoraggio per valutare l'aggravarsi dei sintomi e soprattutto l'insorgenza della dispnea che è risultato essere l'unico sintomo predittivo di malattia grave e ricovero in Terapia Intensiva.

I principali parametri da valutare sono:

- condizioni cliniche;
- aderenza alla terapia;
- raggiungimento dei target terapeutici.

Conclusioni

La pandemia da COVID-19 ha colpito nei primi mesi del 2020, in maniera improvvisa e inaspettata, non solo l'Italia ma il mondo intero con particolare impatto sul SSN, costringendo tutti i professionisti sanitari ad affrontare una nuova sfida di dimensioni globali in tempi rapidi e senza un'adeguata preparazione.

La Sanità Pubblica e la Medicina del Territorio hanno dovuto affrontare situazioni completamente nuove e in condizioni spesso critiche.

Durante questa emergenza sanitaria è emerso, come testimoniato dai molti studi presenti nella recente letteratura, che i soggetti più a rischio di malattia grave ed esiti avversi da SARS-CoV-2 sono i pazienti

anziani e con comorbidità. È stato evidenziato come l'età media dei pazienti deceduti fosse superiore di circa 15-20 anni rispetto a quella dei contagiati e come il numero di comorbidità contemporaneamente presenti nell'individuo fosse correlato a una prognosi peggiore.

Su queste premesse e nell'attuale assenza di un vaccino, oltre a una diagnosi precoce dell'infezione da SARS-CoV-2 e a un adeguato trattamento di supporto, risulta essenziale, per ridurre il rischio di complicanze, la gestione delle comorbidità soprattutto nei soggetti più vulnerabili.

In questo senso, un ruolo fondamentale nella comunità è svolto dal MMG, il quale per la sua peculiare conoscenza dei pazienti ha il compito di monitorare l'evoluzione delle

patologie croniche nei suoi assistiti nonché di valutare l'insorgenza di sintomi compatibili con l'infezione da SARS-CoV-2. Ha altresì il compito di sorvegliare l'aderenza alla terapia farmacologica, punto imprescindibile per la corretta gestione delle comorbidità.

A tale scopo può usufruire di strumenti informatici e di comunicazione che consentono la gestione clinica dei pazienti anche senza un contatto diretto, riducendo in questo modo anche il rischio di contagio proprio e dei propri assistiti.

Infine, per affrontare nel migliore dei modi questo momento storico, è essenziale che i due sistemi di assistenza e cura del SSN, ospedale e territorio, si integrino e collaborino avendo come fine ultimo la salute dei cittadini.

Cure palliative nel paziente con cirrosi epatica

Annarita Saponara¹, Walter Granà², Lorenza Busco³

¹ SIMG Potenza; ² SIMG Palermo; ³ SIMG Firenze

Il seguente articolo rappresenta la sintesi del recente documento inter-societario redatto dalla Società Italiana di Cure Palliative (SICP), dall'Associazione Italiana Studio del Fegato (AISF) e dalla Società Italiana Medicina Generale e Cure Primarie (SIMG) sugli aspetti clinico-assistenziali e sulle cure palliative nel paziente con cirrosi epatica.

Il documento originale è recuperabile dal sito dell'AISF al seguente indirizzo: <https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2020/08/Documento-AISF-SICP-SIMG.pdf> ed è stato realizzato da Alessandro Valle, Alice Summa, Chiara Taboga, Luciano Orsi (SICP), Paolo Caraceni, Paolo Angeli, Barbara Lenzi, Andrea Martini, Mario Masarone e Oliviero Riggio (AISF), Ignazio Grattagliano, Claudio Polistina, Maurizio Cancian, Pierangelo Lora Aprile e Claudio Cricelli (SIMG).

Epidemiologia e storia naturale della cirrosi

La cirrosi epatica è una patologia che riguarda principalmente il fegato ma che inevitabilmente coinvolge altri organi e apparati (Tab. I) e incide sulla sfera bio-psico-sociale, compromettendo fortemente la qualità di vita del paziente e dei suoi familiari.

È una malattia a elevata mortalità e morbilità che si pone, a livello mondiale, al quinto posto come causa di morte in età produttiva (25-54 anni). In Italia, l'incidenza annua di nuovi casi è stimata approssimativamente in 30-60 ogni 100.000 abitanti, con mortalità di circa 15.000 pazienti ogni anno.

Le sue cause più frequenti sono riconducibili all'abuso etilico, alla steatoepatite non alcolica (NASH) a genesi metabolica (in crescente aumento), a infezioni virali croniche (HCV, HBV+/-HDV) e in minor misura a condizioni di autoimmunità, accumulo di ferro e rame, malattie vascolari e genetiche; spesso più cause coesistono nello stesso individuo.

Il danno cronico del fegato, da qualsivoglia

eziologia, è il *trigger* indispensabile per lo sviluppo della cirrosi epatica, che tipicamente comprende due fasi: la prima, cirrosi compensata, spesso si manifesta

TABELLA I.

Organi e sistemi extraepatici coinvolti nella cirrosi scompensata.

Encefalo	Encefalopatia epatica, da alterazioni subcliniche a deterioramento delle funzioni generali, stupor e coma
Reni	Insufficienza renale acuta fino alla sindrome epato-renale
Apparato cardiovascolare	Circolazione iperdinamica e cardiomiopatia cirrotica con disfunzione sistolica e diastolica
Apparato gastro-intestinale	Emorragia da varici gastro-esofagee, gastropatia ipertensiva e/o emorroidi, dismicrobismo e traslocazione batterica
Sistema della coagulazione	Diatesi emorragica e trombotica, dovuta a deficit nella sintesi di fattori coagulanti e anticoagulanti
Surreni	Inadeguata produzione di cortisolo in risposta allo stress
Polmoni	Sindrome epato-polmonare, ipertensione porto-polmonare
Sistema immunitario	Infiammazione sistemica e disfunzione dell'immunità innata
Apparato muscolare	Sarcopenia
Apparato locomotore	Osteoporosi

Conflitto di interessi

Annarita Saponara, Walter Granà e Lorenza Busco dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Saponara A, Granà W, Busco L. Cure palliative nel paziente con cirrosi epatica. Rivista SIMG 2020;27(5):33-39.

© 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>

in maniera asintomatica o paucisintomatica ed è correlata a una bassa mortalità (circa 1% annuo); la seconda, di scompenso, nella quale ogni anno evolve, talvolta rapidamente, circa il 5-7% dei pazienti, è caratterizzata da complicanze cliniche gravi (tra cui ascite, emorragie da varici gastro-esofagee, encefalopatia epatica, infezioni batteriche), un netto peggioramento della qualità della vita e prognosi severa. La speranza di vita media a 5 anni di un paziente cirrotico compensato è del 69-75%, mentre quella del soggetto scompensato è del 16-22%.

Sarebbe opportuno intervenire nella fase di scompenso attraverso il ritorno a sane abitudini di vita – sospensione dell'assunzione di alcol – o l'uso di farmaci antivirali, piuttosto che fronteggiare la malattia nella fase di scompenso, quando coesistono molte complicanze cliniche e problematiche sociali e psicologiche. La terapia ottimale in questa fase rimane il trapianto epatico, ma non tutti i pazienti sono candidabili, per condizioni cliniche, età o comorbidità (diabete, ipertensione arteriosa e obesità accompagnano generalmente le forme a eziologia metabolica).

Non va trascurato nemmeno l'aspetto economico della cirrosi. Ai costi diretti (da ricoveri, farmaci, prestazioni ambulatoriali e non) si aggiungono i costi indiretti (legati a perdita di produttività lavorativa, riduzione della qualità di vita, tempo necessario per la cura, utilizzo dei servizi sanitari e tempo dei *caregivers* dedicato al paziente), che aumentano con la progressione della malattia, anche a causa di un incremento delle ospedalizzazioni e della durata dei ricoveri, per complicanze cliniche (più frequentemente ascite, encefalopatia e infezioni) e condizioni correlate allo stato di fragilità (sarcopenia e fratture da cadute e osteoporosi). Si è osservato che la maggior parte dei pazienti con cirrosi scompensata, una volta dimessa, non è in grado di riprendere la normale quotidianità e necessita di una presa in carico da parte dei servizi ambulatoriali e/o di assistenza domiciliare di varia intensità, con il supporto indispensabile della famiglia e di un *caregiver*.

Le cure palliative nel paziente con cirrosi epatica

Il paziente con cirrosi, per il progressivo decadimento globale e multidimensionale (Fig. 1), è da considerare un paziente fragile e complesso, meritevole di un approccio sinergico e integrato tra più professionisti (medici, infermieri, psicologi, assistenti sociali) a seconda dei suoi bisogni e nelle varie fasi di malattia. In particolare si è visto che l'integrazione tra le cure domiciliari da parte dell'assistenza primaria e dei servizi di cure palliative produce migliori risultati in termini clinici, benefici sulla qualità di vita dei pazienti e dei *caregivers*, nonché una consistente riduzione dei costi sanitari. È ampiamente dimostrato, infatti, che gli interventi di cure palliative nei pazienti in attesa di trapianto o non più eleggibili migliorano il controllo dei sintomi, non solo fisici.

Ulteriore fattore di criticità è spesso la famiglia che, coinvolta nella gestione della malattia del paziente, diventa "fragile" sotto ogni aspetto, da quello psicologico-emotivo, relazionale e assistenziale a quello economico. Pertanto il *care management* del paziente con cirrosi non può prescindere da un'accurata valutazione multidimensionale dei suoi bisogni che tenga conto di tutti i fattori di complessità della malattia (le problematiche clinico-assistenziali

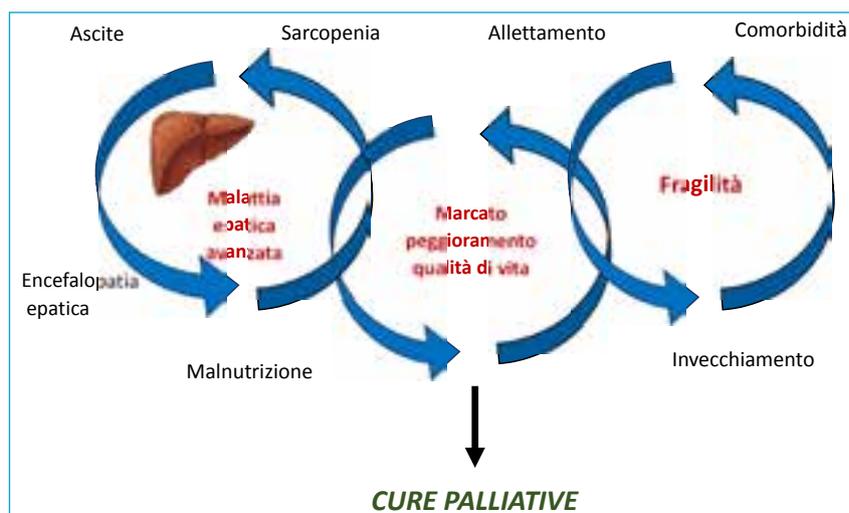
ma anche il contesto familiare, culturale e sociale nel quale si inserisce il malato). Sarà quindi necessario integrare interventi di natura sanitaria con interventi di natura sociale, mediante la collaborazione attiva del medico di Medicina Generale (MMG) con specialisti e palliativisti, secondo il modello delle *simultaneous care*, investendo sulle cure palliative precoci e segnalando tempestivamente i malati alla rete locale di cure palliative secondo la loro condizione, ragionando in termini di instabilità e complessità della situazione (*phase of illness*) piuttosto che di prognosi. Dal punto di vista organizzativo, con l'applicazione della legge 38/2010, il paziente affetto da cirrosi epatica può avvalersi della rete locale di cure palliative, che integra ed eroga diverse attività assistenziali in ospedale (consulenze e attività ambulatoriali), a casa, in *hospice* e nelle residenze sanitarie assistenziali (RSA), con l'obiettivo di offrire cure palliative in ogni fase di malattia, dalle *early palliative care* all'*end-of-life*. Nella scelta del setting assistenziale e del livello di intensità delle cure (bassa-media-alta) non si possono poi trascurare la compliance del malato, la tipologia di *caregiving* e la rete di sostegno a sua disposizione.

Quando attivare i servizi di cure palliative

La cirrosi è una malattia lunga e ad andamento imprevedibile, nella quale si alter-

FIGURA 1.

Ruolo delle cure palliative nel paziente con cirrosi epatica avanzata.



nano periodi di stabilità clinica, gestibili nel setting delle cure primarie, ed eventi acuti improvvisi, anche catastrofici, che richiedono l'ospedalizzazione. Non è facile riconoscere il momento opportuno per segnalare il paziente al servizio di cure palliative perché è necessaria una valutazione integrata di score prognostici specifici della cirrosi epatica (che valutano il livello di gravità clinica) e strumenti valutativi propri delle cure palliative (che indagano tutti gli altri bisogni del paziente). Questo perché, in considerazione della complessità e instabilità della malattia, la valutazione strettamente clinica e prognostica del paziente non è sempre del tutto affidabile.

Tra gli *score prognostici di cirrosi epatica* i più utilizzati nella pratica clinica sono il *Child-Pugh* (Tab. II) e il MELD-Na (*Model for End-Stage Liver Disease*) (Fig. 2).

Il calcolo del MELD-Na è anche uno dei criteri per l'attribuzione delle priorità di allocazione dei pazienti nelle liste di attesa per trapianto di fegato.

In caso di insufficienza epatica acuta su cronica (ACLF), forma di scompenso acuto a elevato rischio di mortalità, che richiede l'ospedalizzazione (per comparsa di ascite tesa, sanguinamento digestivo, encefalopatia epatica, ittero o insufficienze d'organo), si può utilizzare un SOFA score adattato all'ambito epatologico che considera il numero di insufficienze d'organo presenti (CLIF-C Ad score e CLIF-C ACLF).

In aggiunta a valutazioni laboratoristiche e cliniche specifiche di epatopatia, hanno un ruolo prognostico indipendente gli score che delineano il grado di sarcopenia, malnutrizione e declino funzionale (indici di fragilità) tipici del paziente con cirrosi, come il *Liver Frailty Index* (LFI), calcolabile anche a domicilio.

Tra gli *strumenti validati* che il medico può usare per l'identificazione precoce dei pazienti che necessitano di cure palliative ricordiamo la flow-chart del GSF-PIG adattata alle epatopatie (Fig. 3), il NECPAL CCOMS-ICO e lo SPICT (nella versione italiana).

Identificare precocemente i bisogni di cure palliative è estremamente importante perché permette di avviare un percorso di consapevolezza nel paziente e nei familiari

TABELLA II.
Classificazione di Child-Pugh.

Punteggio	1	2	3
Encefalopatia epatica (grado)	0 o assente	1-2	3-4
Ascite	Assente	Lieve	Moderata-grave
Bilirubina (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albumina (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
INR	<1,7	1,7-2,2	> 2,2

Classe A: punti 5-6; classe B: punti 7-9; classe C: punti 10-15; INR: indice della coagulabilità del sangue.

FIGURA 2.
Equazione per il calcolo del punteggio MELD-Na.

$$\text{Punteggio MELD} = 10 * ((0,957 * \ln(\text{Creatinina})) + (0,378 * \ln(\text{Bilirubina})) + (1,12 * \ln(\text{INR}))) + 6,43$$

$$\text{Punteggio MELDNa} = \text{Punteggio MELD} - \text{Na sierico} - (0,025 * \text{Punteggio MELD} * (140 - \text{Na sierico})) + 140$$

e quindi una pianificazione delle cure aderente ai desideri del paziente, nel setting di cura migliore, con il supporto di un *caregiver* informato e consapevole.

Strumenti di valutazione multidimensionale e pianificazione delle cure

Tutti i professionisti coinvolti nel processo di cura (medici, infermieri, psicologi, assistenti sociali ecc.) per pianificare le cure sono chiamati ad usare strumenti di valutazione multidimensionale (VMD), quantitativi o qualitativi, che intercettino i bisogni del paziente nelle varie fasi di malattia, esplorando le molteplici dimensioni coinvolte, da quella clinica, a quella psicologica, sociale, nutrizionale e spirituale (Tab. III).

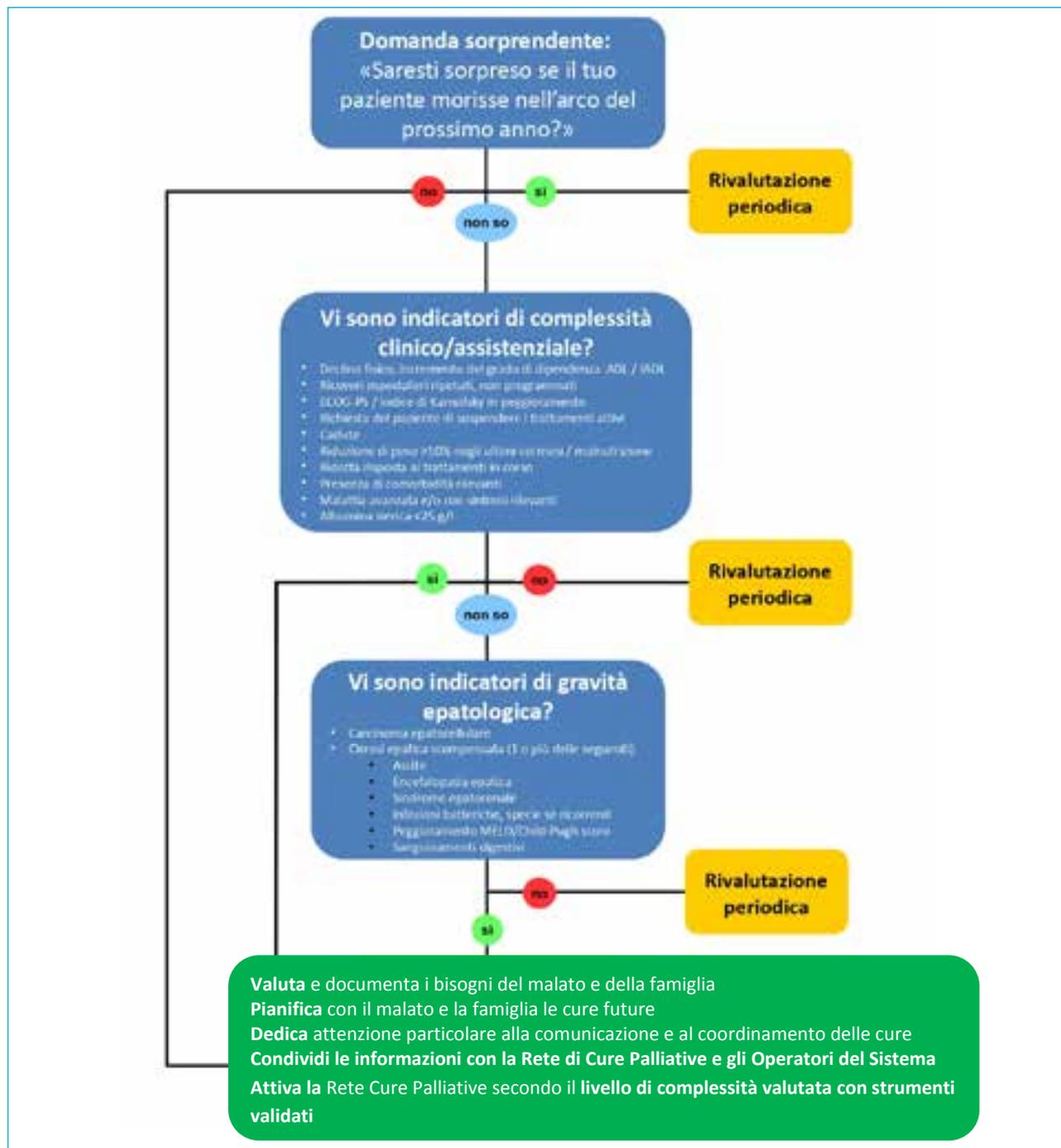
Per ricordare tutti i campi da prendere in considerazione nella valutazione multidimensionale ci può essere di aiuto l'acronimo, proposto dal Servizio Sanitario Inglese, PEPSI-COLA (P-physical; E-emotional; P-personal; S - social support; I - information and communication; C - control and autonomy; O - out of hours; L - living with your illness; A - aftercare).

Non esiste, a oggi, un modello di VMD onnicomprensivo di tutte le dimensioni e validato nel paziente epatopatico ma ci possono essere di aiuto due strumenti: il *Chronic Liver Disease Questionnaire* (CLDQ)

che indaga e rivaluta nel tempo sintomi somatici e psicologici e l'*Integrated Patient Care Outcome Scale* (IPOS), questionario recentemente validato in italiano, in due versioni, una per lo staff e una per il paziente, che valuta le variazioni nel tempo della problematiche fisiche, psicologiche, sociali ed esistenziali.

La pianificazione delle cure deve essere progressiva, cioè continua nel corso della malattia, e realmente condivisa con il paziente, attraverso un'informazione comprensibile ed esaustiva. Accanto all'uso di strumenti valutativi di supporto, è fondamentale un'interazione relazionale di alto livello qualitativo tra i professionisti sanitari dell'équipe, il paziente e la sua famiglia. La comunicazione delle cattive notizie e della prognosi, la gestione delle aspettative del paziente e dei familiari rispetto alla realtà, le talvolta scarse competenze comunicative dei medici sono alcune delle criticità che dobbiamo sforzarci di superare in un'ottica di condivisione delle cure con un paziente realmente consapevole, nel rispetto della legge 219/2017. Tra gli strumenti utili per avviare e proseguire una conversazione con il paziente orientata alla pianificazione delle cure ne segnaliamo due: la RED MAP (Tab. IV) e SPIKES (di Baile, Buckman et al.) (Tab. V).

FIGURA 3.
Flow-chart del GSF-PIG adattata alle epatopatie (2016).



Le competenze della Medicina Generale

Il MMG è il professionista che più interagisce con il paziente affetto da cirrosi, pertanto può, con gli strumenti descritti,

riconoscere gli step evolutivi della malattia, individuare e soddisfare la maggior parte dei bisogni del paziente e della famiglia e collaborare attivamente con l'équipe di cure palliative nel paziente in cure domiciliari.

Ancor prima che vengano avviate le cure palliative, ha il compito specifico, in collaborazione con gli specialisti, di informare il paziente e la famiglia sulle caratteristiche della cirrosi epatica e le modalità di intervento e controllo dei sintomi, supportandoli

nel monitoraggio delle prescrizioni farmacologiche e nel riconoscimento di eventuali effetti collaterali. La sua presenza costante è in grado anche di ridurre il numero delle ospedalizzazioni.

Il MMG deve rivolgere un'attenzione particolare anche ai familiari/conviventi del paziente con cirrosi, occupandosi della loro salute (suggerendo lo screening sierologico e le vaccinazioni anti-HBV, per influenza e Pneumococco) e fornendo indicazioni utili e pratiche per l'assistenza del malato e la convivenza. Quest'azione comunicativa ha come obiettivo l'*empowerment*, la *concordance* e l'aderenza al trattamento del paziente che, acquisendo consapevolezza, diventa protagonista nelle scelte e nella pianificazione delle cure.

Aspetti clinico-assistenziali

Una volta inquadrato il paziente cirrotico in maniera olistica, la sfida diventa riuscire a supportarlo in tutti gli aspetti nei quali una patologia complessa si può presentare, richiedendo un approccio multidisciplinare. Le più frequenti problematiche mediche correlate alla malattia, da affrontare nell'ambito delle cure palliative, sono riasunte in Tabella VI.

La gestione della quotidianità: rispondere ai bisogni fisici, psicologici, esistenziali

I cinque domini che caratterizzano l'assistenza in cure palliative e che permettono il sostegno alla fragilità sono: la possibilità di ricevere un'adeguata gestione dei sintomi; la garanzia della proporzionalità etica delle cure; lo sforzo, attraverso tutti gli strumenti a disposizione, di mantenere un senso di controllo rispetto al proprio tempo, alla propria persona, alla propria dignità; l'attenzione nell'alleviare la percezione della condizione di malattia come peso esistenziale e sociale per la persona malata e per la famiglia; l'impegno nel fornire le condizioni e gli strumenti necessari a rafforzare i rapporti con le persone significative.

Le maggiori preoccupazioni segnalate dai pazienti in alcuni studi sono proprio relative alla gestione dei sintomi (34%), alle questioni emotive (28%), alla gestione della patologia (20%), alla necessità di non abu-

TABELLA III.

Esempi di strumenti di valutazione monodimensionale e relativi domini indagati.

Stato funzionale	IADL, ADL, ECOG, TUG
Comorbidità	Charlson Index
Stato cognitivo	Mini-cog, MMSE, MoCA
Stato nutrizionale	MNA
Variazioni peso corporeo	BMI
Stato psicologico	GDS, BDI, PHQ-9

IADL: *Instrumental Activities of Daily Living* - indice delle attività quotidiane strumentali; ADL: *Activity Daily Living* - indice dell'attività di vita quotidiana; ECOG: scala *Eastern Cooperative Oncology Group*; TUG: *Test Timed Up and Go*; Mini-cog: *Mini-Cognitive Test*; MMSE: *Mini Mental State Examination*; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; MNA: *Mini Nutritional Assessment*; BMI: *Body Mass Index* - indice di massa corporea; GDS: *Geriatric Depression Scale*; BDI: *Beck Depression Inventory Test*; PHQ-9: *Patient Health Questionnaire-9*.

TABELLA IV.

RED MAP raccomandata dalla Task Force delle Primary Palliative Care della EACP (in versione italiana).

Ready (pronto?)	Possiamo parlare di cure e salute?	Quando potrebbe essere il momento giusto per parlarne? Chi dovremmo coinvolgere? Tutto questo per una buona pianificazione della tua salute e delle tue cure
Expect (aspettativa)	Cosa sai? Cosa vuoi chiedere? Quali sono le aspettative?	Come sei stato ultimamente? Cosa è cambiato? Come pensi andranno le cose nei prossimi giorni/settimane/mesi? Alcune persone pensano a cosa potrebbe accadere se...? Possiamo parlare di cosa potrebbe accadere se tu stessi peggio?
Diagnosis (diagnosi)	Sappiamo... Non sappiamo... Domande o perplessità?	Sto succedendo con la tua salute che..., noi speriamo che..., ma sono preoccupato che..., è possibile che la tua condizione possa non migliorare poiché..., non sappiamo esattamente quando..., possiamo parlarne? Hai domande o perplessità di cui vorresti parlarci?
Matters (priorità)	Cosa conta per te?	Cosa per te è importante farci sapere? Ci sono cose che vorresti o che non vorresti?
Actions (interventi)	Cosa può aiutare... Questo non funziona...	Le cose che possiamo fare sono... Le alternative sono... Questo non va bene perché... non aiuterà quando/se...
Plan (progetti)	Pianifichiamo prima per quando/se	Possiamo organizzarci così da far sapere a tutti cosa fare? Parlare e pianificare in anticipo "per ogni evenienza" aiuta la gente a ricevere cure migliori

TABELLA V.

SPIKES-A protocollo a 6 step per comunicare le cattive notizie.

S - <i>setting up</i> (preparare il colloquio)
P - <i>perception</i> (capire quanto il paziente sa)
I - <i>invitation</i> (capire quanto il paziente vuole sapere e se desidera essere informato)
K - <i>knowledge</i> (dare le informazioni)
E - <i>emotions</i> (rispondere alle emozioni del paziente)
S - <i>strategy and summary</i> (pianificare e riassumere)

sare di alcolici o stupefacenti (12%); tali condizioni determinano frequentemente il timore della perdita di autonomia (76%) e di morire (64%), oltre alla paura dell'ignoto (64%), tutti fattori che potrebbero essere alleviati fornendo al paziente e ai familiari informazioni e spazi educativi adeguati.

Si è dimostrato utile coinvolgere i familiari nella gestione del proprio caro e nel riconoscimento dei sintomi di peggioramento clinico, anche con l'ausilio degli strumenti riassunti in Tabella VII.

I palliativisti dovranno considerare che il malessere scaturito dalla malattia può coin-

volgere familiari, *caregiver* e amici, pertanto è bene valutare anche il loro stato psicofisico.

Nell'ambito delle cure palliative, inoltre, è bene che il personale sanitario sia addestrato all'uso di terapie specifiche della cirrosi.

TABELLA VI.

Aspetti clinico-assistenziali della cirrosi.

Problematiche	Caratteristiche	Valutazione	Gestione
Encefalopatia epatica	<ul style="list-style-type: none"> Suddivisa in 4 stadi Distinguibile in: <ul style="list-style-type: none"> – <i>encefalopatia episodica</i> (a insorgenza acuta, richiede spesso ricovero ospedaliero); – <i>encefalopatia minima subclinica</i> (più facilmente gestibile al domicilio in base a stadio, tipo, reversibilità, certezza diagnostica) 	<ul style="list-style-type: none"> Escludere fattori confondenti (ad es. ipossia, disionie, encefalopatie tossiche o infettive) Somministrare l'<i>Animal Naming Test</i> Esami ematochimici (emocromo, azotemia, glicemia, creatinina, elettroliti sierici) 	<ul style="list-style-type: none"> Contrastare l'evento scatenante Prescrivere lassativi per os, enteroclima con lattulosio o con fosfato Considerare ospedalizzazione
Ascite	<ul style="list-style-type: none"> Complicanza più comune, distinta in 3 stadi Possibile evoluzione in ascite refrattaria 	<ul style="list-style-type: none"> Esame obiettivo, ecografia addominale Esami ematochimici (per meglio modulare la terapia) Calcolare l'introito di liquidi e monitoraggio quotidiano del peso corporeo Escludere falsa refrattarietà (terapia inadeguata, farmaci nefrotossici, disionie) 	<ul style="list-style-type: none"> In base allo stadio, somministrare diuretici o eseguire paracentesi evacuativa Prescrivere restrizione idrosalina Valutare TIPS, <i>alfapump system</i>, cateteri peritoneali a permanenza, albumina
Depressione	<ul style="list-style-type: none"> Nella cirrosi epatica la prevalenza della depressione è del 17-57%, specie a eziologia alcolica 	<ul style="list-style-type: none"> Somministrare il questionario DBI (con nomogramma canadese specifico per identificare la depressione nel cirrotico) 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia farmacologica: SSRI, NSRI Terapia non farmacologica: gruppi di supporto
Disturbi del sonno	<ul style="list-style-type: none"> Maggiormente presenti nella fase di scompenso, si manifestano con: <ul style="list-style-type: none"> – difficoltà di addormentamento; – frequenti risvegli notturni; – scarsa qualità del sonno; – abitudini di sonno ritardate; – eccessiva sonnolenza diurna (escludere EPS) 	<ul style="list-style-type: none"> Test: <ul style="list-style-type: none"> – PSQI; – STSQS (più attinente per la cirrosi avanzata); – ESS per la sonnolenza diurna 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia farmacologica: idrossina, zolpidem, oxazepam, lorazepam Terapia non farmacologica: migliorare l'igiene del sonno
Dolore	<ul style="list-style-type: none"> Spesso sottodiagnosticato, è presente nel 30-79% dei pazienti (Peng et al.); Sedi più coinvolte: addome, regione lombare, articolazioni – spesso presente in più sedi –; Genesi multifattoriale non completamente chiarita 	<ul style="list-style-type: none"> Valutare: <ul style="list-style-type: none"> – intensità del dolore con scale adeguate; – funzionalità epatica – comorbidità 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia farmacologica: paracetamolo, oppioidi minori e maggiori ma anche gabapentinoidi per il dolore neuropatico e antidepressivi triciclici Evitare FANS
Prurito	<ul style="list-style-type: none"> Tipico delle fasi avanzate di malattia e della cirrosi biliare Sovente si aggrava nelle ore notturne Meccanismi fisiopatologici non del tutto conosciuti 	<ul style="list-style-type: none"> Possibili lesioni da grattamento Sono presenti anche disturbi del sonno, ansia e depressione (fino all'ideazione del suicidio) Valutare comorbidità 	<ul style="list-style-type: none"> Trattamento a 4 step: <ul style="list-style-type: none"> – colestiramina; – antagonisti oppioidi; – lattulosio; – sertralina NB: gli ultimi 3 off-label

TIPS: *Transjugular Intrahepatic Porto-systemic Shunt* - shunt portosistemico intraepatico transgiugulare; DBI: *Beck Depression Inventory*; SSRI: *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* - farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; NSRI: *Noradrenalin Serotonin Reuptake Inhibitors* - inibitori del reuptake di noradrenalina e serotonina; EPS: *Extrapyramidal Symptoms* - sintomi extrapiramidali; PSQI: *Pittsburgh Sleep Quality Index*; STSQS: *Simple Sleep Timing and Sleep Quality Screening Questionnaire*; ESS: *Epworth Sleepiness Scale* - test di *Stress Screening*.

TABELLA VII.

Modalità di rilevazioni dei bisogni.

Strumento	Vantaggi	Limiti
Diario giornaliero	<ul style="list-style-type: none"> • Permette al paziente e ai familiari di descrivere non solo i sintomi, ma anche le proprie sensazioni • Consente un'ottima raccolta dei dati anamnestici • È un importante punto di partenza per la discussione durante i controlli periodici e le visite • È possibile redigere diari a compilazione guidata per limitare la lunghezza della parte narrativa, offrendo brevi spazi di espressione • In momenti di particolare refrattarietà di un sintomo è possibile focalizzare l'attenzione sulle caratteristiche del sintomo stesso (dolore, confusione, astenia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sono necessarie una buona capacità di scrittura e una notevole <i>compliance</i> del paziente e dei familiari
Tabella riassuntiva	<ul style="list-style-type: none"> • Fornisce indicazioni riassuntive e immediate rispetto a trattamenti e attività • Non è soggetta a interpretazioni personali • Permette una lettura condivisa 	<ul style="list-style-type: none"> • Non lascia spazio alla discussione • Deve essere costruita in modo semplice e lineare per non confondere la lettura • Per ogni cambiamento deve essere redatta una nuova tabella, senza modificare la precedente
Cronoprogramma	<ul style="list-style-type: none"> • Fornisce un senso di condivisione • Favorisce un senso di controllo del tempo e delle attività 	<ul style="list-style-type: none"> • Non sempre è possibile fornire una traccia evolutiva temporale in modo programmato e precoce
Schede/scale di valutazione	<ul style="list-style-type: none"> • Identificano in modo preciso, omogeneo e oggettivo i bisogni del paziente • Forniscono dati chiari e confrontabili • Sostengono il dialogo tra professionisti 	<ul style="list-style-type: none"> • Occorre prevedere un'accurata selezione e un adeguato addestramento all'uso • Spesso richiedono una buona <i>performance</i> cognitiva da parte del paziente
Dispense informative	<ul style="list-style-type: none"> • Possono fornire supporto alla comunicazione e permettono di avere elementi per una riflessione personale 	<ul style="list-style-type: none"> • Sono standardizzate, possono non adattarsi al reale bisogno del paziente e della famiglia

Con l'aiuto di figure di supporto (psicologo, *caregiver*, guida *counselor*...) si può pensare, in maniera più efficiente, di applicare anche le terapie non farma-

cologiche atte a migliorare la qualità di vita e ad attenuare i sintomi (rilassamento, meditazione, distrazioni...). L'équipe deve tenere periodicamente colloqui con

il paziente, delucidarlo sul presente e sul possibile futuro e fargli notare come non sia solo nel vivere la malattia.



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.

Informativa Regolamentare

Ai sensi della legge 24 art 5,
– qualunque raccomandazione contenuta nelle comunicazioni/riviste/pubblicazioni/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".

COMUNICAZIONE IMPORTANTE: TEST DIAGNOSTICI COVID-19 IN MILLEWIN

Vi informiamo che è possibile registrare in Millewin i Test diagnostici sul COVID-19 con i seguenti accertamenti:

- **TAMPONE NASOFARINGEO: TEST MOLECOLARE COVID-19**
- **SIEROLOGICO COVID-19: TEST RAPIDO QUALITATIVO** Trattasi del test sierologico qualitativo (pungi-dito), un test rapido in cui è sufficiente una goccia di sangue esaminata con un kit portatile per avere riscontro immediato.
- **SIEROLOGICO COVID-19: TEST QUANTITATIVO** Trattasi del test sierologico quantitativo, che richiede un prelievo di sangue e uno specifico analizzatore in dotazione al Laboratorio Analisi.
- **TAMPONE RAPIDO ANTIGENE SARS-COVID-2**

Vi sensibilizziamo all'utilizzo degli stessi per consentire ad Health Search una analisi puntuale delle diagnosi nelle prossime settimane.

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Epidemiologia e modalità d'uso dei farmaci per il trattamento della Disfunzione Erettile nella Medicina Generale Italiana	2
Riduzione nell'uso di ciproterone-etinilestradiolo (Diane-35 e generici) in Olanda, Regno Unito e Italia in seguito alle misure di minimizzazione del rischio.....	8
Collaborazioni e Progetti Nazionali/Internazionali.....	10
Health Search Dashboard e Comunicazioni.....	12-13

ANALISI IN MEDICINA GENERALE

Epidemiologia e modalità d'uso dei farmaci per il trattamento della Disfunzione Erettile nella Medicina Generale Italiana

La disfunzione erettile (DE) è definita come la ricorrente o persistente incapacità a raggiungere un'erezione sufficiente ad avere un rapporto sessuale soddisfacente.

A cura di *Chiara Gallo*

[continua a pag. 2](#)



RICERCA INTERNAZIONALE

Riduzione nell'uso di ciproterone-etinilestradiolo (Diane-35 e generici) in Olanda, Regno Unito e Italia in seguito alle misure di minimizzazione del rischio

Il ciproterone acetato in combinazione con etinilestradiolo (CPA/EE) è noto per aumentare il rischio di eventi tromboembolici, così come avviene per altri farmaci contenenti tale estrogeno.

A cura di *Penning-van Beest FJA, Bezemer ID, Smits E, García Rodríguez LA, Cea Soriano L, Lapi F, Simonetti M, Asiimwe A, Herings RMC*

[continua a pag. 8](#)



CONTATTI

HEALTH SEARCH (SIMG)

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

IQVIA (Contact Center) Assistenza Tecnica

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

ANALISI IN MEDICINA GENERALE

Epidemiologia e modalità d'uso dei farmaci per il trattamento della Disfunzione Erettile nella Medicina Generale Italiana

A cura di **Chiara Gallo**¹

¹ Medico di Medicina Generale Asl TO4 - Piemonte

Panorama

La disfunzione erettile (DE) è definita come la ricorrente o persistente incapacità a raggiungere un'erezione sufficiente ad avere un rapporto sessuale soddisfacente. Da un punto di vista eziologico, la DE si può dividere in primaria o secondaria nel caso in cui si sia manifestata fin dall'inizio dell'attività sessuale o se è comparsa solo successivamente ad un periodo di attività sessuale soddisfacente. La DE può avere origine da problematiche organiche, psicologiche, relazionali o essere causata dalla contemporanea presenza di più fattori (forme miste). **Tra le cause fisiche maggiormente implicate nell'insorgenza di tale condizione si riscontra un ridotto apporto ematico al pene nonché la presenza di processi aterosclerotici, la presenza di alti livelli di colesterolo, il diabete, una lesione chirurgica, traumatica o problematiche di natura ormonale.**

La DE dovrebbe essere approcciata come un disturbo multidimensionale, derivante da una generale alterazione o perturbazione di tutte le componenti della risposta erettile, inclusi aspetti biologici, relazionali e psicologici. Difatti, nonostante sia sempre presente un fattore primario scatenante l'insorgenza di tale condizione, solitamente anche le altre componenti vengono successivamente ad essere coinvolte, con effetti negativi sulla qualità della vita, le relazioni interpersonali e l'umore di chi ne soffre.

Dal punto di vista epidemiologico, la prevalenza della DE a livello globale varia dal 14% al 48%, con stime

maggiori negli Stati Uniti ed in Asia, rispetto all'Europa.

A livello italiano, la prevalenza di tale disfunzione, secondo l'unico studio disponibile sul tema, si attesta intorno al 12%; valore tuttavia stimato solamente su 2000 soggetti. La DE aumenta con l'avanzare dell'età, raggiungendo il valore più elevato negli ultra 70 anni (circa 48%). Diversamente, non sono disponibili dati specifici sull'incidenza di tale condizione a livello italiano. **Secondo una recente revisione, l'incidenza complessiva di DE è compresa tra i 4 ed i 66 casi/1.000 persone-anno. Questa è fortemente influenzata dalla presenza di fattori di rischio, modificabili o meno, quali grado di istruzione, fumo, prevalenza di diabete, ipertensione, obesità, trattamento con certi farmaci e malattie cardiovascolari, suggerendo di fatto che la DE può essere un campanello d'allarme di problemi più gravi.**

Nel caso in cui la DE influisca sulla qualità della vita del paziente, questa dovrebbe essere affrontata e trattata. **Il trattamento iniziale dovrebbe basarsi sul miglioramento dello stile di vita del paziente, e ridurre, di fatto, l'effetto dei potenziali fattori di rischio, nonché agendo sulla sfera emotiva e psicologica.**

Inoltre, sono ad oggi disponibili numerosi farmaci per il trattamento della DE. Solitamente, l'introduzione di una terapia farmacologica si basa sull'uso di farmaci non invasivi, **tra i quali si ritrovano i farmaci usati per via orale, conosciuti come inibitori della**

fosfodiesterasi (PDE) di tipo-5. Questi farmaci determinano un aumento del flusso sanguigno al pene, attraverso l'inibizione della fosfodiesterasi di tipo 5 cGMP-specifica (PDE5), enzima responsabile della degradazione di cGMP. Tale molecola determina rilassamento della muscolatura liscia nel corpo cavernoso, consentendo quindi l'afflusso di sangue a livello del pene. **Ad oggi, i farmaci disponibili in commercio sono il sildenafil, vardenafil, taladafil e avanafil.**

Tuttavia, in caso di mancata o scarsa efficacia nell'uso di tali farmaci, è possibile ricorrere al trattamento con alprostadil, il quale può essere assunto attraverso un'iniezione nel pene (iniezione intracavernosa) o tramite un pellet medico collocato nell'uretra (chiamato intrauretrale). L'alprostadil è la forma sintetica della PGE1 ed agisce attraverso un aumento del flusso sanguigno rilasciando le arterie e gli sfinteri precapillari.

È importante sottolineare che, seppure generalmente sicuri, l'uso di tali farmaci richiede una attenta valutazione del quadro clinico del paziente ad opera del medico prescrittore, a causa dei possibili eventi avversi, anche gravi, associati a tali terapie.

Tutto ciò deve essere ancor più tenuto in considerazione, **in quanto è bene nota la stretta relazione tra DE e insorgenza di malattie cardiovascolari, soprattutto nei soggetti più giovani e meno compromessi.** L'ipotesi alla base di tale associazione riguarda un restringimento critico anticipato delle arterie peniene rispetto ai più grandi vasi coronarici. **Tutto ciò impatta fortemente con l'attività di**

prevenzione e stadiazione del livello di rischio cardiovascolare.

La Medicina Generale ha un ruolo chiave nella gestione di tale condizione. Difatti, la DE è probabilmente la più comune problematica sessuale maschile riportata ai medici curanti. Tuttavia, ad oggi sono pochi gli studi pubblicati atti a valutare l'impatto epidemiologico di tale condizione a livello della popolazione generale, nonché le modalità d'uso delle principali terapie farmacologiche disponibili. In tal senso, le banche dati della Medicina Generale, come il database Health Search (HS) rappresentano una preziosa fonte di informazione nello studio di tale problematica, difficilmente eguagliabile utilizzando altre fonti dati.

Sulla base di tali premesse, il seguente studio si è posto l'obiettivo di analizzare il fenomeno della DE nel setting della Medicina Generale, mediante l'impiego dei dati di HS, attraverso l'inquadramento epidemiologico di tale condizione nonché delle modalità d'uso delle principali terapie farmacologiche indicate per il suo trattamento.

Costruzione degli indicatori

A partire dalla popolazione attiva nel periodo di studio (dal 1° gennaio 2018 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 (%) di Disfunzione Erettile, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti con una diagnosi di Disfunzione Erettile (ICD9 CM: 302.7*, 607.8) al 31 dicembre 2018;
- **denominatore:** numero di pazienti presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, attiva al 31 dicembre 2018.

Incidenza (x 1000 pazienti) di Disfunzione Erettile, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti con una "nuova" diagnosi di Disfunzione Erettile (ICD9 CM: 302.7*, 607.8) nel 2018;
- **denominatore:** numero di pazienti presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, privi della malattia al 1° gennaio del 2018.

Prevalenza d'uso (%) di farmaci per il trattamento della Disfunzione Erettile, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti con almeno una prescrizione tra Alprostadil (ATC: C01EA01), Avanafil (ATC: G04BE10), Sildenafil citrato (ATC: G04BE03), Tadalafil (ATC: G04BE08), Vardenafil Cloridrato (ATC: G04BE08) nel 2018;
- **denominatore:** numero di pazienti con una diagnosi di Disfunzione Erettile (ICD9 CM: 302.7*, 607.8) nel 2018.

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

Risultati dell'analisi

A partire dalla popolazione di assistiti degli 800 MMG ricercatori HS sono stati identificati 25.849 pazienti con una diagnosi di DE, per una prevalenza pari al 2,55%. Tale condizione ha mostrato un trend di crescita negli ultimi 10 anni, passando dall'1,04% nel 2009 al 2,55% nel 2018 (Figura 1).

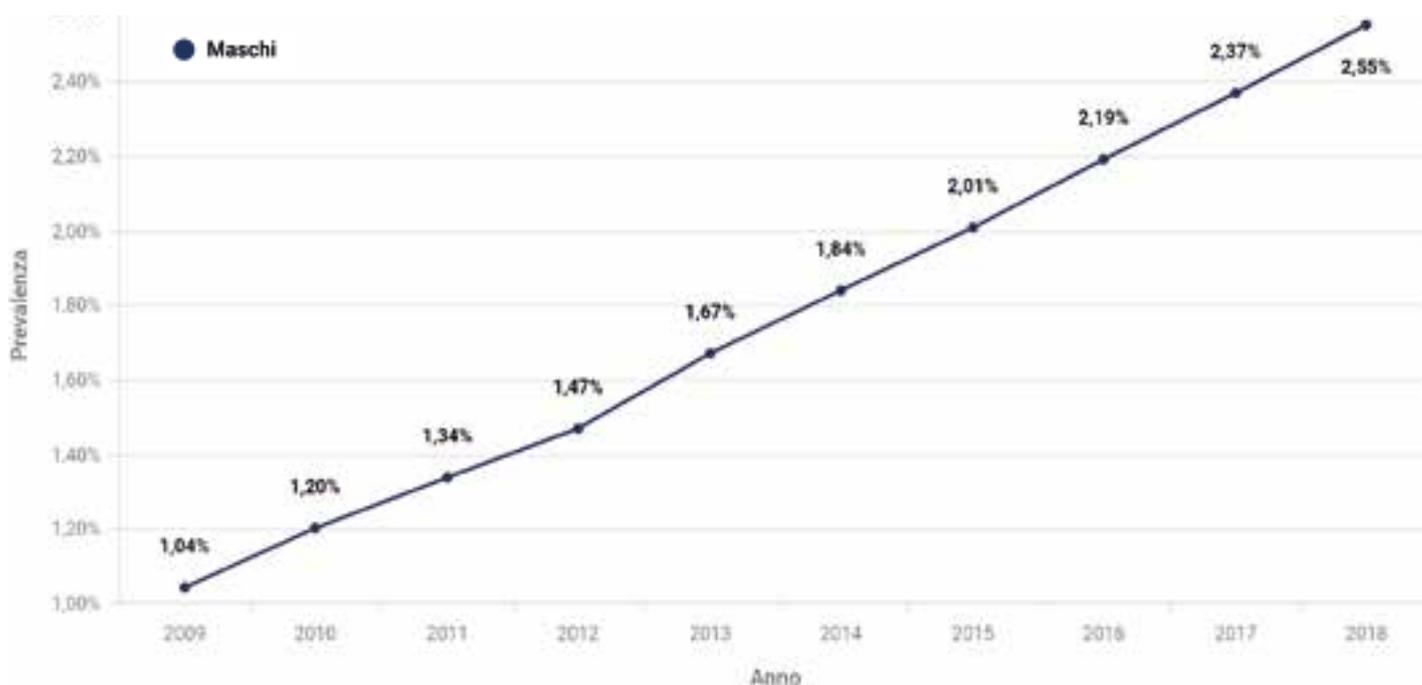
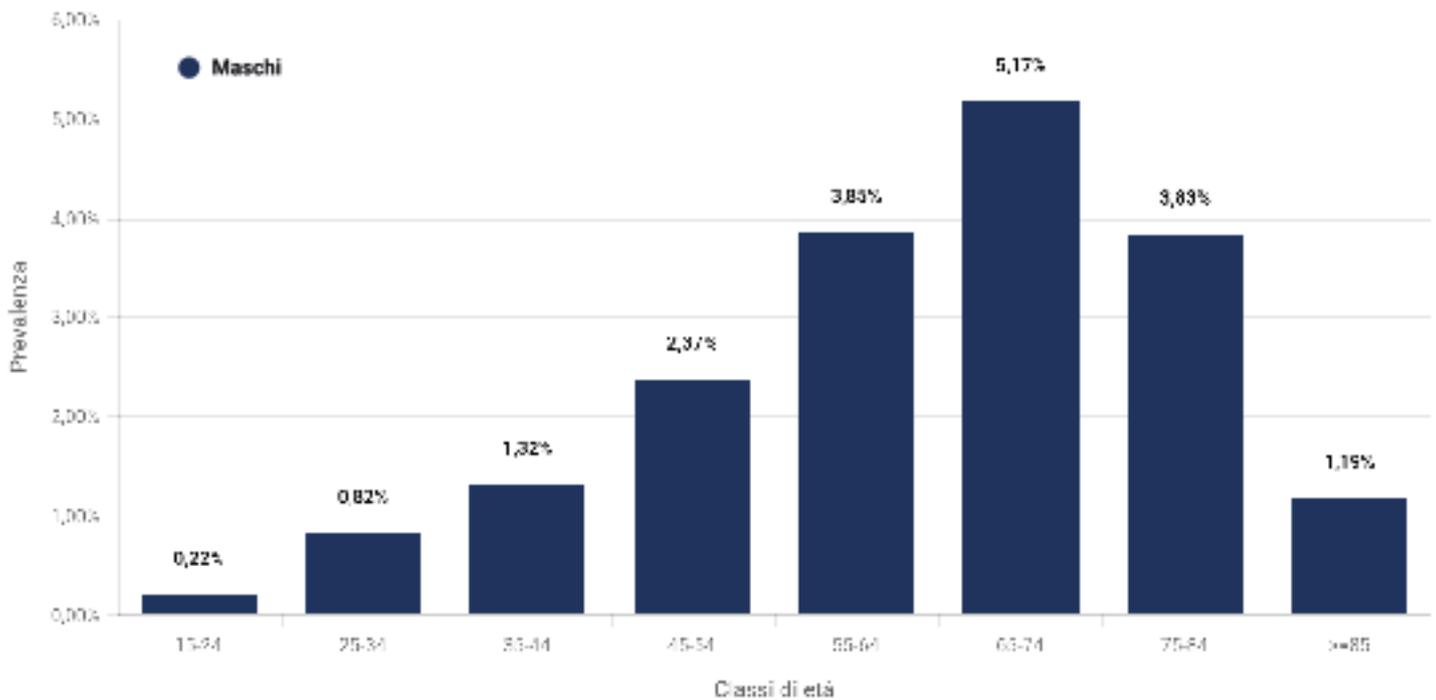


Figura 1. Prevalenza (%) della Disfunzione Erettile nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Anni 2009 - 2018.

Figura 2. Prevalenza (%) della Disfunzione Erettile nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per classi d'età. Anno 2018.



Considerando le diverse fasce d'età, si osservava un **progressivo incremento nella prevalenza all'aumentare dell'età**, con il picco **nei pazienti di età compresa tra i 65 ed i 74 anni (M: 5,17%) (Figura 2)**. La prevalenza di DE è stata valutata anche a livello regionale, evidenziando un **gradiente geografico caratterizzato da un aumento progressivo delle stime**

andando dal Sud verso il Nord (Figura 3). Difatti, le regioni associate a stime di prevalenza più elevate risultavano il Friuli-Venezia Giulia (3,53%), seguita dall'Emilia-Romagna (3,51%), dal Veneto (3,48%), dalla Toscana (3,06%) e dalla Lombardia (2,96%).

Per quanto riguarda l'incidenza di DE nel 2018, emergevano 1.789 nuovi casi,

per un'incidenza pari all'1,81%. Questa risultava **sostanzialmente stabile nel corso degli anni, soprattutto a partire dal 2015 (Figura 4)**.

Come nel caso della prevalenza, **l'incidenza aumentava al crescere dell'età, raggiungendo il picco nei pazienti di età compresa tra i 65 ed i 74 anni (M: 3,19%) (Figura 5)**.

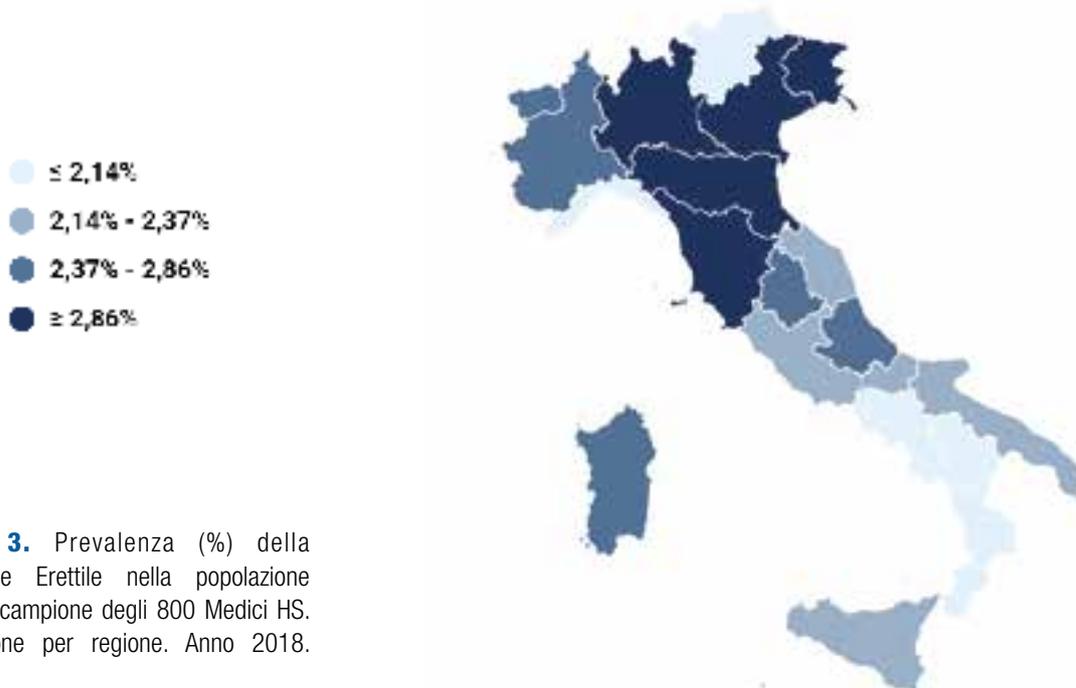
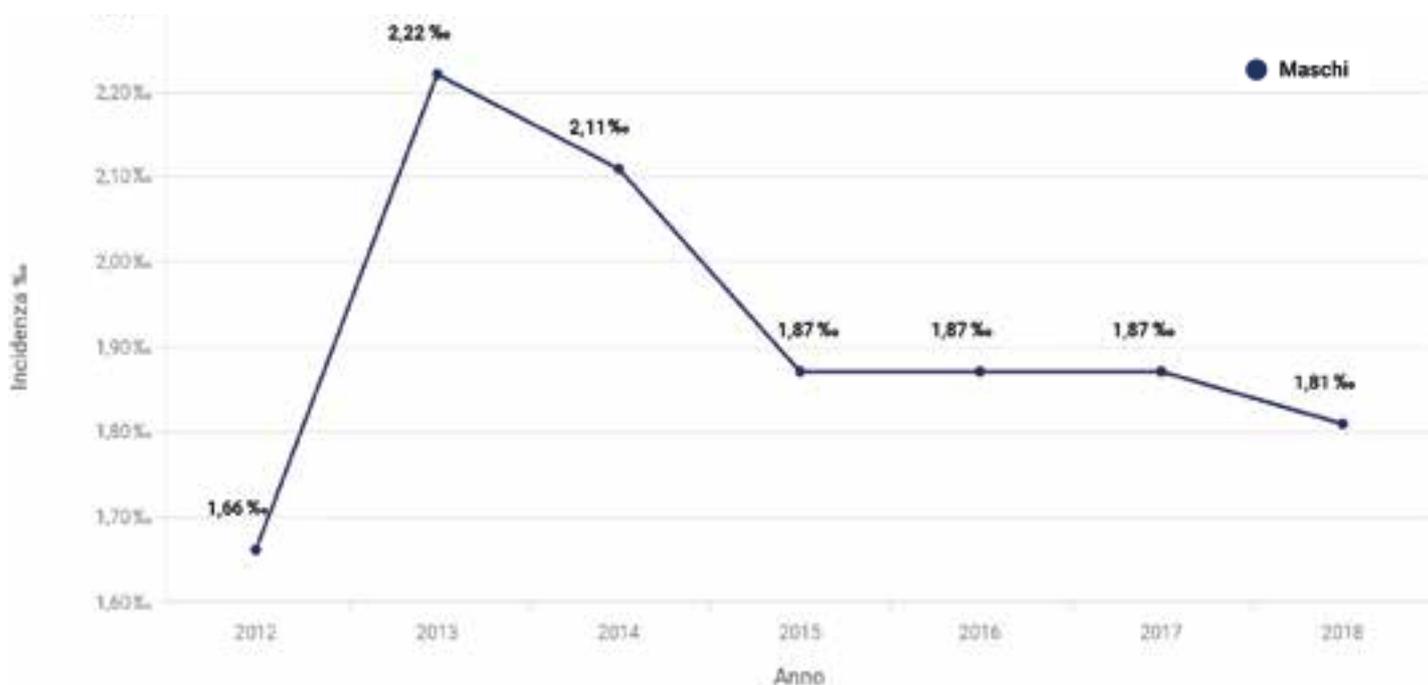


Figura 3. Prevalenza (%) della Disfunzione Erettile nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per regione. Anno 2018.

Figura 4. Incidenza (%) della Disfunzione Erettile nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Anni 2009 - 2018.



Nota: Il trend annuale dell'incidenza potrebbe risentire di variazioni dovute a: I) differenze nella modalità di registrazione della data di insorgenza della patologia, ossia data del primo contatto con il medico oppure data effettiva della diagnosi; II) differenze nella sensibilizzazione verso la registrazione di alcune patologie; III) differenze nell'accuratezza di registrazione dei codici ICD9.

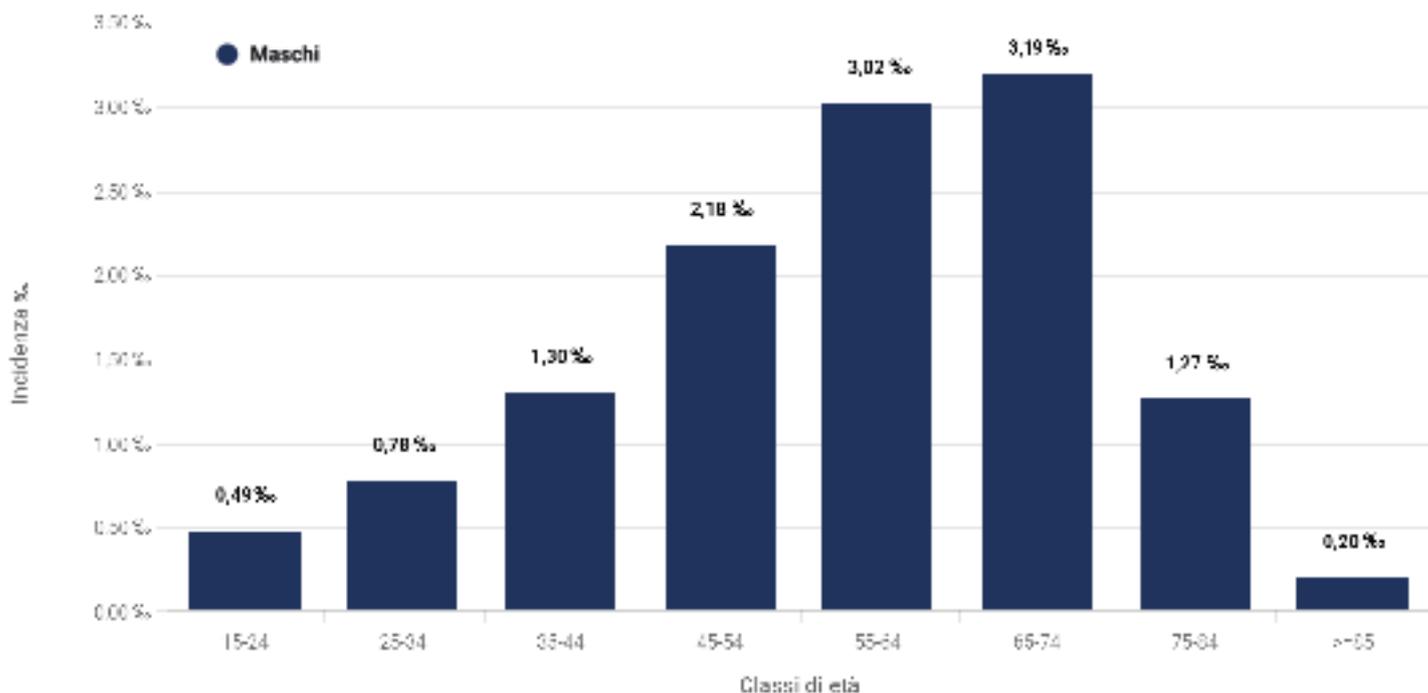


Figura 5. Incidenza (%) della Disfunzione Erettile nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per classi d'età. Anno 2018.

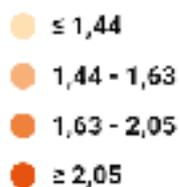


Figura 6. Incidenza (%) della Disfunzione Erettile nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per regione. Anno 2018.

Analizzando l'incidenza di DE su base regionale, il gradiente osservato risultava sostanzialmente sovrapponibile a quanto emerso per la prevalenza (Figura 6). In particolare, la regione che mostrava la stima più elevata era la Valle d'Aosta (2,27%), seguita dalla Toscana (2,46%), dall'Emilia-Romagna

(2,38%), dal Friuli-Venezia Giulia (2,15%) e dalla Lombardia (2,10%).

Infine, per quanto concerne le modalità d'uso dei farmaci utilizzati per il trattamento della DE, la prevalenza d'uso più elevata era associata al tadalafil (6,66%), seguito dal sildenafil citrato (6,31%), vardenafil citrato

(2,39%) avanafil (1,94%) ed infine alprostadil (0,69%) (Tabella 7). Inoltre, tali trattamenti, ad eccezione dell'avanafil, mostravano una progressiva diminuzione nelle stime di prevalenza d'uso a partire dal 2009.

Anno	ALPROSTADIL	AVANAFIL	SILDENAFIL CITRATO	TADALAFIL	VARDENAFIL CLORIDRATO
2018	0,69	1,94	6,31	6,66	2,39
2017	0,76	2,87	6,25	6,38	2,97
2016	0,86	3,47	5,85	6,51	3,17
2015	0,79	3,59	6,05	6,47	3,67
2014	0,86	0,07	6,17	7,01	4,40
2013	0,89	0,01	6,23	9,15	6,04
2012	0,77	0,01	5,71	9,44	6,43
2011	0,86	0,01	6,13	11,59	6,91
2010	0,77	0,01	7,06	12,21	6,14
2009	0,57	0,01	8,23	12,87	6,15

Tabella 7. Prevalenza d'uso dei farmaci per il trattamento della Disfunzione Erettile nella popolazione affetta da tale condizione del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per tipo di molecola. Anni 2009 - 2018.

Il parere del Medico di Medicina Generale

La DE rappresenta il perfetto esempio di interazione tra componente affettiva, psicologica ed organica. **Proprio queste caratteristiche la rendono una patologia di perfetta pertinenza dell'assistenza primaria, perlomeno per la diagnosi e terapia di I livello.** Negli ultimi decenni la DE ha assunto il peso di 'patologia' grazie ad una conoscenza più chiara dei meccanismi fisiopatologici e allo sviluppo di nuovi metodi diagnostici e terapeutici. **Come emerge dai dati sopra riportati, la DE è sempre più frequente nella popolazione maschile e sempre più spesso il MMG si trova ad affrontare l'argomento durante la visita ambulatoriale con i propri assistiti. Diverse evidenze scientifiche hanno stabilito un legame tra DE e malattie cardiovascolari, non solo perché condividono numerosi fattori di rischio o per i meccanismi fisiopatologici in comune, ma per un paradigma emergente che indica la presenza di DE come importante sintomo sentinella del rischio di malattie cardiovascolari misconosciute, soprattutto nella popolazione più giovani (40-50 anni).**

La DE può quindi essere considerata come un ottimo esempio di sintomo da indagare e ricercare nell'anamnesi dei propri assistiti, mostrando al MMG l'opportunità di intervenire sullo stile di vita, migliorarne la qualità (trattando la patologia) e fare prevenzione per patologie molto diffuse che occupano i primi posti delle classifiche in termini di mortalità.

Per approfondire...

- McCabe MP, Sharlip ID, Atalla E, et al. **Definitions of sexual dysfunctions in women and men: a consensus statement from the fourth international consultation on sexual medicine** 2015. J Sex Med 2016, 13: 135-43.
- Corona G, Lee DM, Forti G, et al; EMAS Study Group. **Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS).** J Sex Med 2010, 7: 1362-80.
- Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A, et al. **Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy.** Eur Urol 2000, 37: 43-9.
- Corona G, Monami M, Boddi V, al. **Male sexuality and cardiovascular risk. A cohort study in patients with erectile dysfunction.** J Sex Med 2010, 7: 1918-27.
- Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, et al. **Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies.** Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013, 6: 99-109.
- Irwin GM. **Erectile Dysfunction. Prim Care.** 2019 Jun;46(2):249-255. doi: 10.1016/j.pop.2019.02.006. Epub 2019 Apr 1.

RICERCA INTERNAZIONALE

Riduzione nell'uso di ciproterone-etinilestradiolo (Diane-35 e generici) in Olanda, Regno Unito e Italia in seguito alle misure di minimizzazione del rischio.

Penning-van Beest FJA ¹, Bezemer ID ¹, Smits E ¹, García Rodríguez LA ², Cea Soriano L ^{2,3}, Lapi F ⁴, Simonetti M ⁴, Asiimwe A ⁵, Herings RMC ^{1,6}

¹ PHARMO Institute for Drug Outcomes Research, Utrecht, Netherlands. ² Spanish Centre for Pharmacoepidemiologic Research, Madrid, Spain. ³ Department of Public Health and Maternal Child Health, Faculty of Medicine, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain. ⁴ Health Search, Italian College of General Practitioners and Primary Care, Florence, Italy. ⁵ Bayer AG, Berlin, Germany. ⁶ Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Epidemiology and Biostatistics, Amsterdam, Netherlands.

Tratto da: **Contraception**

Sito web: [https://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824\(20\)30158-X/fulltext](https://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824(20)30158-X/fulltext)

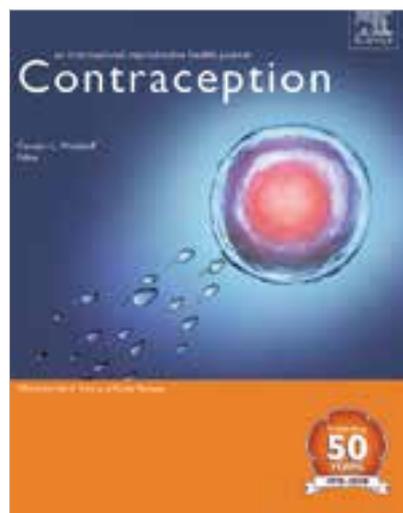
Il contesto

Il ciproterone acetato in combinazione con etinilestradiolo (CPA/EE) è noto per aumentare il rischio di eventi tromboembolici, così come avviene per altri farmaci contenenti tale estrogeno. L'attività farmacologica del CPA/EE si basa sul blocco dei recettori degli androgeni con conseguente effetto anti-androgenico. Nel maggio del 2013, l'Agenzia Europea dei Medicinali (European Medicines Agency, EMA) ha concluso che i benefici nell'uso del CPA/EE nel trattamento dell'acne da moderata a grave correlata a sensibilità agli androgeni (con o senza seborrea) e/o irsutismo nelle donne in età fertile erano comunque superiori rispetto ai rischi correlati alla sua assunzione.

Tuttavia, l'uso del CPA/EE nel trattamento dell'acne **doveva essere preceduto dal fallimento di una prima terapia topica o con antibiotici sistemici ed inoltre, per limitare il rischio di eventi tromboembolici, non doveva**

essere assunto in combinazione con altri contraccettivi ormonali così da scongiurare l'esposizione ad una dose di ormoni troppo elevata.

Ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio è stato quindi richiesto di attuare ulteriori



misure di minimizzazione del rischio, tra cui: aggiornare le informazioni sul prodotto, fornire materiale educativo ai medici nonché condurre studi sull'utilizzo del farmaco e sulla sua

sicurezza allo scopo ultimo di valutare l'efficacia o meno di tali attività di minimizzazione del rischio.

Per tali ragioni, è stato condotto uno studio di farmaco-utilizzazione sull'uso del CPA / EE tra il 2011 ed il 2017 coinvolgendo alcuni centri di ricerca europei tra i quali: "PHARMO Database Network" (PHARMO) Olandese, "The Health Improvement Network" (THIN) Inglese (UK) e "Health Search Database" (HSD) Italiano, messo a disposizione da SIMG per tale proposito di ricerca.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare la potenziale ragione di utilizzo di CPA/EE (acne, irsutismo, alopecia, seborrea, sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), problemi mestruali, contraccettione), nonché la prescrizione concomitante di contraccettivi ormonali.

Verranno descritti di seguito i risultati delle analisi estese fino all'anno 2017 e riguardanti i tassi di iniziazione e dell'uso concomitante di contraccettivi ormonali.

Lo studio

Per rispondere agli obiettivi appena descritti è stato valutato il trend annuale di utilizzo di CPA/EE tra il 2011 ed il 2017, nonché l'uso concomitante di altri contraccettivi orali, attraverso la definizione di tre categorie d'uso: "Uso concomitante", "Potenziale uso concomitante" e "Uso non concomitante".

Dai risultati emergeva come l'uso di CPA/EE fosse maggiormente comune in Olanda, rispetto al Regno Unito e all'Italia. Inoltre, si osservava, in linea con i precedenti risultati come, sia la prevalenza che l'incidenza d'uso di CPA/EE fossero progressivamente diminuite a partire dal 2011. Difatti, la proporzione di nuovi utilizzatori nel 2017 si era ridotta del 91% rispetto al 2011 in Olanda, del 44% nel Regno Unito e del 50% in Italia.

Diversamente, l'uso di altri contraccettivi orali, concomitanti o meno rispetto al CPA/EE, non mostrava variazioni nel corso degli anni di studio oltre al fatto di essere molto più comune in Olanda (circa nel 37-40% degli utilizzatori di CPA/EE), rispetto al Regno Unito (8-10%) ed all'Italia (10-13%). L'uso concomitante con CPA/EE si osservava nel 2-3% dei pazienti presenti in PHARMO, fino all'1% dei pazienti presenti in THIN e nell'1-2% dei pazienti del database HSD. Per quanto riguarda il potenziale uso concomitante questo era comune in PHARMO (22-28%) ma non in THIN (4-6%) o HSD (2-4%). È importante sottolineare che tali utilizzatori avevano iniziato la terapia con CPA / EE o con altri contraccettivi ormonali prima della data di fine della prescrizione del corrispettivo farmaco comparatore, e di fatto, stavano probabilmente passando da una terapia all'altra. La proporzione maggiore di possibili "switcher" che si osservava nella popolazione olandese era di fatto dipendente dal maggior utilizzo di CPA / EE. Inoltre, la durata delle

prescrizioni stesse potrebbe aver influenzato tale risultato. Difatti, la durata media delle prescrizioni era maggiore in PHARMO e più breve in HSD. Per quanto riguarda le principali indicazioni d'uso di CPA / EE, in linea anche con i risultati relativi al periodo di studio 2011-2014, il trattamento dell'acne risultava il più comune, tuttavia, emergeva una quota elevata di pazienti, soprattutto in HSD, privi di specifica indicazione rispetto al PHARMO o al THIN.

In conclusione, ciò che emerge da tale studio è che nei Paesi Bassi, nel Regno Unito e in Italia l'adozione di misure di minimizzazione del rischio ha efficacemente portato ad una riduzione dell'uso di CPA / EE ma non sono stati osservati cambiamenti importanti riguardo l'uso concomitante di altri contraccettivi o nei riguardi delle potenziali ragioni per l'uso di CPA / EE.

Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

Lo studio appena descritto rappresenta un esempio della grande utilità dei dati contenuti nel database Health Search, che, al pari di pochi altri a livello Europeo viene impiegato per condurre studi "real world" di grande impatto clinico ed epidemiologico, nonché di grande utilità per le esigenze delle agenzie regolatorie. Solo mediante fonte dati di buona qualità, con una grande diversità di informazioni e che riguardano ampie e rappresentative popolazioni, è possibile studiare, analizzare e quantificare le variazioni le modalità d'uso di un determinato farmaco in relazione alle misure imposte dalle attività regolatorie.

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 Progetto analisi fattori di produzione per resilienza e sviluppo del SSN

www.ot11ot2.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 inappropriatelyzza. 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

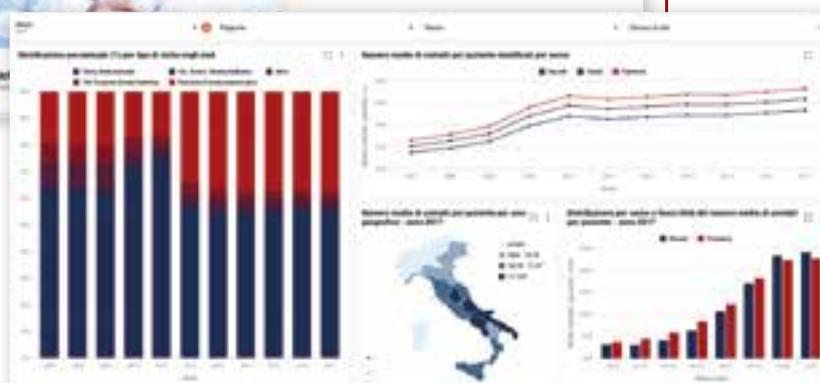
www.healthsearch.it/dashboard

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



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:



Listino riservato esclusivamente ai Ricercatori Health Search SIMG

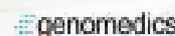
Licenza d'uso MilleGPG: € 200,00 + IVA

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"



L'ANGOLO DELLO SPECIALISTA

Il delirium

Giuseppe Bellelli

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-Bicocca; UOC Geriatria, Azienda Ospedaliera San Gerardo, Monza

Introduzione

Perché un medico di medicina generale (MMG) dovrebbe occuparsi di una sindrome dalla clinica sfuggente e di difficile inquadramento diagnostico? Vi sono molte ragioni per rispondere a questa domanda. La medicina moderna ci ha insegnato che le patologie acute, in particolare nell'anziano, decorrono sovente con una sintomatologia atipica, che sfugge ai canoni della semeiotica tradizionale. Si pensi ad esempio all'infarto del miocardio, che solo raramente si presenta con angore irradiato al giugulo e al braccio sinistro, e alla polmonite, che molto spesso decorre senza febbre, tosse e non sempre con dispnea. Tra i sintomi atipici, il *delirium* è certamente uno dei più frequenti.

La clinica del delirium

Il *delirium* è un disturbo neuropsichiatrico acuto caratterizzato dall'alterazione di molteplici funzioni cognitive (principalmente l'attenzione e le funzioni esecutive) che occorre a seguito dell'insorgenza di un problema clinico acuto ed è espressione di una sofferenza metabolica cerebrale¹. Il decorso è fluttuante, con riesacerbazioni della sintomatologia nell'arco dello stesso giorno. Clinicamente il *delirium* può presentarsi in tre varianti: 1) ipercinetica, caratterizzata da iperallerta e/o agitazione psicomotoria, e, talora, allucinazioni; 2) ipocinetica, caratte-

rizzata da rallentamento psicomotorio e tendenza all'assopimento; 3) mista, caratterizzata dall'alternanza di *delirium* ipercinetico e ipocinetico. La variante ipercinetica è la più facile da riconoscere, per ovvi motivi, ma è anche la meno frequente². La variante ipocinetica è la più comune, soprattutto negli anziani, ed è correlata a una prognosi peggiore³.

L'epidemiologia e gli outcome del delirium

In ospedale il *delirium* è una condizione molto comune. A questo proposito, due recenti studi italiani hanno dimostrato che, ogni giorno, un anziano ogni cinque ha *delirium* in ospedale^{4,5}.

Mancano invece studi che abbiano esaminato in modo sistematico e con strumenti di valutazione dedicati la presenza di *delirium* al domicilio. È però ipotizzabile che il *delirium* possa essere particolarmente frequente tra coloro che sono assistiti al domicilio perché non più autosufficienti e dunque più esposti al rischio di sviluppare la condizione.

Il *delirium* è gravato da molteplici *outcome* avversi (aumento dei tempi di degenza ospedaliera, dei costi sanitari e dei tassi di mortalità nel medio e lungo termine) e si associa a un peggioramento nel medio-lungo termine dello stato funzionale e cogni-

tivo⁶⁻¹⁰. Il rapporto tra *delirium* e funzioni cognitive è bidirezionale, nel senso che il *delirium* favorisce la comparsa di demenza una volta risolto l'evento e, dal canto suo, la demenza è un fattore di rischio predisponente il *delirium*¹¹. Il *delirium* impatta anche marcatamente sullo stato emotivo dei pazienti, dei familiari e degli operatori sanitari che spesso sono impreparati a gestire questa sindrome e rispondono con approcci terapeutici inadeguati^{12,13}.

L'eziologia del delirium

Difficilmente il *delirium* è sostenuto da un'unica causa, essendo per sua stessa natura multifattoriale. In generale si ritiene che la sua occorrenza sia determinata da un'interazione fra fattori predisponenti e precipitanti o scatenanti. Questi fattori hanno fra loro un rapporto di proporzionalità inversa. In un soggetto fragile, quale spesso è il paziente anziano, è sufficiente un insulto lieve (ad esempio un'infezione delle vie urinarie) per scatenare la sintomatologia. Viceversa, in un individuo sano, è necessario il concorrere di eventi clinici molteplici e più severi. Nel lavoro originale di Inouye, che per prima teorizzò il "modello interattivo", erano individuati quattro fattori predisponenti (deficit sensoriali, deficit cognitivo pre-esistente, gravità della malattia acuta e disidratazione) e cinque fattori precipitanti

Conflitto di interessi

Giuseppe Bellelli dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Bellelli G. Il *delirium*. Rivista SIMG 2020;27(5):40-43.

© 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>

(contenzione fisica, malnutrizione, polifarmacoterapia, catetere vescicale, iatrogenesi) ⁸. Fra i fattori predisponenti vanno annoverati anche precedenti episodi di *delirium*, disabilità, storia di depressione, TIA e stroke, abuso di alcool, nonché il carico delle comorbidità ⁸.

Per quanto riguarda i fattori precipitanti, vanno aggiunte all'elenco originario di Inouye anche le anomalie laboratoristiche, in particolare quelle che riguardano gli elettroliti, il glucosio, la funzione renale e l'albumina, oltre che la ritenzione acuta di urine e la coprostasi. Interventi chirurgici e traumi possono scatenare la comparsa di *delirium*. I farmaci, e soprattutto quelli con attività psicotropa, rappresentano un altro potenziale fattore di precipitazione del *delirium*. Il *delirium* farmaco-indotto dipende non soltanto dalle possibili interazioni tra farmaci, ma anche dal fatto che la farmacocinetica e la farmacodinamica nell'anziano sono spesso alterate ed è dunque possibile un effetto iatrogeno pur in presenza di normali concentrazioni ematiche. In generale è opportuno ricordare che tutti i farmaci dotati di attività anticolinergica sono potenzialmente a rischio e in questo gruppo rientrano non soltanto gli antidepressivi e altri farmaci psicoattivi, ma anche antibiotici (come ad esempio alcuni chinolonici), antistaminici, farmaci per il trattamento dell'incontinenza urinaria e della vescica iperattiva, alcuni antidiarroeici e perfino alcuni prodotti da banco. Nel 2011 è stata pubblicata una revisione della letteratura dedicata al rapporto tra farmaci e *delirium* ¹⁴. Tra le classi considerate ad alto rischio sono stati individuati in particolare gli oppioidi e le benzodiazepine. Ne deriva che, in pazienti ad alto rischio, l'uso di oppioidi per il controllo della sintomatologia algica andrebbe attentamente valutato a proposito del rapporto *delirium*/beneficio atteso. Per questi motivi è bene ricordare che anche il dolore è di per sé causa di *delirium*.

Diagnosi di *delirium*

La diagnosi di *delirium* dovrebbe essere effettuata secondo i criteri del *Diagnostic and Statistical Manual* dell'American

Psychiatric Association (DSM), 5° edizione ¹ (Fig. 1).

La diagnosi è essenzialmente clinica e si basa sull'osservazione del paziente e sulle informazioni fornite dai familiari o dal caregiver. Conoscere la storia del paziente e le sue performance cognitive di base è fondamentale per differenziare la demenza dal *delirium* e per valutare la fluttuazione dei sintomi. È tuttavia un dato di fatto che il *delirium* sia frequentemente misconosciuto: circa i due terzi dei casi non vengono, infatti, diagnosticati ¹⁵, in particolare se il *delirium* è ipocinetico, se il paziente è molto anziano e se sono presenti deficit visivi e demenza ¹⁶.

Per evitare interpretazioni soggettive e/o il mancato riconoscimento del *delirium* è necessario l'uso di strumenti validati. In letteratura sono state descritte più di ventiquattro scale di valutazione. La più utilizzata è la *Confusion Assessment Method* (CAM), che in buona parte ricalca i criteri del DSM: per la diagnosi di *delirium* sono richiesti l'insorgenza acuta, l'andamento fluttuante e un chiaro deficit attentivo in associazione alla disorganizzazione del pensiero e/o all'alterato stato di coscienza ¹⁷. Il deficit attentivo può essere valutato richiedendo al paziente di nominare i giorni della settimana o i mesi dell'anno in ordine inverso. La CAM è stata validata in diversi setting ed

ha un'ottima sensibilità (94%) e specificità (89%). Si tratta tuttavia di uno strumento concepito per lo screening e necessita di un adeguato training. Il 4AT è un nuovo strumento di screening che comprende quattro item: la valutazione del livello di allerta del paziente, l'*Abbreviated Mental Test*, ovvero domande riguardanti l'orientamento spaziotemporale e personale, un compito di attenzione (nominare i mesi dell'anno in ordine inverso) e una valutazione delle fluttuazioni dei sintomi e dell'acuzie del cambiamento. Il risultato consiste in un punteggio compreso tra 0 e 12. La presenza di deterioramento cognitivo o di *delirium* è molto improbabile quando il paziente riporta un punteggio di 0. Punteggi compresi fra 1 e 3 sono sospetti per deterioramento cognitivo, mentre al di sopra del 4 ci si trova probabilmente di fronte a un caso di *delirium*. Rispetto a tante delle altre scale di valutazione, il 4AT ha il vantaggio di essere molto rapido e non richiede un training particolare, quindi può essere facilmente utilizzato nella realtà concreta della pratica clinica da tutte le figure professionali (Fig. 2) ¹⁸.

Il management del *delirium*

La gestione iniziale del *delirium* ha tre obiettivi fondamentali:

FIGURA 1.

Definizione di *delirium* secondo i criteri del *Diagnostic and Statistical Manual* dell'American *Psychiatric Association* (DSM - 5ª edizione) *.

1. Disturbo dell'attenzione (con ridotta capacità di fissare, mantenere e spostare l'attenzione) e dello stato di coscienza.
2. Il disturbo deve manifestarsi in un periodo breve (di solito ore o giorni), rappresentare un cambiamento rispetto alle condizioni di base del paziente e avere un decorso fluttuante durante la giornata.
3. Devono coesistere alterazioni della sfera cognitiva (deficit di memoria, disorientamento temporo-spaziale, disturbi del linguaggio, delle abilità visuo-spaziali o della percezione).
4. I disturbi non possono essere spiegati sulla base di un pre-esistente disordine neurocognitivo e non devono verificarsi nel contesto di una severa compromissione del livello di coscienza (ad esempio il coma).
5. Vi è evidenza dalla storia, dall'esame obiettivo o da altri accertamenti che il disturbo è una diretta conseguenza di una patologia medica in corso, di un'intossicazione da farmaci o di una sindrome da astinenza, di un'esposizione a tossine o di multiple eziologie.

* Per porre diagnosi di *delirium* devono essere presenti tutti i 5 criteri.

- Garantire la sicurezza del paziente, attraverso la protezione delle vie aeree, in particolare prevenendo il rischio di aspirazione, la promozione e il mantenimento di adeguati livelli di idratazione e nutrizione, la prevenzione delle lesioni cutanee e delle sindromi da immobilizzazione⁶. Da questo punto di vista l'uso di contenzioni fisiche è particolarmente pericoloso ed è, quindi, da proscrivere.
- Riconoscere le cause. È necessario sottoporre il paziente a un esame obiettivo completo e a esami di laboratorio. È importante anche rivalutare tutte le terapie che sono in corso o che sono state recentemente sospese. Le indagini strumentali possono essere talora d'aiuto ma il *neuroimaging* in genere è indicato soltanto nei pazienti con storia di recente caduta, qualora si sospettino eventi cerebrovascolari o infettivi, o nei casi di riduzione dello stato di coscienza a genesi non chiara (e in presenza di segni neurologici focali)¹⁹. Per ricordare le possibili cause di *delirium* sono stati creati alcuni acronimi, quali ad esempio DELIRIUMS (*Drugs, Eyes/Ears, Low oxygen, Infection, Retention of urine or stool/Restraints, Ictal, Undernutrition/Underhydration, Metabolic, Subdural/Sleep deprivation*)²⁰ o VINDICATE (*Vascular, Infections, Nutrition, Drugs, Injury, Cardiac, Autoimmune, Tumors, Endocrine*)^{21,22}.
- Ottimizzare la terapia, che deve basarsi in primo luogo su strategie non farmacologiche, mirate in particolare alla correzione dei fattori scatenanti. Molte di queste strategie rappresentano allo stesso tempo misure preventive da adottare per tutti i pazienti, particolarmente per quelli ad alto rischio. Interventi di questo tipo si sono dimostrati efficaci nel ridurre la durata del *delirium*. I farmaci andrebbero utilizzati soltanto quando il paziente rappresenta un pericolo per se stesso, quando i sintomi sono particolarmente importanti o mettono a rischio la possibilità di effettuare terapie essenziali. Il farmaco maggiormente utilizzato è l'aloiperidolo, da iniziare a dosaggio basso, titolare

FIGURA 2.

Il 4AT è uno strumento di screening che comprende quattro item: la valutazione del livello di allerta del paziente, l'Abbreviated Mental Test, ovvero domande riguardanti l'orientamento spazio-temporale e personale, un compito di attenzione (nominare i mesi dell'anno in ordine inverso) e una valutazione delle fluttuazioni dei sintomi e dell'acuzie del cambiamento. Il punteggio è compreso fra 0 e 12. La presenza di deterioramento cognitivo o di delirium è molto improbabile quando il paziente riporta un punteggio di 0. Punteggi compresi fra 1 e 3 sono sospetti per deterioramento cognitivo, mentre al di sopra del 4 ci si trova di fronte a un caso di delirium.



IL 4A Test: strumento di screening per il deficit cognitivo e il delirium

Nome del paziente: _____

Data di nascita: _____

Numero del paziente: _____

Data: _____ Ora: _____

Compilatore: _____

Cerchiare la risposta

[1] ALLERTA
Reguarda pazienti che possono essere considerati in stato soporoso (per esempio pazienti per il quale sia difficile svegliarsi e/o che sono evidentemente soporosi durante questo test) oppure agitati/iperattivi. Osservare il paziente. Se dorme, provare a svegliarlo, parlandogli, o con un leggero tocco sulla spalla. Chiedere ai pazienti di dichiarare il proprio nome e l'indirizzo della propria abitazione per valutare il livello di collaborazione.

Normale (completamente attento, ma non agitato durante tutta la valutazione)	0
Moderata sonnolenza per meno di 10 secondi dopo il risveglio, poi normale	0
Livello di attenzione evidentemente anormale	4

[2] AMT4
Età, data di nascita, luogo (nome dell'ospedale e dell'edificio), anno corrente

Nessun errore	0
1 errore	1
2 o più errori / non è possibile somministrare il test al paziente	2

[3] ATTENZIONE
*Chiedere al paziente: "per favore, mi dica i mesi dell'anno in ordine contrario, partendo da dicembre"
 Per aiutare la comprensione della domanda, è consentito inizialmente un suggerimento come: "qual è il mese prima di dicembre?"*

Mesi dell'anno al contrario	nomina senza errori 7 mesi o più	0
	inizia, ma nomina meno di 7 mesi / si rifiuta di iniziare	1
	test non effettuabile (poiché il paziente è indisposto, assonnato o disattento)	2

[4] ACUTO CAMBIAMENTO O DECORSO FLUTTUANTE
Dimostrazione di un evidente cambiamento o di un andamento fluttuante nei seguenti domini: attenzione, comprensione o altre funzioni (ad esempio ossessioni e/o allucinazioni) che sono comparse nelle ultime 2 settimane e che sono ancora presenti nelle ultime 24 ore

	No	0
	Sì	4

4 o più: possibile delirium +/- deterioramento cognitivo
 1-3: possibile deterioramento cognitivo
 0: improbabile il delirium e/o deterioramento cognitivo (ma il delirium può essere presente se il punto 4 è incompleto)

PUNTEGGIO 4AT

lentamente e sospendere il prima possibile. In alternativa si possono utilizzare neurolettici atipici. Ad esempio, il risperidone sembrerebbe avere un'efficacia paragonabile a quella dell'aloiperidolo, ma la scarsità dei dati a disposizione richiede estrema prudenza nell'utilizzo. Non vi sono evidenze di alcun tipo a riguardo dell'uso di inibitori dell'acetyl-

colinesterasi mentre le benzodiazepine sono da riservare soltanto ai casi di *delirium* da astinenza alcolica.

Sebbene il *delirium* ipocinetico non richieda una sedazione farmacologica, alcuni autori hanno ipotizzato l'utilità di un trattamento farmacologico anche in questi casi, ma gli studi in merito hanno dimostrato scarsa responsività agli antipsicotici e un rappor-

to rischio/beneficio sfavorevole per quanto riguarda eventuali farmaci psicostimolanti ²³.

Conclusioni

Nonostante sia una sindrome particolarmente comune e con marcato impatto sugli outcome clinici, il *delirium* è tuttavia ancora largamente sottodiagnosticato. La formazione sul tema del delirium deve essere quindi introdotta a vari livelli, ospedaliero e a livello territoriale. In particolare si dovrebbero educare gli operatori sanitari a guardare al *delirium* come a una parte integrante dell'esame obiettivo del paziente, alla stessa stregua degli altri segni vitali quali la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la saturazione periferica di ossigeno o la temperatura corporea ²². Esso deve essere inteso non soltanto come un marcatore della vulnerabilità del paziente anziano ma anche come un marcatore per l'identificazione dei pazienti che richiedono un'intensità di cure maggiore rispetto a quelli che possono essere invece gestiti con un approccio clinico tradizionale. Un compito difficile che un MMG deve saper affrontare!

Bibliografia

- 1 American Psychiatry Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-5. American Psychiatric Publishing 2013.
- 2 Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:479-84.
- 3 Bellelli G, Carnevali L, Corsi M, et al. The impact of psychomotor subtypes and duration of delirium on 6-month mortality in hip-fractured elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018.
- 4 Bellelli G, Morandi A, Di Santo SG, et al. "Delirium Day": a nationwide point prevalence study of delirium in older hospitalized patients using an easy standardized diagnostic tool. *BMC Med* 2016;14:106. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0649-8>
- 5 Morandi A, Di Santo SG, Zambon A, et al. Delirium, dementia, and in-hospital mortality: the results from the Italian Delirium Day 2016, a national multicenter study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2019;74:910-6. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly154>
- 6 Bellelli G, Magnifico F, Trabucchi M. Outcomes at 12 months in a population of elderly patients discharged from a rehabilitation unit. *J Am Med Dir Assoc* 2008;9:55-64.
- 7 Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:443-51.
- 8 Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014;383:911-22.
- 9 Davis DH, Muniz Terrera G, Keage H, et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain* 2012;135:2809-16.
- 10 Morandi A, Davis D, Fick DM, et al. Delirium superimposed on dementia strongly predicts worse outcomes in older rehabilitation inpatients. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:349-54.
- 11 Davis DH, Skelly DT, Murray C, et al. Worsening cognitive impairment and neurodegenerative pathology progressively increase risk for delirium. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015;23:403-15.
- 12 Morandi A, Lucchi E, Turco R, et al. Delirium superimposed on dementia: a quantitative and qualitative evaluation of informal caregivers and health care staff experience. *J Psychosom Res* 2015;79:272-80.
- 13 Morandi A, Lucchi E, Turco R, et al. Delirium superimposed on dementia: a quantitative and qualitative evaluation of patient experience. *J Psychosom Res* 2015;79:281-7.
- 14 Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing* 2011;40:23-9.
- 15 Clegg A, Westby M, Young JB. Under-reporting of delirium in the NHS. *Age Ageing* 2011;40:283-6.
- 16 Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, et al. Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Intern Med* 2001;161:2467-73.
- 17 Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990;113:941-8.
- 18 Bellelli G, Morandi A, Davis DH, et al. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing* 2014;43:496-502.
- 19 Hshieh TT, Yue J, Oh E, et al. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;175:512-20.
- 20 Flaherty JH, Morley JE. Delirium: a call to improve current standards of care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:341-3.
- 21 Mussi C, Salvio G. Linee guida per la diagnosi e la terapia del delirium nell'anziano *Giornale di Gerontologia* 2000;48:434-40.
- 22 Bellelli G, Trabucchi M. Delirium as the sixth vital sign. *J Am Med Dir Assoc* 2008;9:279; author reply -80.
- 23 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk reduction and management of delirium. Edinburgh: SIGN 2019. (SIGN publication no. 157). Available from: <http://www.sign.ac.uk>

Dolore cronico: le cinque regole d'oro nella gestione della costipazione indotta da oppioidi

Franco Marinangeli

Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila; UOC Anestesia, Rianimazione, Terapia del Dolore e Cure Palliative ASL 01 Abruzzo, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Introduzione

Gli oppioidi rappresentano attualmente il riferimento essenziale e irrinunciabile per la corretta gestione di pazienti affetti da dolore cronico, in monotrattamento o nell'ambito di un trattamento polifarmacologico/multimodale. Nonostante da anni si lavori alla ricerca di valide alternative, a tutt'oggi non vi sono farmaci che riescano a garantire pari efficacia nel dolore moderato-severo.

Al di là delle problematiche di dipendenza da oppioidi a scopo terapeutico, che non appartengono certamente al nostro Paese, è indiscutibile, però, che uno dei deterrenti all'uso degli oppioidi sia rappresentato dalla loro tollerabilità, specialmente in pazienti anziani e con comorbidità.

Considerando la curva di invecchiamento della popolazione italiana, dolore, disabilità e comorbidità andranno purtroppo a peggiorare nel tempo e con essi le problematiche connesse all'uso degli oppioidi, nelle more della disponibilità di farmaci altrettanto efficaci e meglio tollerati.

La legge 38/2010, legge sul "diritto a non soffrire", ha fortemente supportato lo sviluppo delle reti di terapia del dolore e cure

palliative e, nello stesso tempo, sostenuto l'uso degli oppioidi a scopo terapeutico, che viene annualmente monitorizzato e il cui incremento viene valutato positivamente dal Ministero della Salute, essendo considerato un indicatore di efficacia della legge 38 stessa e, conseguentemente, di gestione appropriata dei pazienti.

Oggi, a 10 anni dalla sua promulgazione, molta strada è stata percorsa in termini di sensibilizzazione e di formazione della classe medica e del mondo sanitario in senso lato. Anche la ricerca italiana si è enormemente rafforzata nell'ambito della medicina del dolore, dimostrando una crescente attenzione e sensibilità sul tema sia in ambito oncologico che non oncologico¹. L'uso degli oppioidi oggi in Italia è considerato alla stessa stregua nel paziente oncologico e non oncologico, e questo è un traguardo importante.

Conseguentemente, sempre più spesso pazienti affetti da patologie croniche disabilitanti in trattamento con oppioidi vengono sottoposti a intervento chirurgico e ciò rende ragione del crescente interesse da parte di anestesisti, chirurgi generali, chirurgi

ortopedici verso una gestione ottimale del dolore perioperatorio di questa categoria di pazienti, utilizzatori cronici di oppioidi, e per questo considerati particolarmente "fragili". Il modello della chirurgia moderna è quello della *fast track surgery*, il cui obiettivo è quello di un rapido recupero e una rapida dimissione dall'ospedale, ma la gestione perioperatoria non può prescindere dalla continuità dell'eventuale terapia con analgesici oppioidi che il paziente segue prima dell'intervento, ciò che rende ragione del recente interesse verso le problematiche di tollerabilità degli oppioidi da parte di professionisti che fino a oggi avevano mostrato scarso interesse verso questi farmaci. Il problema della stipsi è centrale anche in questo contesto, se consideriamo i disagi che può comportare al paziente e al possibile ritardo nel recupero e nella dimissione².

Ciò per sottolineare come i setting assistenziali nei quali è necessario approfondire il tema dei potenziali effetti collaterali degli oppioidi e della loro possibile prevenzione/soluzione siano molteplici. La stipsi, tra essi, è indubbiamente uno dei più temibili.

Conflitto di interessi

Franco Marinangeli dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento con Grunenthal Italia e Menarini International.

How to cite this article: Marinangeli F. Dolore cronico: le cinque regole d'oro nella gestione della costipazione indotta da oppioidi. Rivista SIMG 2020;27(5):44-49.

© 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>

Altre potenziali criticità sono la sedazione, le problematiche cognitive, le vertigini, le allucinazioni, la nausea e il vomito, i fenomeni extrapiramidali, la depressione respiratoria (assai improbabile laddove i farmaci vengono utilizzati in maniera appropriata, secondo indicazioni).

La costipazione, rispetto agli altri effetti collaterali, ha caratteristiche sue peculiari poiché non è soggetta al fenomeno della tolleranza e, piuttosto, tende a peggiorare con il peggioramento delle condizioni generali del paziente e ciò la rende particolarmente temibile³.

Essa è dovuta all'effetto inibitore degli oppioidi sull'attività propulsiva a livello dell'intestino tenue e del colon e a un eccessivo riassorbimento di acqua.

La costipazione indotta dagli oppioidi (*Opioid Induced Constipation*, OIC) è quindi fenomeno fisiologico, con un'incidenza fino al 94% nei pazienti oncologici e fino al 57% nei pazienti affetti da dolore cronico non oncologico⁴.

L'impatto sulla qualità di vita è notevole, considerando che il 50% dei pazienti non oncologici in trattamento prolungato con oppioidi riferisce che l'OIC ha compromesso almeno una parte della vita quotidiana. Il 40% riferisce un impatto sulla produttività al lavoro e sulla capacità lavorativa⁵. È evidente la necessità di affrontare il problema nel modo più precoce e incisivo possibile laddove le condizioni lo permettano.

Le cinque regole d'oro sull'OIC

Una recente pubblicazione a cura di specialisti di varia estrazione (anestesia-algologia, cure palliative, geriatria, gastroenterologia, medicina fisica e riabilitativa, oncologia) ha focalizzato l'attenzione sulle "5 cose da fare e 5 da non fare" nella diagnosi e trattamento dell'OIC⁴.

Da fare:

1. valutare la funzione intestinale in tutti i pazienti che fanno uso di oppioidi da più di un mese;
2. usare strumenti validati per la diagnosi di OIC;
3. fare diagnosi differenziale tra OIC e costipazione "esacerbata" dagli oppioidi;
4. prescrivere un lassativo per la pre-

venzione dell'OIC come prima linea di trattamento, seguiti da un bloccante dei recettori μ degli oppioidi intestinali (PAMORA);

5. assicurare appropriato aggiornamento e formazione sulla OIC.

Da non fare:

1. non basare solo sul diario del paziente la diagnosi di OIC;
2. non sottostimare la possibilità di OIC in pazienti sottoposti a intervento chirurgico nel periodo postoperatorio o nella fase riabilitativa;
3. evitare che i pazienti siano costretti a cercare rimedi alla OIC da soli;
4. non limitare la gestione della OIC a consigli sulla dieta o sullo stile di vita;
5. non usare come strategia per la gestione della OIC la modifica/riduzione di una terapia con oppioidi giudicata efficace.

Di seguito un approfondimento sulle "regole d'oro".

Anamnesi del paziente

L'anamnesi è un momento fondamentale della visita algologica. È necessario capire entità del dolore, qualità e timing per proporre una terapia efficace, ma anche essere consapevoli che la riduzione degli indicatori di dolore deve essere strumentale alla qualità di vita del paziente e, pertanto, non è possibile "pagare" con effetti collaterali l'efficacia analgesica. La stipsi tra essi è il più temibile e uno dei più frequenti, e pertanto è fondamentale indagarla immediatamente, in modo da prevenirla o evitarne il peggioramento.

Il clinico deve porre in essere una strategia preventiva onde evitare di perdere l'opportunità di una terapia antalgica efficace a causa della disfunzione intestinale indotta da oppioide.

Molti pazienti sono già in trattamento con lassativi, spesso autoprescritti, e anche questo dato deve essere registrato e opportunamente valutato.

In ogni caso, la stipsi, così come tutti gli altri potenziali inconvenienti derivanti dall'uso degli oppioidi, deve essere indagata prima dell'inizio del trattamento terapeutico e a ogni visita di controllo. Il personale infermieristico o della riabilitazione deve essere ben edotto sul fenomeno al

fine di monitorizzarlo in maniera ancora più sensibile, visto il rapporto di vicinanza tra questi professionisti della salute e i pazienti stessi.

Sebbene, comunque, vi sia un generale disappunto nell'uso di un diario a cura del paziente per monitorizzare la stipsi, non possiamo non tenere conto di una valutazione globale dello stesso, che deve poter evidenziare il grado di soddisfazione per vari aspetti, compresa la stipsi.

Strumenti validati per diagnosticare la OIC

La diagnosi di OIC non può essere fatta secondo criteri empirici, laddove esistono criteri standardizzati come quelli della classificazione dei disturbi gastrointestinali secondo i criteri di ROMA IV (Tab. I). Questi hanno il pregio di essere indipendenti dalla problematica clinica del paziente e dal contesto di trattamento.

Basandoci sui criteri di Roma IV, quindi, la OIC è definita come una "manifestazione o peggioramento della stipsi quando si inizia, si modifica o si aumenta l'analgesico oppiaceo" e si abbiano 2 o più dei seguenti sintomi (Tab. I):

TABELLA I.

Diagnosi di costipazione funzionale – Criteri di Roma IV.

1. Deve includere almeno due delle seguenti condizioni*:
 - difficoltà in più di 1/4 (25%) delle defecazioni
 - feci dure o a grumi in più di 1/4 (25%) delle defecazioni
 - sensazione di evacuazione incompleta in più di 1/4 (25%) delle defecazioni
 - sensazione di ostruzione/blocco in più di 1/4 (25%) delle defecazioni
 - necessità di aiuto con manovre manuali in più di 1/4 (25%) delle defecazioni
 - meno di 3 movimenti intestinali spontanei alla settimana
2. Feci molli presenti raramente in assenza di lassativi
3. Criteri insufficienti a diagnosticare una sindrome da intestino irritabile

* Si intende: criteri validi per almeno 3 mesi, ma con sintomatologia risalente ad almeno 6 mesi prima della diagnosi

FIGURA 1.
Bristol Stool Form Scale (BSFS).



TABELLA II.
Aspetti indagati nell'indice di funzione intestinale (BFI).

- Facilità alla defecazione negli ultimi 7 giorni secondo il giudizio del paziente:
 - 0: molto agevole
 - 100 molto difficoltà
 - Sensazione di incompleta evacuazione nel corso degli ultimi 7 giorni in base al giudizio del paziente:
 - 0: assolutamente no
 - 100: molto evidente
 - Giudizio personale rispetto alla stipsi nell'ultima settimana:
 - 0: assolutamente no
 - 100: molto forte
- sforzo alla defecazione in almeno ¼ dei movimenti intestinali;
 - feci grumose o dure in almeno ¼ dei movimenti intestinali;
 - > 25% di feci definite "dure" in almeno ¼ dei movimenti intestinali;
 - sensazione di evacuazione incompleta e/o blocco anorrettale in almeno ¼ dei movimenti intestinali;
 - necessità di defecazione manuale in almeno ¼ dei movimenti intestinali;

- < 3 movimenti spontanei intestinali durante la settimana.

Una volta definita e intrapresa la terapia per la stipsi, strumenti come il *Bristol Stool Form Scale*⁶ (scala della forma delle feci, BSFS) (Fig. 1) e il *Bowel Function Index*⁷ (indice di funzione intestinale, BFI) (Tab. II) possono essere molto utili per il successivo monitoraggio del paziente.

Il BFI è indicativo della sensazione del paziente, cioè un indice più soggettivo, aspetto anch'esso importante per evitare che il paziente, sulla base di sue proprie considerazioni, possa smettere di aderire alla terapia con oppioidi, con conseguenze deleterie per la sua qualità di vita.

Il BFI valuta tre elementi (facilità di defecazione, sensazione di evacuazione intestinale incompleta e giudizio personale sulla costipazione) con una scala da 0 a 100, e può essere inserito in un diario del paziente. Può essere considerato uno strumento che ci aiuta ad avere informazioni sulla soddisfazione del paziente per la terapia, e favorisce quell'interazione medico-paziente alla base del concetto di aderenza alla terapia.

Il peso degli oppioidi nei disturbi della funzione intestinale

Un aspetto importante riguarda la diagnosi differenziale tra una stipsi indotta dagli oppioidi e una stipsi esacerbata dagli oppioidi. Farmaci assunti contemporaneamente agli oppioidi o particolari patologie possono rappresentare un substrato importante per lo sviluppo di una stipsi che va intesa non come indotta dai soli oppioidi ma solo esacerbata dagli stessi. Antidepressivi, anticonvulsivanti, antistaminici, diuretici, calcioantagonisti, antiemetici, sono tutti farmaci in grado di indurre stipsi. L'aggiunta di un oppioide può determinare un effetto sinergico nel rendere evidente una stipsi borderline o esacerbare quella già esistente. La presenza di talune comorbidità è un altro fattore amplificatore della stipsi. L'ipotiroidismo, o una stipsi cronica precedente che può essere legata a varie problematiche gastrointestinali possono essere anche esse substrato per una immediata espressione di una stipsi esacerbata dagli oppioidi. La situazione può essere

ancora più problematica in pazienti defedati e disidratati. È evidente come in questi pazienti è necessario lavorare non solo sugli analgesici e i lassativi ma innanzitutto sull'o-meostasi generale.

La terapia

In una situazione in cui è altamente probabile l'insorgenza o l'esacerbazione della stipsi è necessario seguire una strategia precisa. È sufficiente lasciare al paziente la gestione della stipsi con farmaci da banco o con una dieta autogestita? Certamente no, considerando che una gestione empirica può essere in taluni casi anche molto controproducente e foriera di complicanze.

Sappiamo che idratazione e stile di vita da soli non bastano a prevenire una stipsi indotta da oppioidi, per la quale si sono creati importanti movimenti di opinione. Un gruppo di esperti europei propone una prima linea di trattamento con lassativi standard come agenti osmotici (macrogol) e stimolanti (bisacodyl, senna). I lassativi dovrebbero essere prescritti in terapia preventiva o per gestire l'evenienza di una stipsi emergente. Purtroppo in molti casi i lassativi non sono una misura sufficiente a gestire la OIC, il che è comprensibile considerando che essi non rappresentano un trattamento causale, non avendo alcuna azione sui recettori oppioidi nel sistema nervoso enterico. Il successo, negli anni scorsi, della combinazione di ossicodone-naloxone è stato legato proprio al fatto che per la prima volta si è avuto a disposizione un "bloccante" dei recettori oppioidi del plesso mienterico. Sicuramente questa associazione ha ridotto l'incidenza di OIC, ma ha il limite di una combinazione fissa e l'impossibilità di un antagonismo sui recettori con qualsiasi oppioide. Il metabolismo del naloxone nel primo passaggio epatico fa sì che l'effetto dello stesso non si eserciti a livello centrale, ma resti localizzato all'apparato digerente, evitando fenomeni di antagonismo dell'effetto antalgico. Più recentemente sono stati introdotti sul mercato i PAMORA (*Peripherally acting mu-opioid antagonists* – antagonisti dei recettori μ con azione periferica), che sono "semplicemente" molecole

capaci di bloccare i recettori μ del plesso mienterico, che è possibile combinare con tutti gli oppioidi che abbiano un'azione su questi recettori. I PAMORA sono oggi considerati farmaci di seconda linea per la OIC, dopo il fallimento di una terapia a base di lassativi. I PAMORA fino a oggi proposti sono stati il naltrexone, la naldemedina, il naloxegol. Si tratta di farmaci che hanno dimostrato la loro specificità ed efficacia in moltissimi studi, sia in pazienti oncologici che non oncologici, con effetti collaterali ridotti e a basso impatto sul paziente⁹. Tutti questi farmaci non sono indicati sotto i 18 anni di età. In Italia l'indicazione di naldemedina è il: "trattamento della stipsi indotta da oppioidi (Opioid-Induced Constipation, OIC) nei pazienti adulti che sono stati trattati in precedenza con un lassativo".

Il naltrexone, in dose standard di 12 mg, ha lo svantaggio di una somministrazione sottocutanea, non molto gradita a pazienti autosufficienti e in buone condizioni di salute generali. La naldemedina è proposta in compresse di 200 mcg che possono essere assunte indifferentemente dall'assunzione di cibo anche contemporaneamente ad altri lassativi, alla stessa ora tutti i giorni. Il naloxegol è proposto in compresse in due dosaggi, 12,5 e 25 mg, va assunto a stomaco vuoto 30 minuti prima o due ore dopo un pasto e non va assunto insieme ad altri lassativi. Mentre non vi sono studi prospettici di confronto tra i PAMORA, vi sono studi che dimostrano la loro efficacia in pazienti con dolore oncologico e non oncologico, con effetti positivi sulla stipsi e, conseguentemente, sulla qualità di vita. Da un'analisi secondaria su pazienti ultrasessantacinquenni non oncologici il profilo di efficacia e tollerabilità di naldemedina è risultato eccellente¹⁰. Attenzione deve essere posta con i PAMORA laddove vi sia il sospetto di subocclusione per neoplasie intestinali, quindi in fase avanzata, per il rischio di coliche addominali. Ciò non significa che i lassativi e i PAMORA non vanno utilizzati in pazienti con neoplasie gastrointestinali, ma solo che dobbiamo fare attenzione nei pazienti che possano presentare problematiche di subocclusione, cioè in fase molto avanzata di malattia. Uno studio osservazionale su

212 pazienti con neoplasie intestinali ha dimostrato che questi pazienti sono quelli che presentano il problema della OIC più frequentemente degli altri e, quindi, sono quelli in cui si deve fare prima prevenzione e trattamento con lassativi, perché se ne potranno giovare di più in termini di qualità di vita¹¹.

L'uso dei PAMORA permette di evitare la riduzione di dosaggio o la necessità di interrompere il trattamento con oppioidi e quindi di continuare ad avere i benefici sul dolore degli oppioidi. Una variazione della terapia del dolore a causa della stipsi potrebbe influire sulla qualità di vita dei pazienti, con conseguente aumento di ansia e depressione, cambiamento nelle attività della vita quotidiana, bassa autostima, sentimenti di imbarazzo, maggiori oneri economici (ad esempio, costi sanitari più elevati, visite mediche più frequenti, aumento spese mediche vive)¹². Non è inusuale, infatti, che

i pazienti arrivino a preferire il dolore alla stipsi ostinata.

È necessario sottolineare come il rapporto efficacia/effetti collaterali dei PAMORA è decisamente a favore della prima, poiché gli effetti collaterali sono decisamente di scarsa importanza. Tra essi il più impattante è la diarrea, la cui più bassa incidenza renderebbe la naldemedina il farmaco di scelta in virtù delle sue caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche diverse rispetto a metilnaltrexone e naloxegol¹³.

Va ricordato, peraltro, che spesso la OIC non è dose dipendente, per cui anche riducendo la dose di oppioide/die non è affatto certo che si ottenga una riduzione della stipsi. Idem per quanto attiene l'uso degli oppioidi deboli. Non è affatto dimostrato, infatti, che essi comportino meno frequentemente stipsi rispetto agli oppioidi forti¹⁴, ciò che oggi li mette in discussione nella loro collocazione nel secondo gradino della scala dell'OMS

FIGURA 2.
Opzioni terapeutiche nella OIC.



anche per quanto attiene gli effetti collaterali, dopo che, già alcuni anni orsono, ne è stata messa in discussione la stessa utilità rispetto a bassi dosaggi di oppioidi forti¹⁵.

Nella Figura 2 sono riportate le opzioni terapeutiche possibili per la gestione/prevenzione della OIC. Si ritiene che tale schema debba essere sempre tenuto in debita considerazione e, soprattutto, che già alla prima visita si abbia chiara la necessità di indagare la presenza di stipsi, la presenza di fattori predisponenti e se il paziente abbia già fatto uso di rimedi “aspecifici”, ciò che ci permetterà fin da subito di inquadrarlo come paziente a rischio di OIC. Nello stesso tempo è fondamentale che venga sensibilizzato a dichiarare l'eventuale insorgenza o peggioramento della stipsi e allo stesso modo tranquillizzato sulla possibilità di rimedi efficaci. Ciò al fine di favorire l'aderenza alla terapia con oppioidi, base essenziale per la gestione del dolore.

Oggi, grazie alla provata utilità ed efficacia, la prescrizione di metilnaltrexone, naloxegol e naldemedina a carico del SSN è possibile con la NOTA 90, che recita: “soggetti in terapia cronica con oppiacei e diagnosi di costipazione indotta da oppiacei secondo i criteri di ROMA-IV che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche: terapia cronica e continuativa con oppiacei e resistenza al trattamento con almeno due lassativi di cui uno ad azione osmotica (la resistenza è definita come la mancata risposta dopo 3 giorni)”.

Formazione ed educazione

È un aspetto non trascurabile in riferimento al tema trattato, e in Italia vi è certamente la giusta sensibilità al problema della OIC, testimoniata da numerosi studi e consensus multidisciplinari sull'argomento, che vede l'interazione di anestesisti-algologi, oncologi, gastroenterologi e palliativisti, con l'obiettivo di approfondire un tema ritenuto strategico per la corretta gestione dei pazienti¹⁶.

La legge 38/2010 ha posto l'accento sulla necessità di formazione e ricerca su dolore e cure palliative, ma l'obiettivo “analgesia” non può essere ottenuto sacrificando altri aspetti che sono fondamentali per evitare “sofferenze”. Purtroppo, non abbiamo a disposizione

farmaci analgesici privi di effetti collaterali ed è per questo che è doveroso prevenirli in maniera incisiva, considerando che abbiamo strumenti adeguati per farlo. Solo incrociando una terapia analgesica personalizzata multimodale con un'adeguata prevenzione/trattamento degli effetti collaterali dei farmaci si ottiene il meglio in termini di qualità di vita e di aderenza alla terapia dei pazienti. Ciò che manca è un'adeguata formazione dei sanitari verso questo approccio, che vede la fase di valutazione iniziale dei pazienti strategica rispetto al trattamento più opportuno da seguire. In passato sono stati necessari investimenti importanti per trasmettere alla comunità scientifica che il dolore va trattato sulla base della sua fisiopatologia, e quindi non tutti i dolori sono uguali, ma esiste un dolore nocicettivo, uno neuropatico, uno nociplastico. Altre energie sono state spese per trasmettere la necessità di identificare una entità come il *Breakthrough Cancer Pain*. Quelle energie non sono state spese inutilmente, perché in effetti rispetto ad alcuni anni fa la sensibilità e l'approccio al dolore sono cambiati. Oggi vi è un interesse molto maggiore sia da parte del medico di medicina generale che da parte di specialisti.

Conclusioni

Nella medicina del dolore è necessario prendere atto della necessità di una valu-

tazione globale del paziente e considerare che l'obiettivo non è la mera riduzione del dolore ma il miglioramento della funzione e, conseguentemente, della qualità di vita. La OIC, stante la mancanza di alternative agli oppioidi per una gestione efficace del dolore, è un problema frequente e mal tollerato dai pazienti, a differenza di altri. È quindi evidente, avendo oggi a disposizione farmaci che agiscono sulla causa, la necessità di un'attenta valutazione del paziente e un altrettanto attenta definizione del percorso terapeutico.

Bibliografia

- 1 Cascella M, Vittori A, Miceli L, et al. Italian publications on Pain Medicine, in 2018. *Minerva Anestesiol* 2020 Aug 5. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.20.15008-9>
- 2 Chamie K, Golla V, Lenis AT, et al. Peripherally acting μ -opioid receptor antagonists in the management of postoperative ileus: a clinical review. *J Gastrointest Surg* 2020 Aug 10. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04671-x>
- 3 Holzer P, Ahmedzai SH, Niederle N, et al. Opioid-induced bowel dysfunction in cancer related pain: causes, consequences, and a novel approach for its management. *J Opioid Manag* 2009;5:145-51
- 4 D. Alvaro, A. T. Caraceni, F. Coluzzi, et al. What to do and what not to do in the management of opioid-induced constipation: a choosing wisely report. *Pain Ther* 2020 Sep 17. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00195-z>

Messaggi chiave

1. La costipazione indotta da oppioidi (OIC) è una entità nosologica oggi scientificamente riconosciuta.
2. La valutazione del paziente affetto da dolore cronico severo oggi non può prescindere, nella maggior parte dei casi, dall'uso degli oppioidi, che presentano effetti collaterali farmaco-dipendenti e paziente-dipendenti.
3. La stipsi rappresenta una forte criticità ai fini dell'aderenza dei pazienti alla terapia con oppioidi.
4. La prevenzione/trattamento della OIC è oggi possibile con farmaci specifici ad azione diretta sul recettore μ (PAMORA).
5. La modifica della NOTA 90 che sancisce la rimborsabilità dei PAMORA da parte del SSN rende ragione della loro importanza nell'ambito della medicina del dolore e dell'importanza di un loro uso appropriato.

- 5 Rauck RL, Jason Hong K-S, North J. Opioid-Induced constipation survey in patients with chronic noncancer Pain. *Pain Pract* 2017;17:329-35.
- 6 O'Donnell LJ, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *BMJ* 1990;300:439-40.
- 7 Ducrotté P, Caussé C. The Bowel Function Index: a new validated scale for assessing opioid-induced constipation. *Curr Med Res Opin* 2012;28:457-66.
- 8 Bouchoucha M, Fysekidis M, Deutsch D, et al. Biopsychosocial model and perceived constipation severity according to the constipation phenotype. *Dig Dis Sci* 2020 Oct 19. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06654-z>
- 9 Pergolizzi Jr JV, Christo PJ, LeQuang JA, et al. The Use of Peripheral μ -Opioid Receptor Antagonists (PAMORA) in the management of opioid-induced constipation: an update on their efficacy and safety. *Drug Des Devel Ther* 2020;14:1009-25
- 10 Wild J, Webster L, Yamada T, et al. Safety and efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic non-cancer pain receiving opioid therapy: a subgroup analysis of patients \geq 65 years of age. *Drugs Aging* 2020;37:271-9.
- 11 Harada T, Imai H, Fumita S, et al. Opioid-induced constipation in patients with cancer pain in Japan (OIC-J study): a post hoc subgroup analysis of patients with gastrointestinal cancer. *Int J Clin Oncol* 2020 Oct 17. <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01790-y>
- 12 Argoff CE. Opioid-induced constipation: a review of health-related quality of life, patient burden, practical clinical considerations, and the impact of peripherally acting μ -opioid receptor antagonists. *Clin J Pain* 2020;36:716-22.
- 13 Kanemasa T, Koike K, Takase K, et al. Pharmacological profile of naldemedine, a peripherally acting μ -opioid receptor antagonist: comparison with naloxone and naloxegol. *J Pharmacol Exp Ther* 2020;373:438-44.
- 14 Andresen V, Banerji V, Hall G, et al. The patient burden of opioid-induced constipation: new insights from a large, multinational survey in five European countries. *United European Gastroenterol J* 2018;6:1254-66.
- 15 Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:409-16.
- 16 Rossi M, Casale G, Badiali D, et al. Opioid-induced bowel dysfunction: suggestions from a multidisciplinary expert Board. *Support Care Cancer* 2019;27:4083-90.

Demenze: trattamento farmacologico e non farmacologico e gestione dello stress del caregiver

Stefano Govoni^{1,2}, Federica Del Signore², Alessia Rosi³, Stefano F. Cappa^{4,5}, Nicola Allegri²

¹ Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Scienze del Farmaco; ² CEFAT - Centro di Economia e Valutazione del Farmaco e delle Tecnologie Sanitarie; ³ Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento; ⁴ Istituto Neurologico IRCCS Fondazione Mondino, Pavia; ⁵ Istituto Universitario di Studi Superiori, Pavia

Riassunto

La presa in carico del paziente con demenza e del caregiver, data la natura della patologia, è un compito complesso che prevede il coinvolgimento di varie figure sanitarie e sociosanitarie. Questo articolo si focalizza sul ruolo centrale del medico di Medicina Generale come perno fondamentale sia per una migliore gestione farmacologica e non del paziente che per una precoce presa in carico del caregiver, al fine di ridurre il carico assistenziale (*burden*) associato alla malattia del proprio caro.

Il trattamento del paziente affetto da demenza coinvolge più ambiti, così come accade per qualsiasi paziente complesso, in quanto deve prevedere la partecipazione di più figure, sanitarie e non, in un'alleanza che va costruita e fatta crescere, nella quale hanno importanza aspetti medici, di formazione e di solidarietà. Non si tratta di una sorta di "buonismo" o di volontà di suddivisione delle responsabilità, ma di quanto emerge dalle indicazioni della letteratura scientifica nazionale e internazionale come approccio migliore in grado di rallentare, compensare e contenere le manifestazioni delle varie forme di demenza.

Come in tutte le situazioni nelle quali serve un'integrazione tra competenze e figure diverse, questa modalità di presa in carico non risulta affatto facile. Al di là delle discussioni di tipo amministrativo su chi sia il riferimento e su chi debba farsi

carico del paziente, argomento delicato e sul quale serve un accordo politicamente condiviso, il medico di medicina generale (MMG), almeno in molte delle realtà italiane, è al centro di questo incrocio quale referente per la salute, spesso dell'intera famiglia. Risultano maggiori le difficoltà nei grandi agglomerati urbani, dove la coesione delle famiglie è minore, le distanze sono maggiori e spesso il medico di riferimento è diverso per l'anziano ammalato di demenza e per i suoi familiari che risiedono in altre municipalità.

Quando si parla di un paziente ammalato di demenza (con un iter diagnostico già percorso), che può ancora risiedere al proprio domicilio ma che ha bisogno di assistenza, ci sono molte variabili di cui tenere conto. È importante che siano ben conosciute dal MMG che si prende cura dell'ammalato e, potenzialmente, anche dei suoi familiari.

Per esempio: quale è il livello di assistenza che richiede il paziente? I familiari (marito/moglie/figli) sono in grado economicamente e hanno il tempo di sostenere la persona ammalata o lavorano ancora? Usufruiscono della collaborazione di una/un badante? Per quante ore al giorno? Fanno parte/partecipano a gruppi di sostegno? Hanno ricevuto una formazione per la propria attività di badanti? Hanno un sostegno psicologico per sostenere lo stress?

Le altre domande che nascono, una volta ricevuta la diagnosi, sono relative alle cure. Esistono farmaci per curare le demenze? Vi sono altre modalità di terapia? Che cosa si deve fare con le terapie di natura diversa già in atto? E, da parte dei caregiver, che probabilità ho di ammalarmi per lo stress? Ci sono farmaci che mi permettano di controllarlo? Si tratta di una lista di domande spesso inevase, anche se esiste oggi una

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici. L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

How to cite this article: Govoni S, Del Signore F, Rosi A, et al. Demenze: trattamento farmacologico e non farmacologico e gestione dello stress del caregiver. Rivista SIMG 2020;27(5):50-56.

© 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>

letteratura scientifica di riferimento in grado di dare risposte fondate sull'esperienza. Nell'articolo abbiamo ordinato le risposte a questi quesiti in tre sezioni: una dedicata ai farmaci, una agli interventi non farmacologici e l'ultima agli interventi sul caregiver. Va premesso che non si tratta, nonostante la divisione dello scritto, dovuta a motivi di organizzazione, di modalità alternative, quanto piuttosto di interventi necessariamente da integrare. Anche in assenza di un gestore formale di processo, il medico, il familiare, la/il badante e ogni altro attore (neuropsicologo, gruppo di sostegno) devono essere consapevoli del complesso di azioni che vengono poste in atto e in qualche modo dividerlo. Nessuna delle azioni rivolte al paziente, o al caregiver, ha senso se isolata e nessun nodo di questa rete può da solo sopportare in modo efficace il carico assistenziale ed emotivo necessario per garantire una buona qualità di vita al nucleo interessato da un paziente con demenza.

I farmaci per le demenze

Attualmente sono autorizzati solo pochi farmaci specificatamente per le demenze, rivolti esclusivamente alla malattia di Alzheimer. Non sono stati sviluppati trattamenti specifici per altre forme di demenza (per esempio le demenze frontotemporali), anche per una minore conoscenza delle basi fisiopatologiche. Per questo motivo nello specifico si farà cenno ai soli farmaci per la malattia di Alzheimer (Tab. I). Peraltro, nel paziente demente vengono spesso utilizzati diversi altri farmaci psicotropi per controllare sintomi quali depressione o agitazione (Tab. II), oltre ai "normali" altri farmaci usati per le malattie comuni associate all'invecchiamento.

Le molecole oggi approvate e disponibili in Italia per il trattamento della malattia di Alzheimer sono quattro: donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina, in ordine temporale di approvazione. I primi tre sono approvati per le forme lievi e moderate, la memantina per moderate e gravi. Dal 2002 (autorizzazione di memantina) nessun nuovo farmaco ha superato il vaglio clinico ed è stato approvato per il trattamento

della malattia. Una battuta d'arresto che dura da 18 anni. Sarebbe qui troppo lungo descrivere le numerose ipotesi patogenetiche e i complessi tentativi di intervento su due proteine che caratterizzano le alterazioni neuropatologiche della malattia di Alzheimer (beta amiloide e tau), che sono ancora attualmente al centro della ricerca. È disponibile un aggiornamento su tutte le molecole in fase di sviluppo nell'articolo di Cummings et al.¹.

I tre inibitori delle acetilcolinesterasi approvati, donepezil, rivastigmina e galantamina, condividono il meccanismo d'azione: l'inibizione dell'acetilcolinesterasi, ovvero l'enzima che degrada l'acetilcolina, il trasmettitore principalmente deficitario nel cervello dei pazienti con malattia di Alzheimer.

Che esiti pratici ha l'esistenza di tre diverse molecole con lo stesso meccanismo d'azione generale per il paziente, per il medico e per il caregiver, data l'equivalenza dell'efficacia clinica alle dosi terapeutiche? Si può rispondere che la disponibilità di molecole che, pur condividendo il meccanismo d'azione generale, hanno profili farmacologici, farmacocinetici, farmaco-metabolici e formulazioni diverse permette una migliore personalizzazione della terapia, come accade con molte altre classi di farmaci. Il MMG, come capita anche per altre terapie, potrà avere maggiore familiarità con uno di essi. I principali effetti collaterali, legati all'eccessiva attivazione colinergica, sono simili per i tre farmaci.

La memantina, approvata per il trattamento delle forme da moderate a gravi della malattia di Alzheimer, è un antagonista non competitivo dei recettori per il glutammato di tipo NMDA (N-Metil-D-Aspartato). Si ritiene che il farmaco limiti l'eccessiva attività basale glutamatergica, che contribuirebbe alla neurodegenerazione e a rendere meno funzionale la trasmissione. La memantina è stata a lungo impiegata in Europa come farmaco per l'invecchiamento cerebrale e poi, in seguito a una sperimentazione clinica ad hoc, registrata per il trattamento della malattia di Alzheimer.

Avere una molecola di classe e meccanismo d'azione diversi è utile perché offre un'alternativa a quei pazienti che non rispondono agli inibitori dell'acetilcolinesterasi.

Esiste inoltre la possibilità in alcuni pazienti di combinare il trattamento di un inibitore dell'acetilcolinesterasi e di memantina. L'associazione tra i due farmaci è stata sperimentata e proposta da diversi autori anche se non vi è un accordo unanime sulla sua efficacia. Da ricordare che non è invece possibile associare due diversi inibitori dell'acetilcolinesterasi per via della somma di effetti collaterali.

Un altro vantaggio di disporre di un diverso farmaco è costituito da un profilo di effetti collaterali diverso da quello degli inibitori dell'acetilcolinesterasi.

Che cosa si ottiene con i farmaci disponibili? I farmaci permettono il controllo dei sintomi per qualche tempo, a distanza del quale si verifica un riprendere della progressione. Siamo lontani dall'ideale, ma si tratta di un effetto riconosciuto anche dalle linee guida internazionali². Il medico deve conoscere i limiti delle attuali terapie e spiegarli al paziente e ai familiari per commisurare le attese quando si inizia un trattamento. Va anche spiegato che non tutti i pazienti rispondono alla terapia. Due indagini effettuate dal nostro gruppo di ricerca su una realtà italiana, una delle quali ancora in corso, fanno emergere il problema opposto, cioè il mancato trattamento con farmaci per la demenza in molti pazienti, che per le loro caratteristiche cliniche sarebbero candidati a essere trattati secondo le linee guida internazionali^{3,4}.

Un'attenzione meritano anche tutti gli altri farmaci che vengono assunti dal paziente, in particolare quelli utilizzati per il controllo dei disturbi del comportamento (ansia, depressione, disturbi psicotici, deliri) (Tab. II). Va subito sottolineato: per controllare il comportamento in generale i farmaci dovrebbero essere evitati, preferendo se possibile le modalità non farmacologiche di intervento. Se si decide di usare un farmaco, questo deve essere strettamente monitorato dal punto di vista dell'effettiva necessità, partendo dalle dosi più basse e controllando attentamente la comparsa di qualsiasi effetto collaterale. Da considerare infine tutti gli altri farmaci assunti per le comorbilità frequentissime in età avanzata. In questo caso le considerazioni generali sono quelle legate sia ai criteri di appro-

TABELLA I.*I farmaci per il trattamento delle demenze.*

Farmaci approvati per il trattamento della malattia di Alzheimer		
Molecola	Meccanismo	Note
Donepezil	Inibizione dell'acetilcolinesterasi (impedimento dell'accesso dell'acetilcolina al sito esterasico)	<ul style="list-style-type: none"> • Esistono formulazioni diverse • Le dosi massime giornaliere di donepezil, rivastigmina e galantamina sono rispettivamente di 10, 12 e 24 mg per os • Le dosi vanno raggiunte gradualmente • Se si sospende la terapia, la ripresa deve essere graduale • Rivastigmina può essere somministrata anche attraverso cerotto transdermico (dose massima 9,5 mg/24 ore) • Donepezil e galantamina sono metabolizzati dagli enzimi epatici CYP2D6 e CYP3A4. Rivastigmina è metabolizzata da parte delle colinesterasi • Gli effetti collaterali più frequenti sono legati all'eccesso di attività colinergica e sono a carico del tratto gastrointestinale e cardiovascolare. Vanno considerati con cura anche in relazione alle altre terapie del paziente
Galantamina		
Rivastigmina	Inibizione di acetil- e butirril-colinesterasi (interazione diretta con il sito esterasico)	
Memantina	È un antagonista non competitivo dei recettori di tipo NMDA del glutammato	<ul style="list-style-type: none"> • Viene usata alla dose giornaliera massima di 20 mg, da raggiungere gradualmente • Gli effetti collaterali più frequenti riguardano il sistema nervoso centrale • tra cui allucinazioni, confusione, vertigini
Altre demenze non-Alzheimer (Nice Guidelines, 2020)		
<ul style="list-style-type: none"> • Può essere effettuato un tentativo terapeutico con donepezil o rivastigmina per le forme da lievi a moderate di demenza a corpi di Lewy, eventualmente galantamina • Se non sono tollerati gli inibitori dell'acetilcolinesterasi si può somministrare memantina • Questi farmaci non vanno usati in caso di demenza frontotemporale o compromissione cognitiva da sclerosi multipla 		

TABELLA II.*Alcune opzioni di trattamento farmacologico dei disturbi comportamentali e psicologici del paziente demente.*

Sintomi target e classe di farmaci	Benefici	Rischi
<ul style="list-style-type: none"> • Sintomi psicotici agitazione, aggressività • Antipsicotici 	Moderata efficacia, l'esordio dell'effetto richiede qualche tempo per manifestarsi	Numerosi in vari ambiti e aumento del rischio di mortalità
<ul style="list-style-type: none"> • Depressione, agitazione, irritabilità • Inibitori della ricaptazione della serotonina 	Limitate evidenze di efficacia	Effetti collaterali gastrointestinali, alterazioni del metabolismo osseo, rischio di cadute
<ul style="list-style-type: none"> • Sintomi cognitivi, agitazione, aggressività e altri • Inibitori dell'acetilcolinesterasi e memantina 	Piccoli miglioramenti dei disturbi comportamentali in aggiunta agli effetti sulla funzione cognitiva	Effetti collaterali gastrointestinali, bradicardia e rischio di cadute per gli AChEI; effetti collaterali più limitati con memantina

priatezza della prescrizione nel paziente anziano (si ricordano, per esempio i criteri di Beers)⁵ sia all'attenzione a mantenere contenuti gli effetti sedativi, il carico anticolinergico e le possibili interazioni tra i diversi farmaci prescritti, anche usando gli strumenti informatici disponibili (per esempio: www.drugs.com/drug_interactions.html).

Andrebbe oltre gli scopi dell'articolo parlare anche dei farmaci per il caregiver, ma, in prospettiva, va tenuto presente che il carico da sopportare lo renderà più esposto alle malattie e a sviluppare alterazioni

del tono dell'umore e dello stato di ansia. Va ricordato che spesso anche il caregiver è una persona non giovane e il MMG dovrà considerarlo all'interno del nucleo di osservazione.

Terapie non farmacologiche nel paziente anziano affetto da demenza

Non disponendo attualmente di una terapia risolutiva per il trattamento delle demenze,

l'approccio che mostra i migliori risultati è quello che associa alla terapia farmacologica un intervento psicosociale.

Gli interventi psicosociali sono trattamenti non farmacologici che, anche se non comportano gli effetti collaterali tipici dei farmaci, vanno proposti in maniera appropriata alla fase di malattia dell'individuo (Tab. III). Sottoporre il paziente ad attività frustranti, perché non calibrate sul bilancio risorse/deficit individuali presenti, potrebbe comportare un esacerbarsi di difficoltà cognitive

e affettivo-comportamentali; offrendo, invece, al paziente un commisurato intervento psicosociale, è possibile migliorare significativamente la qualità di vita della diade paziente-caregiver.

Molti interventi psicosociali vengono proposti come attività routinarie all'interno delle Residenze Sanitarie Assistenziali, ma alcuni, erogati da realtà pubbliche, private o associazionistiche, trovano applicazione anche per gli anziani residenti al domicilio. Cruciale anche in questo caso il ruolo del MMG nel valutare e proporre uno di questi interventi, facendo rete con le realtà presenti sul territorio.

Tre sono gli approcci principali:

- cognitivo;
- multi-strategico;
- comportamentale-sensoriale.

Gli interventi a orientamento cognitivo (stimolazione/training/riabilitazione cognitiva), sebbene con differenti specificità, coinvolgono le abilità cognitive del soggetto attraverso prove carta e matita o computerizzate e/o attività di natura ecologica, con scopo compensativo e/o riabilitativo. Possono essere proposti secondo due modalità, individuale o di piccolo gruppo, a seconda che si intenda massimizzare la stimolazione cognitiva del singolo paziente o si intenda agire anche sugli aspetti di socializzazione.

La loro efficacia si basa sul concetto di riserva cognitiva⁶, ovvero la capacità del nostro cervello di affrontare attivamente un processo patologico attraverso la riorganizzazione dei network cerebrali, che consente un adattamento e una compensazione alla compromissione dovuta alla malattia. Questa tipologia di interventi gode di robuste evidenze, con effetti a livello di cognizione, stato funzionale, tono dell'umore e qualità di vita dei pazienti⁷.

Il più celebre metodo d'intervento, la *Cognitive Stimulation Therapy*, tecnica evidence-based formulata nel contesto anglosassone da Spector et al.⁸, sembrerebbe avere un'efficacia paragonabile a quella degli inibitori della colinesterasi nel rallentare l'evoluzione dei sintomi⁹.

L'approccio multistrategico include interventi specifici o globali che non agiscono specificatamente sui meccanismi cognitivi,

TABELLA III.
Interventi psico-sociali e fasi di malattia.

Intervento psico-sociale	Gravità		
	Lieve	Moderata	Severa
Training cognitivo	+		
Stimolazione cognitiva	+	+	
Riabilitazione cognitiva	+		
ROT	+	+	
Terapia della reminescenza	+	+	
Terapia occupazionale	+	+	
<i>Validation therapy</i>		+	+
Musicoterapia	+	+	+
Aromaterapia		+	+
Fototerapia		+	+

ma utilizzano risorse sia interne sia esterne al paziente¹⁰. La *Reality Orientation Therapy* (ROT), la terapia della reminescenza, la *Validation Therapy* e la terapia occupazionale sono alcuni tra gli interventi che rientrano in questo approccio.

La ROT ha il vantaggio di poter essere applicata in modo informale anche dallo stesso caregiver: si pone l'obiettivo di ri-orientare il paziente lungo coordinate spazio-temporali e personali, attraverso ripetute sollecitazioni verbali, visive, scritte, musicali.

La terapia della reminescenza prevede la discussione e la rievocazione di esperienze del passato, attraverso differenti materiali, basandosi sul principio che queste esperienze tendono a essere ricordate più facilmente dall'anziano, rispetto a eventi recenti, e possono dunque rappresentare una stimolante attività anche per soggetti con significativa compromissione della memoria per i fatti recenti.

La *Validation Therapy* si basa sul principio dell'empatia: il terapeuta, tramite l'ascolto, cerca di conoscere la visione della realtà

del paziente, immedesimandosi nel suo mondo e comprendendone comportamenti ed emozioni.

La terapia occupazionale pone il focus sulla capacità del paziente di svolgere attività di vita quotidiana, cercando di migliorarla attraverso specifici esercizi riabilitativi, promuovendo l'indipendenza.

Infine, l'approccio comportamentale-sensoriale include interventi quali la musicoterapia, l'aromaterapia e la fototerapia, ovvero interventi che sfruttano diverse modalità sensoriali (musica, oli essenziali, luce) come mezzo per veicolare informazioni non verbali, la cui comprensione è conservata anche nelle fasi più avanzate di malattia, con beneficio soprattutto a livello di umore e di contenimento dei disturbi comportamentali.

Non tutti gli interventi descritti hanno trovato indicazioni definitive, fondate su trial clinici randomizzati (RCT), eccezion fatta per quelli appartenenti all'approccio cognitivo. La loro ampia diffusione, la familiarità degli operatori con tali approcci, l'assenza di effetti collaterali e i risultati positivi spesso riscontrati empiricamente su piccoli campioni supportano l'impiego clinico e l'opportunità di ulteriori studi controllati⁷ (Tab. IV). L'obiettivo principale è ottenere una riduzione dell'impatto della malattia, incentivando il soggetto a mantenere un proprio ruolo e una propria autonomia.

Interventi di supporto per il caregiver

Il caregiver è definito come "colui che si prende cura" della persona con demenza. Nella letteratura scientifica si distingue tra due tipologie di caregiver: formale e informale. Il caregiver formale è un operatore socio-assistenziale che opera in modo professionale, mentre il caregiver informale è solitamente un familiare che presta assistenza senza una formazione specifica.

Nella maggior parte dei casi il caregiver informale non è adeguatamente informato sul decorso della malattia e sulla gestione quotidiana del familiare con demenza e può sentire il bisogno di rivolgersi al MMG, spesso primo punto di contatto, per

TABELLA IV.

Efficacia sugli aspetti cognitivi, funzionali e comportamentali degli interventi non farmacologici per pazienti affetti da malattia di Alzheimer (da Takeda et al., 2012, mod.)¹¹.

Tipologia di intervento	Abilità cognitive	Attività di vita quotidiana	Disturbi comportamentali
Training cognitivo	+	+	+
Riabilitazione cognitiva	+	+	+
Stimolazione cognitiva	+	+	+
Stimolazione multisensoriale	+	+	+
<i>Realty Orientation Therapy</i>	+	+	+
Terapia di reminiscenza	+	-	+
<i>Validation Therapy</i>	+	-	+
Esercizio fisico	+	+	+
Fototerapia	+	-	+
Musicoterapia	+	-	+
Aromaterapia	-	-	+
<i>Pet therapy</i>	-	-	+

chiedere supporto nella presa in carico del proprio malato.

L'anziano affetto da demenza, soprattutto nelle fasi moderate e avanzate della malattia, richiede un elevato carico assistenziale che ricade sulle spalle del familiare che assiste.

Gli effetti di tale assistenza possono minare la salute fisica e il benessere psicologico del caregiver, con effetti negativi anche sulla sua qualità di vita. Numerosi studi hanno infatti dimostrato come i caregiver di persone con demenza siano maggiormente a rischio di sviluppare il cosiddetto *caregiver burden*, una condizione caratterizzata da manifestazioni psicofisiche di stress che può portare a un peggioramento della salute fisica, con diminuzione delle difese immunitarie, esaurimento emotivo, sviluppo di ansia, depressione, disturbi del sonno, disturbi gastro-intestinali e peggioramento del funzionamento cognitivo¹².

Spesso il caregiver non è consapevole della sintomatologia: diventa indispensabile che il MMG del familiare malato riesca a percepire il carico assistenziale che in quel periodo il caregiver sta sostenendo.

L'utilizzo della scala di valutazione multidimensionale *Caregiver Burden Inventory*¹³ può fornire utili informazioni per identificare il carico soggettivo sperimentato dai caregiver.

Diversi fattori possono aumentare la presenza di tale sintomatologia: il genere femminile, l'età avanzata, il rapporto di parentela coniugale, eventi di vita stressanti, scarsa salute fisica e mentale, bassa soddisfazione della vita, caratteristiche di personalità quali alti livelli di nevroticismo, bassa estroversione e coscienziosità e infine la presenza di disturbi comportamentali nel familiare malato. Tale sintomatologia nel caregiver può a sua volta peggiorare i disturbi comportamentali della persona con demenza, i quali a loro volta aumentano i livelli di *burden*¹², instaurando così un circolo vizioso.

Risulta quindi di fondamentale importanza per il MMG non solo riconoscere tale sintomatologia, ma in più indirizzare il caregiver stesso verso interventi di supporto alla gestione dello stress, come suggerito anche dalle linee guida internazionali sulla demenza (*American Psychiatric Association, American Academy of Neurology, NICE,*

SCIE, European Federation of Neurological Societies).

La letteratura scientifica ha confermato che gli interventi di supporto sono efficaci sia nel ridurre la sintomatologia ansiosa-depressiva e lo stress che nell'aumentare il benessere generale nel caregiver, con ripercussioni positive sulla qualità di vita del familiare con demenza.

Esistono differenti tipologie di interventi di supporto che possono essere categorizzati come segue:

- di tipo psico-educazionale;
- di psicoterapia;
- basati sulla *mindfulness*;
- di supporto sociale;
- di training sul paziente con coinvolgimento del caregiver;
- multicomponentiali;
- misti.

La descrizione dettagliata delle caratteristiche di ciascun intervento è riportata in Tabella V.

La letteratura scientifica¹⁴⁻¹⁶ ha dimostrato come gli interventi di tipo individuale siano i più efficaci nel ridurre lo stress percepito, in quanto si adattano ai bisogni specifici del caregiver, mentre gli interventi di gruppo permettono di diminuire la percezione di isolamento sociale provata dai caregiver. Gli interventi psico-educazionali, psicoterapeutici e multidimensionali sono quelli che mostrano effetti benefici maggiori su depressione, ansia e *burden* nel breve termine, con un mantenimento di tali benefici fino a 7 mesi dopo la conclusione dell'intervento^{14,16}. Infine, i caregiver che presentano una grave sintomatologia depressiva e ansiosa sembrano beneficiare maggiormente degli interventi psicoterapeutici¹⁴.

Oltre agli interventi di supporto rivolti in modo diretto al caregiver, è importante anche segnalare la presenza di servizi sul territorio nazionale che hanno l'obiettivo di fornire al caregiver un sollievo dall'elevato carico assistenziale richiesto. Tra questi rientrano, ad esempio, i "Centri Sollievo", i centri diurni e l'assistenza domiciliare. Infine, un aspetto cruciale nel supporto al caregiver viene fornito dalle Associazioni che a livello nazionale e locale forniscono informazioni, supporto emotivo, consigli

TABELLA V.

Tipologie di interventi di supporto per i caregiver informali di familiari con demenza.

Interventi di tipo psico-educazionale	Interventi strutturati che hanno lo scopo di fornire al caregiver informazioni e conoscenze sulla progressione della malattia del proprio familiare (ad esempio, la malattia di Alzheimer) e di insegnare abilità specifiche di coping per la gestione dei problemi comportamentali comunemente associati alla malattia. Tali interventi prevedono anche l'insegnamento delle strategie più funzionali per gestire le proprie emozioni, le situazioni di stress e acquisire consapevolezza della malattia del proprio familiare
Interventi di psicoterapia	Interventi di psicoterapia individuale o di gruppo che forniscono supporto psicologico al caregiver nella gestione dello stress, ansia e depressione associata all'assistenza del proprio familiare. Tra gli approcci psicoterapici viene preferita la terapia cognitivo-comportamentale che permette di rendere i caregiver consapevoli dei loro pensieri e delle loro emozioni disfunzionali in modo tale da consentire di modificarli o modularli
Interventi basati sulla <i>mindfulness</i>	Interventi basati sull'approccio di meditazione <i>mindfulness</i> che prevede di insegnare ai caregiver ad assumere un atteggiamento e uno stato mentale volti a diminuire i livelli di stress, a migliorare l'umore, il senso di auto-efficacia e la qualità di vita percepita
Interventi di supporto sociale	Interventi che prevedono l'interazione tra persone (professionisti o altri caregiver) con l'obiettivo di fornire supporto e sostegno reciproco attraverso la condivisione di preoccupazioni ed esperienze personali. Lo scopo di tali interventi è quello di migliorare il benessere e il funzionamento psicologico e sociale
Interventi di training sul paziente con coinvolgimento del caregiver	Si tratta di interventi rivolti al paziente con demenza (ad esempio stimolazione cognitiva, terapia della reminiscenza, terapia occupazionale ecc.) nei quali viene coinvolto il caregiver come parte integrante dell'intervento stesso
Interventi multicomponentiali	Tali interventi prevedono l'implementazione nel medesimo intervento di due o più approcci concettualmente diversi, come ad esempio l'unione dell'intervento di supporto sociale e psico-educazionale
Interventi misti	In questa categoria vengono inseriti tutti gli interventi che non possono essere classificati nelle categorie precedenti, come ad esempio interventi di esercizio fisico per il caregiver, interventi computerizzati (utilizzo di piattaforme digitali che forniscono informazioni per affrontare la progressione della malattia), interventi per migliorare la comunicazione e il processo decisionale, interventi basati sull'arte e sulla reminiscenza

pratici, gruppi di sostegno e programmi di formazione per sostenere le persone con demenza e le loro famiglie.

Il MMG dovrebbe quindi incoraggiare il caregiver alla partecipazione agli interventi di supporto disponibili sul territorio, non solo in situazioni in cui emergono segnali di *burden*, ma anche come forma preventiva nel momento in cui avviene la diagnosi di demenza al proprio familiare.

Bibliografia

¹ Cummings J, Lee G, Ritter A, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 2020;6:e12050. <https://doi.org/10.1002/trc2.12050>

² NICE guideline [NG97]. Dementia: assessment, management and sup-

port for people living with dementia and their carers. 20 June 2018. www.nice.org.uk/guidance/ng97/chapter/Recommendations#pharmacological-interventions-for-dementia

³ Allegri N, Rossi F, Del Signore F, et al. Drug prescription appropriateness in the elderly: an Italian study. *Clin Interv Aging* 2017;12:325-33.

⁴ Govoni S, Rosi A, Preda S, et al. Drug prescription in elderly hospitalized patients with cognitive impairment in the Italian Dementia Friendly Hospital Project, 2020. <https://alz.confex.com/alz/20amsterdam/meetingapp.cgi/Paper/47619>

⁵ 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674-94. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>

⁶ Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009;47:2015-28.

⁷ Guaita A, Trabucchi M. *Le demenze. La cura e le cure.* Maggioli Editore 2016.

⁸ Spector A, Thorgrimsen L, Woods BOB, et al. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003; 183:248-54.

⁹ Izzicupo F, Chattat R, Vanacore N. *Alzheimer: conoscere la malattia per saperla affrontare.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2009.

¹⁰ Carbone G. Interventi riabilitativi mono strategici (diretti e indiretti) e multi strategici (indiretti) nella malattia di Alzheimer. *Solidarietà Internazionale Universo Argento* 2016, pp. 91-107.

¹¹ Takeda M, Tanaka T, Okochi M, et al. Non-pharmacological intervention for dementia patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012;66:1-7.

Messaggi chiave

1. Il trattamento di un paziente con demenza richiede l'analisi dell'intero contesto.
2. I trattamenti sono sia non farmacologici sia con farmaci.
3. I farmaci esistenti sono stati sviluppati per la malattia di Alzheimer e, se bene utilizzati, hanno effetti apprezzabili.
4. I trattamenti non farmacologici sono fondamentali e possono integrare l'azione dei farmaci sulle funzioni cognitive e sul comportamento.
5. L'attenzione alla salute del caregiver ha ricadute anche sulla salute del paziente affetto da demenza.
6. Nel caso dei disturbi del comportamento la terapia non farmacologica è la terapia di prima linea, i farmaci possono essere impiegati quando il paziente non risponde a questo tipo di intervento. In particolare, l'uso di antipsicotici deve essere fatto con molta prudenza. Da un punto di vista generale i diversi farmaci psicotropi possono avere molti effetti collaterali: vanno quindi considerate le condizioni del paziente, la sua sensibilità individuale e le comorbidità. Se si decide di usare un farmaco, soprattutto un antipsicotico, occorre iniziare con un dosaggio minimo e seguire in modo regolare il paziente, valutando l'esito del trattamento e la comparsa di effetti collaterali. Il dosaggio va aumentato secondo la risposta e il trattamento va sospeso in assenza di effetti o per la comparsa di effetti collaterali. Tra i vari trattamenti valutati, l'uso di antidepressivi, se l'intervento psicologico non è stato efficace, può essere utile nel controllare la depressione e nel ridurre il punteggio all'NPI (*Neuro Psychiatric Inventory*) e l'umore depresso del paziente, mentre l'uso di stabilizzanti dell'umore non trova in letteratura adeguate prove di efficacia.

¹² Pinquart M, Sørensen S. Differences between caregivers and noncaregivers in psychological health and physical health: a meta-analysis. *Psychol Aging* 2003;18:250.

¹³ Novak M, Guest C. Application of a multidimensional caregiver burden inventory. *Gerontologist* 1989;29:798-803.

¹⁴ Cheng ST, Li K K, Losada A, et al. The effectiveness of nonpharmacological interventions for informal dementia caregivers: an updated systematic review and meta-analysis. *Psychol Aging* 2020;35:55.

¹⁵ Pinquart M, Sorensen S. Helping caregivers of persons with dementia: which interventions work and how large are their effects? *Int Psychogeriatr* 2006;18:577-95.

¹⁶ Sørensen S, Pinquart M, Duberstein P. How effective are interventions with caregivers? An updated meta-analysis. *Gerontologist* 2002;42:356-72.

Acido linoleico: conoscenze in evoluzione sui suoi effetti di salute

Andrea Poli

Nutrition Foundation of Italy, Milano

Introduzione

L'essenzialità dell'acido linoleico è nota da molto tempo, così come il suo favorevole effetto nel controllo della colesterolemia, riconosciuto da un claim specifico autorizzato da EFSA.

La letteratura scientifica ha tuttavia ampliato le conoscenze sui possibili effetti di salute degli acidi grassi polinsaturi della famiglia omega-6, di cui l'acido linoleico rappresenta il precursore, associandone per esempio il consumo a una minore probabilità di sviluppare una patologia molto diffusa nel nostro Paese, il diabete tipo 2.

Questa rassegna, che riassume i dati raccolti ed elaborati in un recente position paper elaborato sull'argomento (Marangoni F, Agostoni C, Borghi C, et al. *Dietary linoleic acid and human health: Focus on cardiovascular and cardiometabolic effects*. *Atherosclerosis* 2020;292:90-98), a cui si può fare riferimento per una bibliografia più completa, propone al lettore una visione aggiornata degli effetti fisiologici di questo acido grasso e dell'associazione tra il suo consumo alimentare, il livello di alcuni fattori di rischio e l'incidenza di specifiche patologie.

Struttura, funzioni e fonti alimentari

L'acido linoleico è un acido grasso a 18 atomi di carbonio con due doppi legami nella catena carboniosa ed è quindi un polinsaturo (*Polyunsaturated Fatty Acid* - PUFA). È il più diffuso e principale rappresentante degli acidi grassi omega-6 (o n-6), nei quali il primo dei due doppi legami è posto a 6 atomi di carbonio dal termine della catena carboniosa. Poiché l'organismo umano non è in grado di inserire il doppio legame in questa posizione nella molecola dell'acido grasso saturo con 18 atomi di carbonio, l'acido stearico – mentre può inserirlo in posizione 9, con formazione dell'acido oleico –, l'acido linoleico è considerato un acido grasso essenziale e deve essere assunto preformato con gli alimenti.

Le fonti alimentari di questo acido grasso sono peraltro numerose. L'acido linoleico è molto ben rappresentato in quasi tutti gli oli vegetali (mais, soia, girasole, cartamo), mentre minori (attorno al 7%) sono le concentrazioni nell'olio di oliva extravergine. Quantità significative di acido linoleico si trovano anche nella frutta secca a guscio (noci, mandorle, nocciole), mentre livelli inferiori sono presenti

nei cereali, nei legumi, in alcune carni, nelle uova e nei latticini.

Numerose organizzazioni nazionali e internazionali hanno proposto raccomandazioni relative alle quantità e alla tipologia di grassi alimentari da consumare in un'alimentazione orientata al mantenimento della salute e del benessere. I Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed Energia per la popolazione italiana (LARN 2014) ¹ propongono in particolare per i PUFA della serie omega-6 un apporto pari al 4-8% delle calorie totali, in sostanziale accordo con quanto riportato nel documento EFSA 2009 ²; livelli tra l'8 e il 10% dell'apporto energetico totale (quindi attorno a 20-25 g/die) vengono invece proposti per il controllo della colesterolemia e in particolare della frazione legata alle lipoproteine a bassa densità (*Low Density Lipoprotein* - LDL). Paragonare le indicazioni delle Linee Guida ai consumi nazionali non è agevole purtroppo, perché non disponiamo di dati precisi recenti relativi all'apporto alimentare di acido linoleico nel nostro Paese. Secondo l'indagine INRAN-SCAI del 2005-2006, l'apporto da acidi grassi polinsaturi totali (sommando cioè gli omega-6 e gli omega-3, che non erano differenziati in quell'indagine) era attor-

Conflitto di interessi

Andrea Poli dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Poli A. Acido linoleico: conoscenze in evoluzione sui suoi effetti di salute. *Rivista SIMG* 2020;27(5):57-63.

© 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>

no al 4,0-4,5% delle calorie totali, con piccole variazioni nelle varie classi di età. Anche assumendo che il 90% circa di questa quota sia rappresentato da omega-6, tali apporti si collocano quindi al di sotto delle raccomandazioni di tutte le Linee Guida sull'argomento, o nella parte bassa del range suggerito.

Gli omega-6, e in particolare l'acido linoleico, svolgono nell'organismo ruoli di varia natura: da un lato sono componenti strutturali essenziali delle membrane cellulari, incorporati in genere nei fosfolipidi delle membrane cellulari stesse, di cui contribuiscono a regolare la fluidità; rappresentano tuttavia anche i precursori di sostanze con azioni biologiche complesse. Il nostro organismo è infatti in grado, grazie a enzimi specifici, di allungare la catena carboniosa dell'acido linoleico e di introdurre nella catena stessa altri doppi legami, dando origine ad acidi grassi polinsaturi, sempre della serie omega-6, a 20 e 22 atomi di carbonio: primo tra

tutti l'acido arachidonico (20:4 omega-6, con 20 atomi di carbonio e 4 doppi legami), che rappresenta il precursore di eicosanoidi (prostaglandine, leucotrieni, trombossani e prostaciline) caratterizzati da attività ed effetti fisiologici multiformi e solo in parte chiariti. Il tema, tuttavia, è di limitata rilevanza in riferimento agli effetti dell'acido linoleico, in quanto la conversione dell'acido linoleico in acido arachidonico è assai limitata nell'uomo e, soprattutto, contrariamente a quanto spesso si ritiene, non esiste una correlazione significativa tra l'apporto di acido linoleico con la dieta e i livelli nell'organismo di acido arachidonico, nonché delle molecole che ne derivano.

È interessante osservare che, essenzialmente sulla base della condivisione degli enzimi responsabili dell'allungamento e della desaturazione dell'acido linoleico con l'acido alfa-linolenico, il capostipite a 18 atomi di carbonio degli acidi grassi della serie omega-3 (Fig. 1), una parte

della letteratura scientifica tende tuttora ad attribuire un'importanza rilevante al rapporto tra gli acidi grassi omega-6 ed omega-3 presenti nella dieta quotidiana. L'ipotesi è che un eccesso di omega-6 (che come si è visto non è in realtà presente nel nostro Paese) "occupi" le vie metaboliche prima ricordate, limitando così la sintesi, a partire dall'acido alfa-linolenico, degli omega-3 a più lunga catena (EPA e DHA), di maggiore rilevanza funzionale.

Molti studi recenti hanno in realtà analizzato in dettaglio i possibili effetti della presenza contemporanea nella dieta di acidi grassi appartenenti a queste due serie metaboliche (presenza che va considerata "obbligata", visto che i precursori a 18 atomi di carbonio di entrambe queste serie sono essenziali). Tutte le principali evidenze disponibili tendono a escludere che tale contemporanea presenza (spesso espressa come "rapporto omega-6/omega-3") possa influenzare

FIGURA 1.

Le principali vie metaboliche degli acidi grassi omega-6 e omega-3 nell'uomo. In giallo i composti di maggiore interesse biologico.

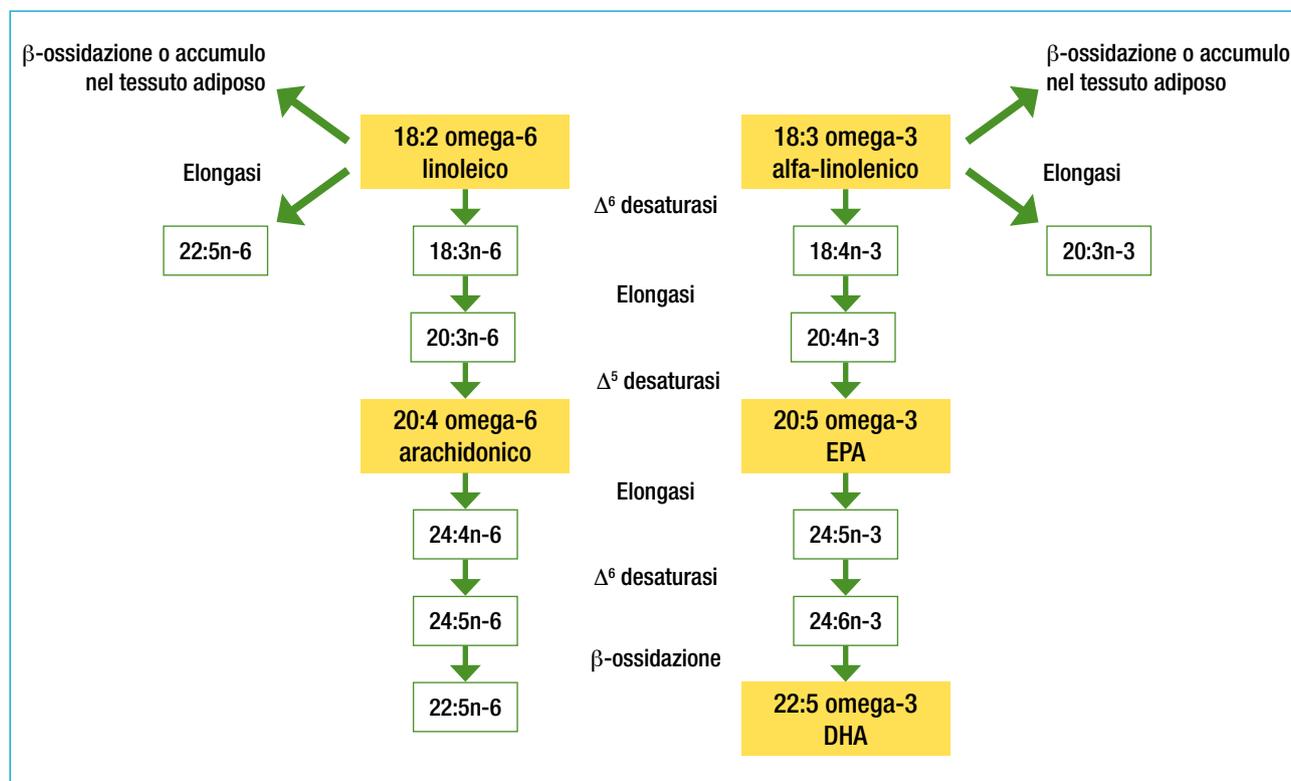
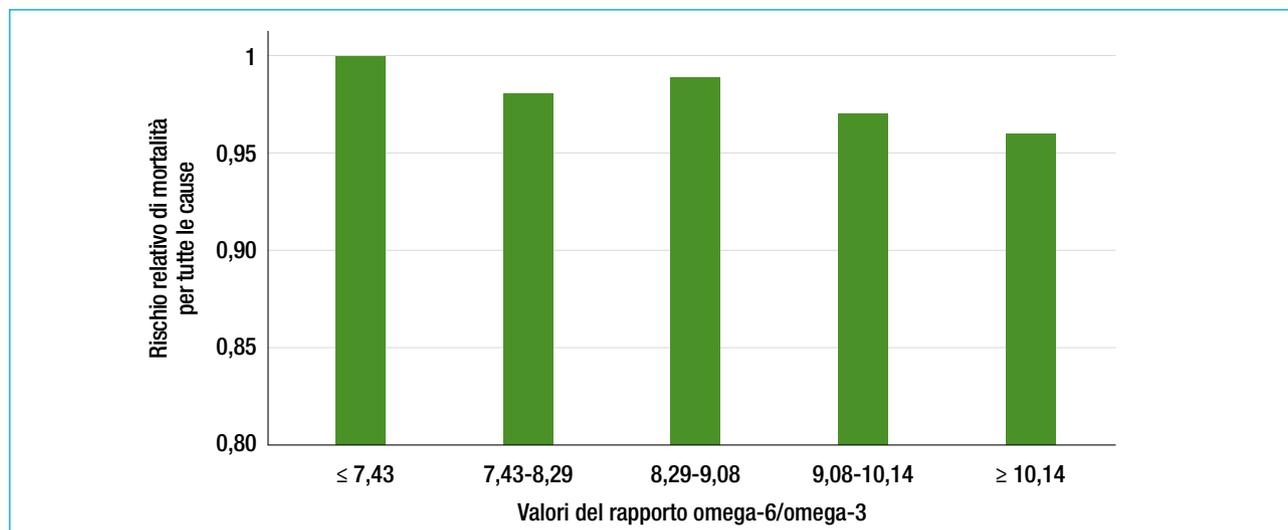


FIGURA 2.

Effetti del rapporto omega-6/omega-3 sulla mortalità per tutte le cause in uno studio NIH su oltre 500.000 cittadini statunitensi seguiti per una media di 16 anni. La mortalità, in analisi multivariata, è minima nel gruppo con il maggiore rapporto omega-6/omega-3 nella dieta (da Zhuang et al. 2019, mod.)⁴.



in modo rilevante la fisiologia o lo stato di salute: una conclusione già raggiunta una decina di anni fa dagli esperti riuniti da FAO e WHO³. D'altra parte, nemmeno i LARN fissano un rapporto ottimale tra omega-6 e omega-3: le evidenze più recenti suggeriscono piuttosto l'opportunità di considerare separatamente la copertura del fabbisogno alimentare di ambedue le categorie di questi acidi grassi essenziali.

Due recenti studi confermano che il rapporto omega-3/omega-6 non correla con la mortalità per tutte le cause e gli eventi cardiovascolari totali. Nello studio di Zhuang⁴, in particolare, la mortalità totale si *riduce* in modo significativo al crescere del rapporto omega-6/omega-3 (Fig. 2).

Effetti metabolici dell'acido linoleico

Al di là degli effetti strutturali prima ricordati, l'acido linoleico è in grado di influenzare, come detto, aspetti significativi del metabolismo dell'organismo umano. Gli effetti più rilevanti, al proposito, riguardano probabilmente il profilo lipidico e lipoproteico e i parametri

infiammatori, mentre trascurabili, nonostante alcune segnalazioni favorevoli, si sono dimostrati quelli sui valori pressori. Gli effetti, emersi più recentemente, sulla sensibilità insulinica verranno affrontati esaminando l'associazione tra l'apporto di acido linoleico e il rischio di diabete tipo 2.

Profilo lipidico e lipoproteico

Secondo una metanalisi del 1997 la sostituzione del 5% delle calorie da carboidrati complessi con acidi grassi polinsaturi omega-6 comporta una riduzione media della colesterolemia LDL di circa 4,2 mg/dL. Un effetto più ampio, pari a circa 15 mg/dL, si osserva invece se gli omega-6 vengono somministrati in sostituzione di acidi grassi saturi, sempre nella misura del 5% delle calorie.

Effetti simili sono stati osservati negli studi condotti impiegando oli ricchi in acido linoleico, come l'olio di mais, che ne contiene oltre il 50%. In due studi di intervento accuratamente controllati, condotti in soggetti con colesterolemia LDL attorno a 150 mg/dL, la somministrazione di olio di mais alla dose di 54 g/die, confrontata con la somministrazione di analoghe quantità di olio di oliva extra-

vergine⁵ o di un olio di cocco⁶, ha indotto modificazioni più favorevoli della colesterolemia totale e LDL.

Come si ricordava, l'effetto di controllo della colesterolemia da parte dell'acido linoleico è riconosciuto da EFSA, che ha rilasciato al proposito un claim specifico. Per poter vantare il claim di mantenimento dei livelli normali di colesterolo nel sangue, un alimento deve fornire almeno 1,5 g di acido linoleico per 100 g e per 100 kcal, con la precisazione che sono necessari 10 g al giorno dell'acido grasso per ottenere i benefici.

Parametri infiammatori

È ormai noto che l'infiammazione svolge un ruolo importante nello sviluppo della malattia aterosclerotica, così come di alcune patologie neurodegenerative e, probabilmente, di alcuni tumori. Gli effetti degli omega-6 sui parametri infiammatori, largamente utilizzati in ambito sia clinico sia di ricerca come marcatori di questi fenomeni, sono quindi di notevole interesse.

Numerosi studi di carattere epidemiologico hanno correlato le concentrazioni plasmatiche di mediatori dell'infiammazione con il consumo alimentare dei

differenti acidi grassi. Una pubblicazione recente al proposito ha analizzato per esempio un sottogruppo dello studio BALANCE (*Brazilian Cardioprotective Nutritional Program Trial*) ed ha riportato che, per ogni incremento di consumo di 1 g/1.000 kcal di acidi grassi polinsaturi omega-6, le concentrazioni circolanti di IL-1b si ridurrebbero dell'8%, con un effetto complessivo, quindi, di tipo antinfiammatorio ⁷.

Questi dati confermano i risultati dello studio INCHIANTI ⁸, condotto nel nostro Paese, nel quale le concentrazioni circolanti di marcatori di infiammazione erano inversamente proporzionali a quelle degli acidi grassi polinsaturi, sia della famiglia omega-3 che della famiglia omega-6. Le stesse conclusioni sono state tratte da altri studi svolti in Giappone e in Scandinavia.

Un'associazione inversa tra livelli di omega-6 totali e linoleico nel sangue intero e concentrazioni di proteina C-reattiva (*C-reactive Protein* - CRP) è emersa anche in una coorte europea di bambini (IDEFICS).

Una meta analisi del 2012, sulla base di 15 lavori selezionati partendo da una base di 1.394 pubblicazioni, conclude che "non esiste alcuna evidenza, tratta da studi randomizzati controllati, condotti su adulti sani, che l'aggiunta di acido linoleico alla dieta aumenti i livelli dei marcatori di infiammazione" ⁹.

Associazione dell'apporto alimentare di acido linoleico con l'incidenza di specifiche patologie

Diabete tipo 2

Gli studi che hanno esaminato il ruolo dei PUFA, e in particolare dell'acido linoleico, in relazione al rischio di sovrappeso e obesità non forniscono, a tutt'oggi, risultati conclusivi. Nella maggior parte degli studi, tuttavia, elevati livelli plasmatici di questi acidi grassi si rivelano associati a valori *più favorevoli* dell'indice di massa corporea (*Body Mass Index* - BMI). Un effetto negativo dei livelli di questi acidi

grassi sul peso corporeo, quindi, sembra poter essere escluso.

Diversa è la situazione relativa alla sindrome metabolica: numerosi studi clinici suggeriscono infatti un ruolo protettivo rispetto alla sindrome svolto da questi acidi grassi ¹⁰. Probabilmente come conseguenza di ciò, numerosi studi di epidemiologia osservazionale hanno evidenziato che all'aumentare del consumo di alimenti ricchi in acido linoleico, valutato sia mediante indagini sui consumi alimentari sia utilizzando biomarker come il contenuto in acido linoleico del sangue o del tessuto adiposo, l'incidenza di diabete mellito tipo 2 nel tempo tende a ridursi ^{11,12}.

Una recente metanalisi ha per esempio dimostrato una significativa riduzione dell'incidenza di diabete tipo 2 nelle persone che consumavano abitualmente frutta secca a guscio ¹³.

Se i grassi insaturi e, in particolare, i PUFA omega-6 vengono sostituiti nella dieta abituale ai saturi o ai carboidrati raffinati, i benefici risultano essere ancora altrettanto chiari: a fronte della sostituzione dietetica del 5% delle calorie della dieta fornite da carboidrati raffinati o da grassi saturi con PUFA omega-6 si registra una riduzione dell'emoglobina glicata dello 0,1%, che corrisponderebbe a un minore rischio di diabete pari a circa il 20% e a una diminuzione degli eventi cardiovascolari di circa il 7%; nelle persone con diabete si può stimare che essa corrisponda a una riduzione dell'incidenza delle complicanze micro-vascolari di circa il 5%.

Malattie coronariche e cardiovascolari

La relazione tra l'apporto dietetico degli acidi grassi omega-6, e in particolare dell'acido linoleico, e il rischio coronarico e più in generale cardiovascolare è stata esaminata in numerosi studi epidemiologici, condotti in varie aree del mondo; l'argomento è stato affrontato anche in alcuni studi di intervento controllati, nei quali una quota delle calorie da grassi saturi è stata sostituita con polinsaturi, prevalentemente o esclusivamente della serie omega-6.

I dati desumibili dagli studi di intervento controllati e randomizzati sono purtroppo limitati e poco conclusivi. Gli studi disponibili sono infatti molto datati e soggetti a limitazioni di varia natura (breve follow-up, elevato o elevatissimo drop-out, impiego di oli o grassi vegetali contenenti acidi grassi *trans* oppure omega-3, con la conseguente difficoltà di attribuire con certezza agli omega-6 le variazioni osservate negli eventi clinici) ¹⁴.

I risultati degli studi di carattere osservazionale sono invece molto omogenei. L'apporto dietetico di acido linoleico si associa in genere, in analisi multivariata, a una progressiva riduzione del rischio di eventi coronarici e cardiovascolari nel tempo. La riduzione sfiora il 25-30% in alcuni degli studi di maggiore durata, confrontando i gruppi di soggetti con maggiore apporto dietetico con quelli ad apporto minore, ed è osservata sia negli studi condotti nel mondo anglosassone che in quelli svolti in Europa ^{15,16}.

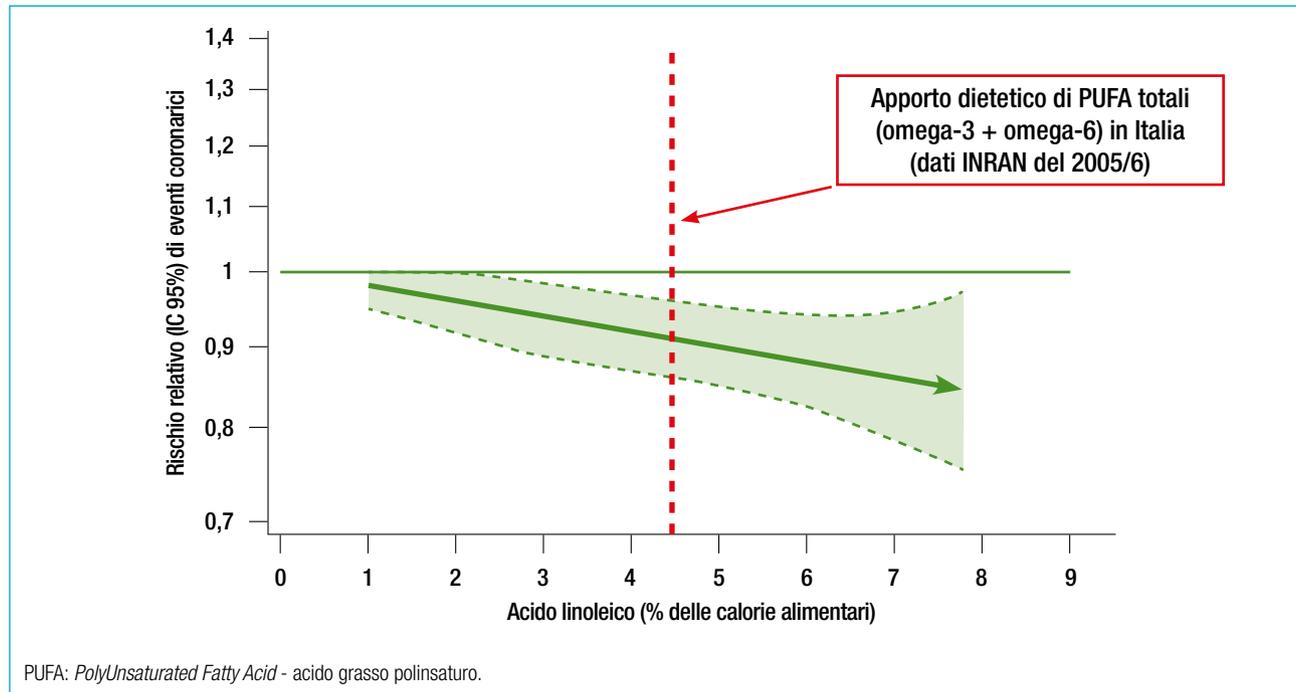
Una recente metanalisi ha identificato una significativa diminuzione del rischio di infarto miocardico all'aumentare dell'apporto di acido linoleico con la dieta ¹⁷. La correlazione decrescente risultava lineare per un apporto di acido linoleico nella dieta almeno fino all'8% delle calorie totali (Fig. 3); ciò suggerisce che nella maggior parte delle popolazioni (che si collocano, anche nel mondo occidentale, al di sotto di tali valori) un aumento dell'apporto alimentare di acido linoleico dovrebbe associarsi a una riduzione del rischio di eventi coronarici.

Anche livelli crescenti di questo acido grasso nel sangue o nel tessuto adiposo si associano a una riduzione del rischio di eventi coronarici ¹⁸. L'effetto protettivo si è osservato anche in popolazioni con basso apporto alimentare di pesce (e quindi con bassi livelli di PUFA omega-3 a lunga catena), confermando l'assenza di un'interazione specifica negativa tra queste due famiglie di acidi grassi.

La maggior parte dei dati disponibili, desunti sia da studi di intake dietetico sia da studi condotti impiegando biomarcatori tissutali o plasmatici dell'intake stesso, suggeriscono inoltre che l'apporto di

FIGURA 3.

Apporto dietetico di acido linoleico e rischio di eventi coronarici fatali e non fatali in un'ampia metanalisi. La linea tratteggiata rossa mostra la situazione italiana (da Farvid et al. 2014, mod.)¹⁷.



acido linoleico si associa anche a una riduzione degli eventi cerebrovascolari di natura ischemica.

Una recentissima metanalisi¹⁹ fotografa in modo probabilmente definitivo la relazione tra omega-6 (e in particolare acido linoleico) e rischio cardiovascolare. Combinando i risultati di 30 studi prospettici, con follow-up fino a oltre trent'anni e con oltre 15.000 eventi cardiovascolari considerati, gli autori hanno rilevato come elevati livelli plasmatici o tissutali di acido linoleico si associno a significative riduzioni, comprese tra il 7 e il 22%, dell'incidenza e mortalità cardiovascolare e dell'ictus ischemico.

Il complesso dei risultati degli studi osservazionali, in buon accordo con gli effetti di questi acidi grassi sui fattori di rischio cardiovascolare, suggerisce quindi un chiaro effetto protettivo associato all'apporto alimentare dell'acido linoleico sull'incidenza degli eventi cardiovascolari. L'effetto, che sembra linearmente correlato all'entità dell'apporto stesso, si manifesta sia sugli eventi cerebrovasco-

lari e sia, soprattutto, sugli eventi coronarici fatali e non fatali.

È interessante sottolineare che una recente analisi del *Global Burden of Disease*²⁰ colloca l'insufficiente apporto di polinsaturi omega-6 tra i primi quindici fattori di mortalità a livello mondiale (Fig. 4): in posizione simile a fattori di importanza accertata, come per esempio al ridotto apporto di fibra alimentare o di legumi.

Conclusioni

Un apporto adeguato di acido linoleico, un acido grasso essenziale, è importante per il benessere dell'organismo, specialmente per mantenere sotto controllo il rischio cardiovascolare. In studi controllati, l'acido linoleico riduce infatti i livelli del colesterolo legato alle LDL; anche l'effetto complessivo dell'acido linoleico sui parametri infiammatori risulta neutro o favorevole.

L'apporto di acido linoleico è inoltre associato alla riduzione del rischio di sviluppare la cosiddetta sindrome metabolica,

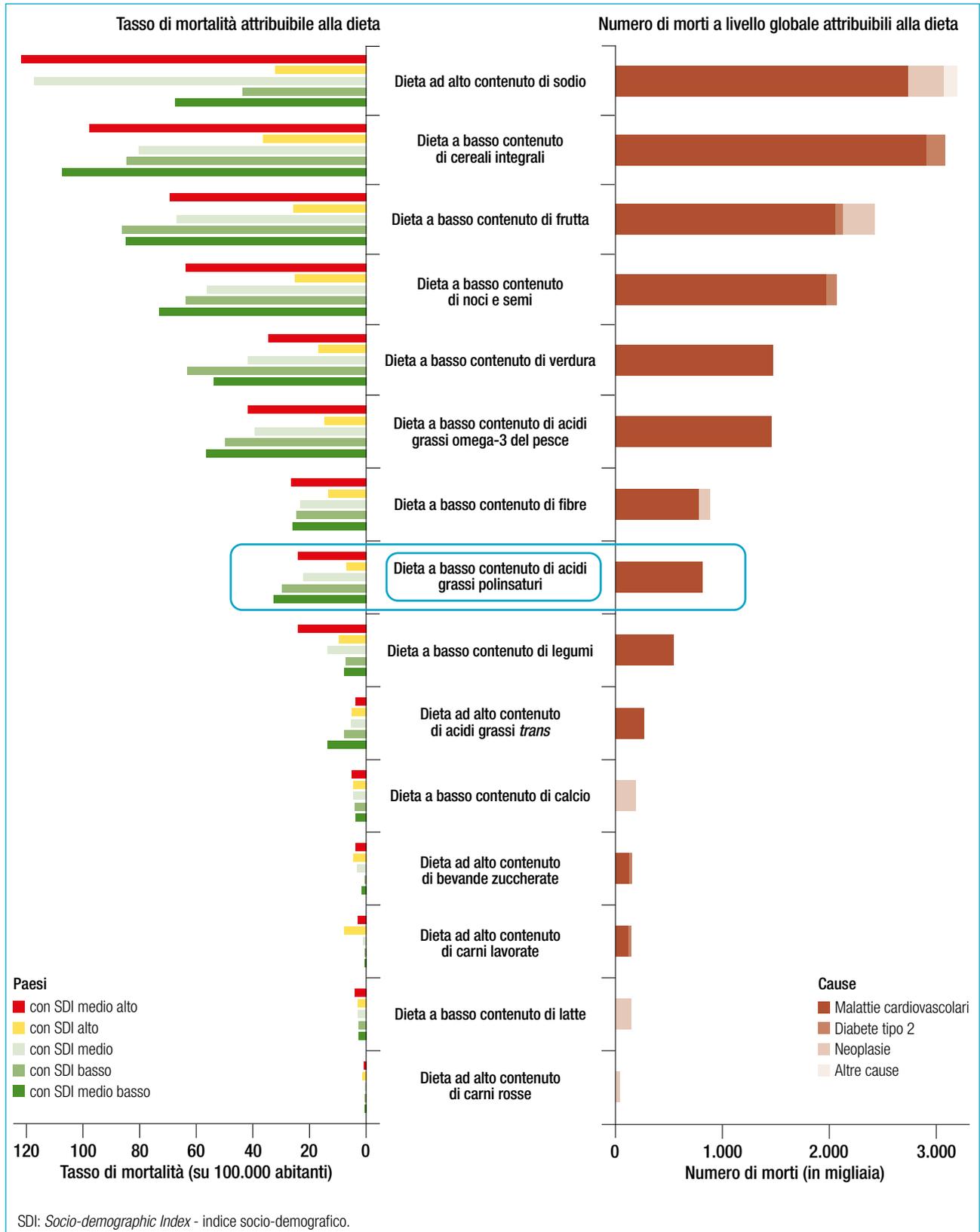
ed esiste una forte associazione statistica protettiva tra l'apporto dietetico o i livelli tissutali dell'acido linoleico e la riduzione del rischio di diabete tipo 2.

La larga maggioranza degli studi condotti, sia nel mondo anglosassone e sia nel mondo europeo, probabilmente grazie agli effetti prima descritti, rileva un'associazione protettiva clinicamente e statisticamente significativa tra apporto di acido linoleico con la dieta, ottenuto consumando gli alimenti che ne sono ricchi, oppure livelli di acido linoleico nel plasma o nei tessuti e riduzione del rischio di eventi coronarici come l'infarto di cuore. Favorevole, anche se di minore ampiezza, è anche l'effetto sull'ictus ischemico.

Un maggiore apporto alimentare di questo acido grasso, selezionando le fonti che ne sono in particolare ricche e consumandole in sostituzione di altri nutrienti con minore efficacia protettiva, si assocerebbe quindi a una riduzione degli eventi cardiovascolari nel nostro Paese.

FIGURA 4.

Mortalità attribuibile a vari fattori di rischio dietetico in 195 paesi, nel periodo 1990-2017 (da GBD 2017 Diet Collaborators 2019, mod.)²⁰.



Bibliografia

- 1 Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). LARN, Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana. SICS 2014.
- 2 EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA J* 2010;8:1461.
- 3 FAO. Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. *FAO Food Nutr Pap* 2010;91:1-166.
- 4 Zhuang P, Zhang Y, He W, et al. Dietary fats in relation to total and cause-specific mortality in a prospective cohort of 521.120 individuals with 16 years of follow-up. *Circ Res* 2019;124:757-68.
- 5 Maki KC, Lawless AL, Kelley KM, et al. Corn oil improves the plasma lipoprotein lipid profile compared with extra-virgin olive oil consumption in men and women with elevated cholesterol: results from a randomized controlled feeding trial. *J Clin Lipidol* 2015;9:49-57.
- 6 Maki KC, Hasse W, Dicklin MR, et al. Corn oil lowers plasma cholesterol compared with coconut oil in adults with above-desirable levels of cholesterol in a randomized crossover trial. *J Nutr* 2018;148:1556-63.
- 7 Bersch-Ferreira ÂC, Sampaio GR, Gehringer MO, et al. Association between polyunsaturated fatty acids and inflammatory markers in patients in secondary prevention of cardiovascular disease. *Nutrition* 2017;37:30-6.
- 8 Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, et al. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:439-46.
- 9 Johnson GH, Fritsche K. Effect of dietary linoleic acid on markers of inflammation in healthy persons: a systematic review of randomized controlled trials. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:1029-41.
- 10 Bonafini S, Tagetti A, Gaudino R, et al. Individual fatty acids in erythrocyte membranes are associated with several features of the metabolic syndrome in obese children. *Eur J Nutr* 2019;58:731-42. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1677-2>
- 11 Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, et al. Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older iowa women. *Diabetes Care* 2001;24:1528-35.
- 12 Wu JHY, Marklund M, Imamura F, et al. Omega-6 fatty acid biomarkers and incident type 2 diabetes: pooled analysis of individual-level data for 39 740 adults from 20 prospective cohort studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:965-74.
- 13 Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100:278-88.
- 14 Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017;136:e1-e23. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000510>
- 15 Oh K, Hu FB, Manson JE, et al. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the nurses' health study. *Am J Epidemiol* 2005;161:672-9.
- 16 Warensjö E, Sundström J, Vessby B, et al. Markers of dietary fat quality and fatty acid desaturation as predictors of total and cardiovascular mortality: a population-based prospective study. *Am J Clin Nutr* 2008;88:203-9.
- 17 Farvid MS, Ding M, Pan A, et al. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014;130:1568-78.
- 18 Owen AJ, Magliano DJ, O'Dea K, et al. Polyunsaturated fatty acid intake and risk of cardiovascular mortality in a low fish-consuming population: a prospective cohort analysis. *Eur J Nutr* 2016;55:1605-13.
- 19 Marklund M, Wu JHY, Imamura F, et al.; Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE). Biomarkers of dietary omega-6 fatty acids and incident cardiovascular disease and mortality. *Circulation* 2019;139:2422-36.
- 20 GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2019;393:1958-72.

Colina alfoscerato: attuali evidenze cliniche

Ferdinando De Negri

Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Introduzione

A livello cerebrale il sistema colinergico è coinvolto in processi fisiologici critici, come attenzione, apprendimento, memoria, risposta allo stress, ritmo sonno-veglia e informazioni sensoriali¹. Modificazioni della funzione colinergica sono implicate nella patogenesi delle alterazioni cerebrali che si verificano in molte forme di demenza, compreso il morbo di Alzheimer (AD)²⁻⁴. Infatti, studi sul cervello di pazienti con AD hanno mostrato una marcata perdita dell'enzima colina acetiltransferasi, coinvolto nella sintesi dell'acetilcolina, e dei recettori colinergici nicotinici¹⁻⁴.

La base anatomica del deficit colinergico sono l'atrofia e la degenerazione dei neuroni colinergici subcorticali, in particolare quelli del lobo frontale basale (nucleo basale magnocellulare di Meynert) che forniscono l'innervazione colinergica della corteccia cerebrale. La carenza selettiva di acetilcolina nell'AD e l'osservazione che gli antagonisti colinergici centrali come l'atropina possono indurre uno stato confusionale che somiglia alla demenza da AD hanno portato quindi all'emergere dell'ipotesi colinergica che la carenza di acetilcolina sia critica nell'insorgenza dei sintomi dell'AD e di altre forme di demenza¹⁻⁴.

La colina e il fosfolipide fosfatidilcolina, contenente colina, sono essenziali per mantenere l'integrità e la struttura della membrana cellulare. La colina è anche neces-

saria per trasportare i grassi all'interno e al di fuori delle cellule ed è un precursore dell'acetilcolina. La colina è ritenuta uno dei nutrienti basilari necessari per una funzione cognitiva ottimale⁵⁻⁷.

I precursori colinergici hanno rappresentato un vecchio approccio per trattare la disfunzione colinergica e il declino cognitivo nella demenza a esordio nell'adulto⁸. Molti di questi precursori sono stati abbandonati prematuramente perché la loro efficacia non era chiaramente dimostrata. Ciò non è vero per alcuni precursori colinergici tra cui colina alfoscerato (L-alfa-glicerofosforilcolina, GPC) (Fig. 1), disponibile nel mercato farmaceutico di diversi paesi, che è stata valutata anche recentemente sia in studi preclinici che in trial clinici^{6,9-12}.

È interessante notare che negli ultimi anni si sono accumulate alcune evidenze sul fatto che GPC possa anche, determinando una maggiore biodisponibilità di colina e di conseguenza favorendo la sintesi di acetilcolina a livello neuronale, aumentare la performance atletica umana, mantenendo il tempo di reazione dopo esercizio fisico esaustivo e migliorando la forza muscolare di picco durante esercizio isometrico¹³. Non è chiaro se ciò possa rappresentare un fattore utile nel contrastare la sarcopenia e la riduzione di forza legate all'invecchiamento e responsabili in larga parte della condizione di fragilità dell'anziano.

Recenti studi sugli animali hanno anche suggerito che GPC possa determinare una riduzione dei processi di senescenza, attraverso: un effetto protettivo sui vasi cerebrali anche per riduzione dei fenomeni infiammatori legati al processo di ischemia-riperfusion^{14,15}; un aumento della neurogenesi a livello ippocampale, fornendo una protezione contro la morte neuronale indotta da crisi epilettiche e il conseguente deterioramento cognitivo¹⁶; un effetto di riduzione della deposizione cerebrale di transtiretina (TTR), una proteina amiloidogena in grado di attivare la microglia e determinare neuroinfiammazione¹⁷; una riduzione dello sviluppo di osteoartrosi¹⁷; la conservazione dell'espressione di alcuni geni cerebrali legati ai fenomeni di *long-term potentiation* necessari per lo sviluppo della memoria e della capacità di apprendimento¹⁸. Questi risultati vanno ad aggiungersi agli studi preclinici degli anni '90 e successivi, che avevano dimostrato come GPC sia in grado di facilitare la memoria e l'apprendimento, migliorare i meccanismi di trasduzione cerebrale e ridurre le modificazioni strutturali dipendenti dall'età nella corteccia frontale e nell'ippocampo^{6,9}.

Farmacocinetica

La cinetica e il metabolismo di GPC sono stati valutati in studi nell'animale e nell'uomo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici. L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Conflitto di interessi

Ferdinando De Negri dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: De Negri F. Colina alfoscerato: attuali evidenze cliniche. Rivista SIMG 2020;27(5):64-69.

© 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 I.

Trial clinici su colina alfoscerato nella disfunzione cognitiva di origine neurodegenerativa o vascolare e nelle malattie cerebrovascolari fino al 2011 (da Traini et al., 2013, mod.)⁶.

	CI di origine NDG	CI di origine VAS	CI di origine combinata NDG e VAS	TIA o stroke	Totale
Numero totali di trial	4	4	3	3	14
Controllati	4	4	1	0	9
Non controllati	0	0	2	3	5
Numero totale di pazienti	826	789	216	2.484	4.315
Controllati	486	421	208	0	1.115
Non controllati	340	368	8	2.484	3.200

CI: deficit cognitivo; NDG: neurodegenerativa; VAS: vascolare; TIA: attacco ischemico transitorio.

stati inclusi in studi controllati^{6,29} (Tab. I). I pazienti esaminati erano affetti da demenza di origine degenerativa, vascolare o combinata, come demenza di tipo Alzheimer, demenza vascolare e malattie cerebrovascolari acute (TIA e ictus).

Complessivamente, sono stati arruolati 565 pazienti con deterioramento cognitivo di origine degenerativa di grado da lieve a moderato. Tre studi su casi omogenei hanno valutato 186 pazienti, mentre i tre studi su casi combinati includevano 379 pazienti con demenza degenerativa. In quattro studi, GPC è stata somministrata per via orale alla dose di 1.200 mg/die (466 pazienti trattati per 6 mesi e 39 per 3 mesi). Negli studi rimanenti è stata somministrata per via intramuscolare alla dose di 1.000 mg/die. La durata del trattamento è stata di 3 o 6 mesi per la somministrazione orale e di 3 mesi per la somministrazione parenterale. Questi studi hanno documentato che GPC ha migliorato le condizioni cliniche dei pazienti, con particolare riferimento alla memoria e all'attenzione.

L'attività di GPC è stata anche studiata in 789 pazienti con deterioramento cognitivo di origine vascolare. Tre studi clinici su casi omogenei hanno valutato 408 pazienti e tre studi clinici su casi combinati hanno incluso 381 pazienti con demenza vascolare. In quattro studi, GPC è stata somministrata per via orale alla dose di 1.200 mg/die per 3 o 6 mesi, mentre negli altri tre studi è stata somministrata

per iniezione intramuscolare alla dose di 1.000 mg/die per 3 mesi. Analogamente a quanto osservato nei disturbi degenerativi, in tutti gli studi sul deterioramento cognitivo di origine vascolare il trattamento con GPC ha migliorato la memoria e l'attenzione, nonché i sintomi affettivi e somatici (affaticamento, vertigini). Gli effetti di GPC erano significativamente maggiori di quelli del placebo e simili o superiori a quelli dei farmaci di riferimento.

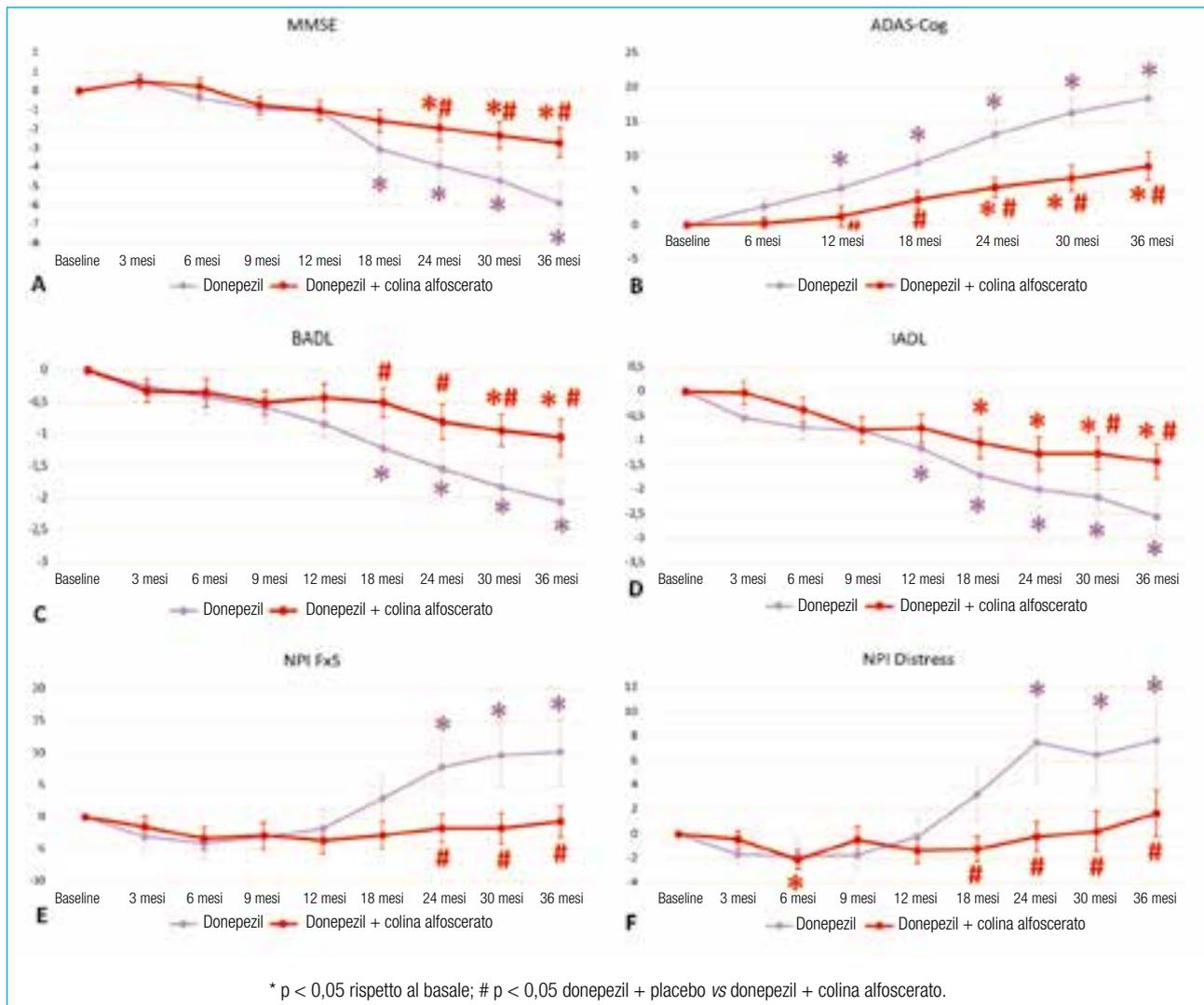
Per quanto riguarda gli studi clinici degli ultimi 10 anni, uno studio ha valutato 261 pazienti (132 trattati per 180 giorni con GPC 1200 mg/die e 129 inclusi nel gruppo placebo) affetti da demenza da lieve a moderata di tipo Alzheimer³⁰. Nei pazienti in trattamento attivo, la diminuzione media del punteggio della *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS) - *Cognition Subscale* (Cog) era di 2,42 punti dopo 90 giorni di terapia e 3,20 punti alla fine dello studio (giorno 180), mentre nel gruppo placebo è stato evidente un aumento medio del punteggio ADAS-Cog di 0,36 punti ($p < 0,001$ vs basale) dopo 90 giorni e di 2,90 punti dopo 180 giorni ($p < 0,001$ vs basale). Altri parametri valutati [MMSE, *Global Deterioration Scale* (GDS), *ADAS-Behaviour subscale* (Behav), *ADAS-Total* e *Clinical Global Impression* (CGI)] sono migliorati dopo 90 e 180 giorni rispetto al basale, mentre nel gruppo placebo sono rimasti invariati o peggiorati.

Più recentemente, è stato condotto uno

studio multicentrico controllato, randomizzato e in doppio cieco (*ASCOMALVA trial, Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease*) per valutare se l'associazione tra donepezil alla dose di 10 mg/die e GPC alla dose di 1.200 mg/die in pazienti con AD lieve/moderata fosse accompagnato da modificazioni di MMSE, *ADAS-cog*, *Basic Activities of Daily Living* (BADL), *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) e *Neuropsychiatric Inventory* (NPI)^{31,32}. Inizialmente, il protocollo prevedeva di trattare i pazienti con donepezil+GPC (gruppo di trattamento D+GPC) o donepezil + placebo (gruppo di controllo D+P) per 24 mesi. Sulla base degli incoraggianti risultati ottenuti da un'analisi ad interim³¹, lo studio è stato prolungato per altri due anni. Sono attualmente disponibili i dati preliminari a 3 anni³² (Fig. 2). La valutazione cognitiva ha mostrato una differenza significativa tra i due gruppi sperimentali (D+GPC e D+P). Nello specifico, i soggetti del gruppo D+P hanno presentato un peggioramento significativo delle funzioni cognitive globali misurate tramite MMSE e ADAS-cog rispetto al gruppo D+CA, dal 24° mese di osservazione fino a tre anni di trattamento. La valutazione funzionale ha evidenziato una differenza significativa tra i due gruppi: in particolare, il gruppo D+P ha mostrato un peggioramento significativo dei punteggi BADL e IADL, rispettivamente,

FIGURA 2.

Valutazione dei test cognitivi (MMSE, A; ADAScog, B), funzionali (BADL, C; IADL, D) e comportamentali (NPI-F, E; NPI-D, F) durante lo studio ASCOMALVA. I dati sono espressi come medie \pm S.E.M. (da Traini et al., 2020, mod.)³².



* p < 0,05 rispetto al basale; # p < 0,05 donepezil + placebo vs donepezil + colina alfoscerato.

dal 18° e 30° mese di osservazione fino a tre anni di trattamento, rispetto al gruppo D+GPC. I risultati della valutazione comportamentale sulla scala NPI hanno mostrato una significativa diminuzione della gravità (NPI-F) e del disagio del caregiver (NPI-D) nei pazienti trattati con D+GPC rispetto a D+P dal 24° mese di osservazione fino a tre anni di trattamento. In una parte dei soggetti era disponibile la valutazione RM del volume cerebrale: nel gruppo D+GPC (n = 29) l'atrofia della sostanza grigia era meno pronunciata rispetto al gruppo D+P a livello dei lobi frontali e temporali, nell'ip-

pocampo e nell'amigdala. Questi dati morfologici sono coerenti con i risultati dei test neuropsicologici (Tab. II).

Attualmente è in corso un ulteriore studio clinico pilota, monocentrico, in doppio cieco, randomizzato (CONIVaD, *choline alfoscerate and nimodipine in vascular dementia*), volto a valutare se l'associazione di GPC e nimodipina sia più efficace della sola nimodipina nel ridurre il declino cognitivo nei pazienti con encefalopatia ischemica e deterioramento cognitivo da lieve a moderato³³.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza,

gli studi preclinici indicano che GPC ha una scarsa tossicità³⁴. In ambito clinico, GPC ha dimostrato di essere un farmaco sicuro e in circa 30 anni di esperienza clinica sono stati riportati solo raramente effetti collaterali. Anche negli studi clinici controllati l'analisi delle reazioni avverse ha rivelato un'incidenza solo leggermente maggiore rispetto al placebo: questi eventi sono stati lievi e non hanno mai richiesto l'interruzione del trattamento. Il confronto della sicurezza di GPC con gli inibitori delle colinesterasi ha rivelato un profilo più favorevole per GPC⁶.

TABELLA II,

Valutazione della correlazione tra test neuropsicologici e variazioni del volume cerebrale nello studio ASCOMALVA con follow-up a 3 anni (da Traini et al., 2020, mod.)³².

		Materia grigia	Materia bianca	CSF
MMSE	Correlazione di Pearson p	0,70161 3,75255E-14*	0,68361 6,95737E-11*	-0,25271 0,0182*
ADAS-Cog	Correlazione di Pearson p	-0,5669 1,03909E-8*	-0,56005 4,62971E-7*	0,26828 0,01199*
BADL	Correlazione di Pearson p	0,43894 2,11079E-5*	0,56049 4,51634E-7*	-0,19965 0,06374
IADL	Correlazione di Pearson p	0,3533 7,89015E-4*	0,36629 0,00182*	-0,27626 0,0096*
NPI FxS	Correlazione di Pearson p	0,00397 0,9709	-0,15627 0,1964	-0,15072 0,16347
NPI Distress	Correlazione di Pearson p	-0,07052 0,51631	-0,10924 0,36801	0,0048 0,96484

* p < 0,05 correlazione al test di Pearson.

Conclusioni

In conclusione, GPC ha dimostrato nel tempo una discreta efficacia e una buona tollerabilità nel trattamento del morbo di Alzheimer e di altre forme di demenza, in particolare di quella di origine vascolare. Il rinnovato interesse degli ultimi anni e gli studi in corso e appena conclusi confermano che, da sola o in associazione con altri farmaci, GPC possa rappresentare una valida risorsa in un ambito clinico molto importante visti l'invecchiamento della popolazione e l'aumento di incidenza della patologia neurodegenerativa cronica.

Bibliografia

- 1 Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, et al. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuropharmacol* 2016;14:101-15.
- 2 Bartus RT, Dean RL 3rd, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982;217:408-14.
- 3 Muir JL. Acetylcholine, aging, and Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56:687-96.
- 4 Stanciu GD, Luca A, Rusu RN, et al. Alzheimer's Disease Pharmacotherapy in Relation to Cholinergic System Involvement. *Biomolecules* 2019;10:40.
- 5 Amenta F, Tayebati SK. Pathways of acetylcholine synthesis, transport and release as

targets for treatment of adult-onset cognitive dysfunction. *Curr Med Chem* 2008;15:488-98.

- 6 Traini E, Bramanti V, Amenta F. Choline alfoscerate (alpha-glycerol-phosphorylcholine) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Curr Alzheimer Res* 2013;10:1070-9.
- 7 Bekdash RA. Neuroprotective effects of choline and other methyl donors. *Nutrients* 2019;11:2995.
- 8 Amenta F, Pametti L, Gallai V, Wallin A. Treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease with cholinergic precursors. Ineffective treatments or inappropriate approaches? *Mech Ageing Dev* 2001;122: 2025-40.
- 9 Scapicchio PL. Revisiting choline alfoscerate profile: a new, perspective, role in dementia? *Int J Neurosci* 2013;123:444-9.
- 10 Carotenuto A, Rea R, Traini E, et al. J Alzheimers Dis 2017;56:805-15.
- 11 Traini E, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. Volume Analysis of Brain Cognitive Areas in Alzheimer's Disease: Interim 3-Year Results from the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis* 2020;76:317-29.
- 12 Salvadori E, Poggesi A, Donnini I, et al. Association of nimodipine and choline alfoscerate in the treatment of cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease: study protocol for a randomized placebo-controlled trial - the CONVaD trial. *Aging Clin Exp Res* 2020;32:449-57.
- 13 Bellar D, LeBlanc NR, Campbell B. The effect

of 6 days of alpha glycerylphosphorylcholine on isometric strength. *J Int Soc Sports Nutr* 2015;12:42.

- 14 Tayebati SK, Amenta F, Tomassoni D. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2015;14:421-9.
- 15 Tőkés T, Tuboly E, Varga G, et al. Protective effects of L-alpha-glycerolphosphorylcholine on ischaemia-reperfusion-induced inflammatory reactions. *Eur J Nutr* 2015;54:109-18.
- 16 Lee SH, Choi BY, Kim JH, et al. Late treatment with choline alfoscerate (l-alpha glycerylphosphorylcholine, α -GPC) increases hippocampal neurogenesis and provides protection against seizure-induced neuronal death and cognitive impairment. *Brain Res* 2017;1654:66-76.
- 17 Matsubara K, Okuda M, Shibata S, et al. The delaying effect of alpha-glycerolphosphocholine on senescence, transthyretin deposition, and osteoarthritis in senescence-accelerated mouse prone 8 mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 2018;82:647-53.
- 18 Narukawa M, Kamiyoshihara A, Izu H, et al. Efficacy of Long-Term Feeding of α -Glycerolphosphocholine for Aging-Related Phenomena in Old Mice. *Gerontology* 2020;66:275-85.
- 19 Abbiati G, Fossati T, Lachmann G, et al. Absorption, tissue distribution and excretion of radiolabelled compounds in rats after administration of [¹⁴C]-L-alpha-glycerolphosphorylcholine. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1993;18:173-80.
- 20 Fossati T, Colombo M, Castiglioni C, et al. Determination of plasma choline by high-

- performance liquid chromatography with a postcolumn enzyme reactor and electrochemical detection. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1994;656:59-64.
- ²¹ Kang HA, Kim SM, Kang SR, et al. Bioequivalence of Cholicerin soft capsule to Gliatilin soft capsule (choline Alphoscerate 400 Mg). *J Pharm Investig* 2010;40:109-15.
- ²² Min MH, Park JH, Hur JH, et al. Formulation and bioequivalence studies of choline alfoscerate tablet comparing with soft gelatin capsule in healthy male volunteers. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:1049-58.
- ²³ Mödinger Y, Schön C, Wilhelm M, et al. Plasma Kinetics of Choline and Choline Metabolites After A Single Dose of Superba Boost™ Krill Oil or Choline Bitartrate in Healthy Volunteers. *Nutrients* 2019;11:2548.
- ²⁴ Marucci G, Buccioni M, Ben DD, et al. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 06 Oct 2020, 108352.
- ²⁵ Scarpa M, Hesse S, Bradley SJ. M1 muscarinic acetylcholine receptors: A therapeutic strategy for symptomatic and disease-modifying effects in Alzheimer's disease? *Adv Pharmacol* 2020;88:277-310.
- ²⁶ Kabir MT, Sufian MA, Uddin MS, et al. NMDA Receptor Antagonists: Repositioning of Memantine as a Multitargeting Agent for Alzheimer's Therapy. *Curr Pharm Des* 2019;25:3506-3518.
- ²⁷ Gatti G, Barzaghi N, Acuto G, et al. A comparative study of free plasma choline levels following intramuscular administration of L-alpha-glycerolphosphorylcholine and citicoline in normal volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992;30:331-5.
- ²⁸ Muratorio A, Bonuccelli U, Nuti A, et al. A neurotropic approach to the treatment of multi-infarct dementia using L- α -glycerylphosphorylcholine. *Curr Ther Res* 1992;52:741-752.
- ²⁹ Pametti L, Amenta F, Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev* 2001;122: 2041-55.
- ³⁰ De Jesus Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003;25: 178-93.
- ³¹ Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. *J Alzheimers Dis* 2014;42(Suppl 3):S281-8.
- ³² Traini E, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. Volume Analysis of Brain Cognitive Areas in Alzheimer's Disease: Interim 3-Year Results from the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis* 2020;76:317-29.
- ³³ Salvadori E, Poggesi A, Donnini I, et al. Association of nimodipine and choline alfoscerate in the treatment of cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease: study protocol for a randomized placebo-controlled trial-the CONIVaD trial. *Aging Clin Exp Res* 2020;32:449-57.
- ³⁴ Brownawell AM, Carmines EL, Montesano F. Safety assessment of AGPC as a food ingredient. *Food Chem Toxicol* 2011;49:1303-15.