



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

1
2021
VOL. 28

Periodico bimestrale. Poste Italiane SpA - Spedire in Abbondanza Postale - D.L. 353/2003 conv. in L. 27/02/2004 n° 46 art.1, comma 1, DCB PISA
Aut. Min. di Firenze n° 4387 del 12/05/04 - Pubblicità - ISSN 1724-1375 (Print) - ISSN 1724-1383 (Online)



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Rivista Società Italiana di Medicina Generale

1
2021
VOL. 28

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@pacineditore.it

Divisione Pacini Editore Medicina

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

Alessandra Crosato

Sales Manager
Office: 050 3130239 • Mail: acrosato@pacineditore.it

Manuela Mori

Digital Publishing & Media Manager
Office: 050 3130217 • Mail: mmori@pacineditore.it

Redazione

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

Grafica e impaginazione

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

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Editoriale

La Cura

C. Cricelli..... 3

COVID-19

Indicazioni per il trattamento domiciliare dei pazienti con COVID-19

I. Grattagliano, D.R. Donno, A. Rossi, P. Lora Aprile, G. Medea, E. Lagolio, G. Granata,
D. Parretti, A. Sessa, L. Galvano, M. Cancian, O. Brignoli, G. Piccinocchi, L. Spicola,
R. Agati, M. Ruggeri, L. Zinni, R. Michieli, A. Magni, N. Petrosillo, C. Cricelli 5

Come usare il saturimetro

a cura di M. Amoroso, C. Villani, G. D'Ambrosio..... 9

La Medicina Generale post-COVID, opzioni per la riorganizzazione dell'assistenza primaria: la telemedicina

D. Gentileschi, A. Rossi..... 11

I primi dispositivi di protezione individuale: il becco del Dr. Schnabel

A. Sessa..... 15

Medicina Pratica

Ecografia gastrointestinale: POCUS e campi di applicazione in Medicina Generale

A. Serruro..... 16

POCUS in Medicina Generale. Il punto di vista dello specialista

P. Torre, M. Persico..... 20

Case report: porpora di Schonlein-Henoch in una giovane adulta in ambulatorio di Medicina Generale

A. Ladisa, C. Marulli 22

A proposito di vasculiti. Il punto di vista dello specialista

F. Indiveri..... 25

Rassegna

Medici di medicina generale protagonisti attivi per raggiungere l'obiettivo dell'eliminazione dell'epatite C: un ruolo cruciale definito dal decreto legge sullo screening HCV

A. Rossi, L.A. Kondili, M. Andreoni, F.P. Russo, S. Petta, I. Grattagliano, C. Cricelli 27

L'Angolo dello Specialista

Cardiovascular risk chart: past, present and future

A. Zanchè, F. Lapi, D. Parretti..... 32

Il farmaco equivalente per il paziente: giudizi e percezione di efficacia

T. Mastronuzzi, D. Ficco, I. Grattagliano..... 38

Servizi a livello nazionale, regionale e locale per la presa in carico della persona con demenza

M. Possenti, F. Arosio, S. Govoni, F. Del Signore, A. Rosi, S.F. Cappa, N. Allegri..... 43

Complicanze intestinali correlate alla terapia antibiotica: prevenzione & trattamento con probiotici

M. Di Pasquale, F. Blasi 48

Pelargonium sidoides DC. Meccanismo di azione e uso clinico dell'estratto EPs®7630 per le infezioni respiratorie

M. Biagi..... 54

Farmaci oppiacei: esploriamo questo mondo

Le risposte agli interrogativi del medico di medicina generale

A. Magni, D. Fornasari, L. Miceli, R. Vellucci..... 58

Insero Speciale

HS-Newsletter

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Marzo 2021. 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.pacineditore.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@pacineditore.it



www.facebook.com/pacinimedica

www.pacinimedica.it

La Cura



Occorrerà ora trovare la cura, quella vera.

Non per COVID-19, per la quale la scienza, la tecnologia, la tecnica farmaceutica, la ricerca, il capitale finanziario si sono mobilitati e produrranno risultati e soluzioni efficaci.

Occorre una cura più difficile da trovare, quella di una ferita profonda che da mesi sembra peggiorare: la ferita dell'organizzazione sanitaria di questo Paese.

Non si era mai vista una situazione paradossale come questa della pandemia.

A una grande capacità tattica estemporanea di reazione e di improvvisazione organizzativa che ha fronteggiato con successo l'impatto micidiale della pandemia, si è contrapposta,

una difficoltà profonda, strutturale e strategica, di comprendere la fragilità dell'impianto del Sistema Sanitario Nazionale stesso, che le emergenze hanno fatto risaltare con allarmante gravità.

L'approssimazione e il pressapochismo, che non sono solo dell'autorità sanitaria, investono tutto il Paese attraverso la profonda storica incapacità di trovare soluzioni pragmatiche. La strutturale indecisione strettamente legata alla paura di essere giudicati fa il paio con un continuo lavarsene le mani, mascherato da un diluvio burocratico di norme e regole.

Questo Paese ha reagito con la solita capacità resiliente di improvvisare. Mostra tuttavia la sua logora decadenza quando si tratta di reagire secondo la logica e la visione della strategia.

A questo punto ritorna l'atavica incapacità di comprendere le esigenze dei cittadini, di scrollarsi il peso e la boriosa presupponenza delle *lobby*, di eliminare le disuguaglianze, ristabilendo di fatto le priorità dei diritti e dei bisogni.

Rispunta implacabile l'ottusità burocratica, lo scaricabarile, la difesa di norme e regole tanto protettive quanto inconcludenti. Tutto resta invariato, nessuna risposta concreta viene data e la politica stantia non trova la capacità di cambiare.

La realtà ha in sé il morbo terribile della decadenza.

Basta guardare il caos delle vaccinazioni: 21 sistemi disordinati e scoordinati. La giostra dei vaccini, il sovvertimento di ogni logica di protezione vaccinale, il disprezzo dei diritti delle persone vulnerabili.

Bastava guardare davvero chi avesse perso la vita per COVID-19 per comprendere che quelli che avevano le stesse caratteristiche dei deceduti dovevano essere protetti per primi a ogni costo, con ogni vaccino disponibile. Altrimenti al ritmo di tre, quattro, cinquecento persone al giorno proprio questi sventurati concittadini avrebbero continuato a offrire un terribile tributo alla disorganizzazione e alla boria mediatica di chi doveva proteggerli.

Questo sistema non sa vaccinare, non ha mai vaccinato. Dei circa 20 milioni di vaccini somministrati ogni anno, il 95% vengono somministrati dai medici e pediatri di famiglia. Non c'è una struttura vaccinale in grado di coprire capillarmente la popolazione, eccetto che i medici del territorio.

Dovendo immaginare e realizzare *ex novo* una gigantesca campagna di vaccinazione universale, lo Stato inventa tende, arruola migliaia di professionisti sanitari e costruisce un ingombrante sistema parallelo al quale i cittadini devono accedere, incapace però di portar loro le cure necessarie. E a quali cittadini, peraltro: quelli che non sanno prenotare perché sono anziani, disabili, indigenti, bisognosi, ammalati, poveri. Quelli che dovevano immediatamente essere segnalati da chi li assiste quotidianamente, ne conosce i bisogni, le limitazioni, i gravi problemi di salute e le fragilità, ovvero i medici di medicina generale.

A essi andavano affidate e destinate le risorse aggiuntive.

Con 40-50 mila addetti di studio, con studi medici adeguati *E PENSATI AD HOC*, scorporando e stralciando dagli emolumenti della quota

How to cite this article: Cricelli C. La Cura. Rivista SIMG 2021;28(1):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>

capitaria tutte le voci di costo che palesemente deve sostenere il Sistema Sanitario, avremmo una perequazione salariale vera con la medicina della dipendenza.

Allora i nodi verrebbero al pettine. Non si tratta di essere convenzionati o dipendenti. La dipendenza è un falso problema, uno stanco ritornello dei nostalgici dello stalinismo a tutti i costi.

Si tratta di adattabilità e modulabilità dell'offerta sanitaria. La copertura sanitaria universale comporta non una definizione del contenitore, come pensano le astratte architetture ideologiche: case della salute, case dei cittadini, case del popolo.

È il popolo ad andare nelle case, dove impera il controllo centralizzato della medicina e della sanità centralistica.

Al contrario il concetto moderno delle cure primarie (*Primary Care*) PORTA LA SALUTE, LA PRESA IN CARICO E LE CURE "AL CITTADINO" perché è espressione di una versione evoluta di cura che nasce dal basso, dagli individui, dalle famiglie e dalle comunità e non obbliga i cittadini ad andare agli uffici, alle cattedrali, ai monumenti della Sanità pubblica o privata.

Si confrontano dunque due visioni diverse della nostra società e del nostro Paese.

A oggi prevale ancora, pervicace, lo scaricabarile sul cittadino. Spetta a te arrangiarti, prenotare, informarti, organizzarti. Io sono lo Stato, la Regione, la Asl. Non importa se non sai fare, se hai novanta anni e devi chiedere aiuto per fruire di un diritto. Se non hai un codice non ti conosco. Se sei gravemente ammalato ma senza un codice presente nei miei archivi amministrativi, sei uno sconosciuto.

Allora perché non chiedere aiuto e anzi affidare questi compiti per competenza di ruolo a chi conosce tutti i cittadini del paese, al di là dei codici?

Ebbene la verità è che non lo fanno, non se lo ricordano nemmeno che noi esistiamo e gestiamo il più grande archivio della salute dei cittadini, che risiede dimenticato nelle nostre cartelle cliniche, nella nostra esperienza di condivisione della VITA QUOTIDIANA.

Bastava chiedere e organizzare. Fornire a noi immediatamente quell'organizzazione, quelle risorse anche umane di cui abbiamo un bisogno disperato, invece di allestire esclusivamente HUB e giganti strutture alternative.

Bisognava pensare subito a quel territorio sanitario dimenticato che è la Medicina Generale, che ha fatto miracoli, derisa e sbeffeggiata proprio da chi l'ha abbandonata colpevolmente a un ruolo marginale e non ne ha coltivato e sviluppato le sue preziose e inestimabili caratteristiche e potenzialità.

A partire dalla metà di marzo 2020 tutti i Sistemi Sanitari hanno immediatamente allocato risorse di emergenza per potenziare i Servizi Territoriali della Medicina Generale.

Il Regno Unito ha appena DELIBERATO UN ULTERIORE STANZIAMENTO di 135 milioni di euro, che si aggiungono ai 165 milioni già stanziati a novembre, per supportare i costi aggiuntivi sostenuti dalla Medicina Generale nei prossimi sei mesi.

Possono apparire pochi, ma occorre ricordare che si aggiungono ad altri stanziamenti in conto capitale e servono a integrare una pianta organica che comprende oltre 120 mila unità di personale non medico a supporto dei 40 mila medici di famiglia.

La campagna vaccinale viene sostenuta in gran parte proprio dal network della Medicina Generale, che ha aumentato di circa 1 milione di interventi e consultazioni a settimana il proprio carico di lavoro.

Tale carico di lavoro legato a COVID-19 e alla campagna vaccinale viene dunque assorbito da una struttura basilare di Cure Primarie che conta per ciascuno Studio Medico da 20 a 40 (per 5-10 medici) unità di personale ben organizzate, con strutture di studio progettate e finanziate con mutui ad hoc e finanziamenti a fondo perduto.

Questa è la cura difficile, dolorosa ma inevitabile che occorrerà studiare e somministrare.

Si tratterà di un percorso lungo e difficile il cui successo non può essere scaricato sui decisori politici e sui cittadini.

Senza una capacità di visione della nostra professione, senza uno sforzo tra le generazioni della Medicina Generale, non riusciremo a proporre un piano che trasformi radicalmente la Medicina Generale e non saremo credibili nei confronti del Paese.

Questa è la sfida che da troppo tempo avremmo dovuto affrontare e che non è più possibile eludere.

Indicazioni per il trattamento domiciliare dei pazienti con COVID-19*

Ignazio Grattagliano¹, Davide Roberto Donno², Alessandro Rossi¹, Pierangelo Lora Aprile¹, Gerardo Medea¹, Erik Lagolio¹, Guido Granata², Damiano Parretti¹, Aurelio Sessa¹, Luigi Galvano¹, Maurizio Cancian¹, Ovidio Brignoli¹, Gaetano Piccinocchi¹, Luigi Spicola¹, Riccardo Agati¹, Mauro Ruggeri¹, Lucio Zinni¹, Raffaella Michieli¹, Alberto Magni¹, Nicola Petrosillo², Claudio Cricelli¹

¹ SIMG; ² Dipartimento Clinico e di Ricerca, Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani IRCCS, Roma

Premessa

L'impatto della malattia da Coronavirus (COVID-19), causato dal nuovo coronavirus SARS-CoV-2 sta incidendo gravemente sulla sostenibilità del SSN. I pazienti con forme da lievi a moderate di COVID-19 possono essere gestiti in modo efficiente a casa, riducendo così la pressione sul sistema sanitario e minimizzando l'impatto socio-psicologico sui pazienti¹.

Generalmente, la malattia da COVID-19 si manifesta come una sindrome simil-influenzale con una varietà di sintomi lievi tra cui rinite, faringite, tosse e febbre. Tuttavia, in alcuni pazienti può insorgere una grave sindrome respiratoria acuta talvolta complicata da eventi tromboembolici polmonari che richiede l'ospedalizzazione². Sebbene i pazienti con forme da lievi a moderate di COVID-19 possano essere gestiti in modo efficiente a casa, nessuno studio è stato finora proposto, condotto o pubblicato sulla terapia domiciliare dei pazienti con COVID-19. Pertanto, anche

se oggi conosciamo meglio questo virus e possediamo strumenti utili a identificare i soggetti che possono più facilmente sviluppare una forma più aggressiva di malattia, è necessario utilizzare indicazioni semplici e comprensibili sulla base delle evidenze scientifiche disponibili e delle raccomandazioni ufficiali del Ministero della Salute³ e dell'Istituto Superiore di Sanità⁴.

Lo scopo di questa *Expert Opinion*, sostenuta dalle evidenze presenti nella letteratura scientifica e dall'esperienza clinica maturata nel corso dell'epidemia, è quello di fornire solide indicazioni sul management clinico-farmacologico del paziente COVID-19 a domicilio.

Quesiti

Come possono i medici identificare i pazienti COVID-19 asintomatici, lievi, moderati o gravi?

Secondo l'OMS, il caso di COVID-19 asintomatico è definito come una persona con

un test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) positivo per Sars-CoV-2 in assenza di sintomi. Il paziente sintomatico lieve soddisfa invece la definizione di caso di COVID-19 senza evidenza di polmonite virale o ipossia. Una malattia moderata può includere: segni clinici di polmonite (febbre, tosse, dispnea, respiro veloce) ma nessun segno di polmonite grave, inclusa la saturazione periferica di ossigeno (SpO₂) ≥ 92% in aria/ambiente. La malattia grave è definita dai segni clinici di polmonite (febbre, tosse, dispnea, respiro veloce) associata a frequenza respiratoria > 30 atti/minuto, grave distress respiratorio o SpO₂ < 90% in aria ambiente.

Quali pazienti COVID-19 potrebbero essere trattati a casa?

La decisione se isolare e curare un paziente COVID-19 a casa dipende dalla valutazione clinica effettuata caso per caso dei soggetti COVID-19 positivi.

I pazienti asintomatici o quelli con malattia lieve o moderata senza fattori di rischio

* Il presente documento è un estratto dell'articolo Donno D.R. et al. "How to treat COVID-19 patients at home in the Italian context: an expert opinion" pubblicato sulla rivista "Infectious Disease Reports" 2021, volume 13, pp. 251-258 e sarà dagli autori stessi sottoposto a revisione e aggiornamento mensile in base a eventuali nuove evidenze scientifiche.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Grattagliano I, Donno DR, Rossi A, et al. Indicazioni per il trattamento domiciliare dei pazienti con COVID-19. Rivista SIMG 2021;28(1):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>

per evoluzione sfavorevole (inclusi età > 60 anni, fumo, obesità, malattie cardiovascolari, diabete mellito, malattia polmonare cronica, malattia renale cronica, immunosoppressione e cancro) possono non richiedere intervento medico in urgenza o ricovero ospedaliero e potrebbero essere sufficientemente assistiti presso il loro domicilio⁵.

Come gestire la febbre nei pazienti COVID-19 a casa?

L'OMS raccomanda che i pazienti COVID-19 ricevano un trattamento per la febbre e dolore associato all'infezione⁵. Il paracetamolo è suggerito come una scelta sicura e raccomandabile per la gestione precoce e domiciliare dello stato febbrile nei pazienti COVID-19^{3,5}. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi l'acido acetilsalicilico e l'ibuprofene, sono risultati efficaci nel trattamento della sindrome simil-influenzale COVID-19 correlata³ e inoltre dimostrano un potenziale beneficio nel contrastare la tempesta citochinica proinfiammatoria generata dall'infezione con conseguente riduzione del rischio di peggioramento delle manifestazioni respiratorie⁶⁻⁸. Si consiglia di non eccedere le dosi raccomandate, ovvero tre grammi al giorno per il paracetamolo. Occorre prestare attenzione ai possibili effetti collaterali dovuti ai FANS che, come è noto, possono provocare danni renali, epatici e gastrici, e precipitare uno scompenso cardiaco. Si raccomanda inoltre, durante le malattie febbrili, di assicurare un adeguato stato di nutrizione e idratazione.

Quali parametri clinici dovrebbero essere valutati a casa?

La pulsossimetria domiciliare, valutata a riposo e dopo sforzo (test del cammino o della sedia), è un modo sicuro e non invasivo per valutare la saturazione di ossigeno nel sangue e permette l'identificazione precoce di bassi livelli di ossigeno nei pazienti con COVID-19 e può identificare le persone che necessitano di ossigenoterapia o ospedalizzazione⁹⁻¹¹. La frequenza respiratoria è un altro parametro facilmente valutabile a casa. La tachipnea è un termine usato per definire la respirazione rapida e superficiale, che non deve essere confusa con l'iperventilazione, che si verifica quando

il respiro di un paziente è rapido ma profondo. La tachipnea negli adulti è definita dalla presenza di più di 20 atti respiratori/minuto, considerando che 10-20 atti respiratori/minuto rappresentano il limite della norma¹².

Quando un paziente COVID-19 dovrebbe essere ospedalizzato?

La saturazione periferica di ossigeno superiore al 92% (SpO₂ > 92%), misurata mediante pulsossimetria in aria ambiente, è considerata un limite di sicurezza per la gestione a casa di un paziente COVID-19³. L'ossigenoterapia è raccomandata quando la frequenza respiratoria supera i 20/atti minuto e la SpO₂ è ≤ 92 o al 90% in pazienti con BPCO, in aria ambiente.

Il ricovero è necessario quando i segni vitali diventano instabili ma anche quando la SpO₂ diminuisce rapidamente, cioè entro 2 ore¹⁰. I pazienti scarsamente sensibili alla somministrazione di O₂ dovrebbero essere urgentemente ricoverati in ospedale, se fattibile¹³. La decisione di ricoverare un paziente COVID-19 dipende anche dall'impossibilità di fornire un'adeguata assistenza domiciliare a causa delle condizioni socio-familiari di base.

Quale trattamento antivirale potrebbe essere utile a casa per i pazienti con COVID-19 da lieve a moderato?

La somministrazione di terapia antivirale non è raccomandata a domicilio³. Data l'evidenza di inefficacia lopinavir/ritonavir non è raccomandato per il trattamento di pazienti con COVID-19¹⁴.

L'unico antivirale per il quale esistono alcune prove di efficacia contro COVID-19 è Remdesivir, un inibitore della RNA polimerasi virale RNA dipendente con attività inibitoria in vitro contro SARS-CoV-1 e sindrome respiratoria mediorientale causata da MERS-CoV. Remdesivir è indicato per i pazienti COVID-19 con polmonite che ricevono ossigeno, esclusi i pazienti che necessitano di ossigeno ad alto flusso o ventilazione meccanica non invasiva o ventilazione meccanica o ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO)¹⁵. Remdesivir non è quindi adatto per l'assistenza domiciliare e deve essere riservato ai pazienti ospedalizzati con coin-

volgimento polmonare nella fase iniziale della malattia.

È utile somministrare idrossiclorochina o cloroquina per il trattamento domiciliare dei pazienti COVID-19?

L'idrossiclorochina, è un farmaco antinfiammatorio utilizzato contro i disordini reumatologici; la cloroquina è un farmaco anti-malarico usato per prevenire e curare la malaria nelle aree in cui la malaria rimane sensibile alla cloroquina.

Alcuni autori hanno suggerito l'uso di idrossiclorochina o cloroquina per la prevenzione o il trattamento domiciliare precoce dei pazienti COVID-19¹⁶. Tuttavia, in una recente revisione sistematica e meta-analisi di studi randomizzati controllati, non è stata trovata alcuna prova dell'efficacia dell'idrossiclorochina o della cloroquina¹⁷. Al contrario, sono stati descritti eventi avversi successivi alla sua somministrazione, incluso il prolungamento dell'onda QT e la degenerazione maculare¹⁸. Pertanto, attualmente non ci sono indicazioni sul trattamento con idrossiclorochina o cloroquina per i pazienti COVID-19.

La profilassi antitrombotica è giustificata per i pazienti COVID-19 a casa?

Nell'aprile 2020, l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha incluso l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) tra i farmaci disponibili per il trattamento del paziente COVID-19¹⁹. COVID-19 è una malattia particolarmente debilitante, anche per i pazienti con sintomi lievi, pertanto, i pazienti sono spesso costretti a letto per diverse settimane, con un rischio maggiore di eventi tromboembolici. L'eparina può proteggere l'endotelio, probabilmente riducendo il livello dei biomarcatori infiammatori, e può prevenire la disfunzione polmonare micro- e macrocircolatoria e possibilmente limitare il danno d'organo²⁰⁻²². Pertanto, i pazienti COVID-19 costretti a letto con sintomi respiratori acuti potrebbero essere trattati con EBPM a casa per prevenire il tromboembolismo polmonare. Si raccomanda una singola iniezione sottocutanea giornaliera di enoxaparina alla dose profilattica 40 mg/die (4000 UI, 20 mg/die in presenza di insufficienza renale grave ≤ 15-30 ml/min/1,73 m²

o peso corporeo < 45 kg) fino a quando il paziente non recupera la mobilità. Dosi maggiori sono da considerare allorché si sospetti un microembolismo polmonare e si è in attesa di ricovero ospedaliero: 80 mg/die (8000 UI) in pazienti con funzione renale normale e peso corporeo normale (45-100 kg) o malattia renale cronica da lieve a moderata (> 30 ml/min/1,73 m²); 100 mg/die (10.000 UI) in pazienti con peso corporeo elevato (> 100 kg); 40 mg/die (4000 UI) in pazienti con malattia renale da moderata a grave) o basso peso corporeo (< 45 kg)^{23,24}.

Quando è utile somministrare gli steroidi a casa per i pazienti COVID-19?

Poiché le forme più gravi di COVID-19 sono il risultato della reazione eccessiva del sistema immunitario al virus stesso, inclusa la tempesta di citochine e l'insufficienza multiorgano, l'uso di farmaci in grado di spegnere l'infiammazione può produrre importanti benefici in termini di controllo della malattia. Il desametasone, un ben noto corticosteroide, ha dimostrato una riduzione dei decessi per COVID-19 di un terzo nei pazienti con ventilatore e di un quinto in quelli con ossigeno²⁵.

Tuttavia, i pazienti che si trovano in una fase iniziale dell'infezione possono essere svantaggiati dalla somministrazione di steroidi che potenzialmente causano un ritardo nella clearance del virus e inibiscono la proliferazione dei linfociti²⁶. L'uso di corticosteroidi dovrebbe essere limitato solo ai pazienti con importanti disfunzioni polmonari che richiedono assistenza respiratoria spesso combinata con altri rimedi²⁷.

L'OMS raccomanda l'uso di steroidi nel COVID-19 solo per malattia severa ed è contraria al suo utilizzo su pazienti COVID-19 non gravi²⁸. La maggior parte dei pazienti COVID-19 a casa non è grave, quindi l'uso di steroidi a domicilio è limitato.

Quando è indicato somministrare antibiotici ai pazienti COVID-19 a casa?

Dall'inizio dell'epidemia di COVID-19, per il trattamento precoce di questa infezione sono stati proposti antibiotici con proprietà immunomodulatorie come l'azitromicina. Tuttavia, la terapia antibiotica per il trattamento di

un'infezione virale è inefficace e non raccomandata. Le evidenze della letteratura scientifica non supportano l'uso dell'azitromicina nel trattamento del COVID-19^{29,30}.

In una recente meta-analisi pubblicata, la coinfezione batterica è stata identificata solo nel 3,5% dei pazienti COVID-19 che necessitavano di ricovero ospedaliero; pertanto, la maggior parte dei pazienti COVID-19 a casa non richiede un trattamento antibatterico empirico³¹. Nei pazienti COVID-19, l'uso diffuso di antibiotici deve essere scoraggiato, poiché in assenza di beneficio comporta un'elevata insorgenza di resistenze batteriche e sviluppo secondario di germi resistenti che avranno un impatto sul carico di malattia e decessi sia durante la pandemia COVID-19 che dopo³². In conclusione, gli antibiotici non dovrebbero essere prescritti a casa a meno che non vi sia un forte sospetto clinico di una superinfezione batterica durante il corso di COVID-19, come evidenziato da una ricomparsa di febbre dopo un periodo di defervescenza e/o evidenza radiologica di polmonite di nuova insorgenza e/ o evidenza microbiologica di infezione batterica. La maggior parte di questi episodi si verifica durante lunghi soggiorni in ospedale, soprattutto in terapia intensiva e durante la ventilazione meccanica³³. Solo in presenza di forte sospetto di superinfezione batterica, i pazienti gestiti a casa dovrebbero ricevere antibiotici secondo le linee guida per il trattamento della polmonite acquisita in comunità³⁴.

Integratori alimentari: sono efficaci per prevenire o curare COVID-19?

Alcuni integratori alimentari sono stati proposti come potenzialmente utili contro SARS-CoV-2, ma pochi sono stati clinicamente studiati. La lattoferrina è una glicoproteina legante il ferro della famiglia della transferrina che si trova nella maggior parte dei fluidi corporei con proprietà antinfiammatorie e immunomodulatorie³⁵. Vari studi ne hanno proposto l'uso in profilassi o come terapia del COVID-19³⁶. Tuttavia, finora non sono disponibili evidenze da studi clinici sulla sua efficacia nella prevenzione e/o nel trattamento del COVID-19.

Studi osservazionali riportano associazioni indipendenti tra basse concentrazioni sie-

riche di 25-idrossivitamina D (il principale metabolita circolante della vitamina D) e suscettibilità alle infezioni acute del tratto respiratorio³⁷. In una recente revisione sistematica e meta-analisi di studi randomizzati controllati, l'integrazione di vitamina D ha ridotto il rischio di infezione acuta delle vie respiratorie³⁸. In uno studio prospettico osservazionale, la carenza di vitamina D è stata riscontrata essere più frequente nelle forme severe di COVID-19 tali da richiedere il ricovero in terapia intensiva³⁹. Pertanto, alcuni autori hanno suggerito l'uso della vitamina D con l'obiettivo di prevenire o trattare il COVID-19 ma sono necessari ulteriori studi, inclusi studi randomizzati controllati, per valutare l'efficacia della supplementazione di vitamina D sul decorso clinico di COVID-19⁴⁰.

Prospettive

Nel prossimo futuro, è probabile che nuovi farmaci, inclusi gli anticorpi monoclonali, saranno disponibili per contrastare anche a casa il progredire della malattia da COVID-19 al fine di ridurre le complicanze e di conseguenza la necessità di ospedalizzazione^{41,42}.

Ringraziamenti

Si ringraziano Alessandro Battaglia, Andrea Scalisi e Ettore Marconi per il pregevole contributo sulla ricerca bibliografica.

Bibliografia

- 1 World Health Organization. Available: <https://covid19.who.int/>
- 2 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
- 3 Ministero della Salute. Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2. - 30/11/2020. www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=77455&parte=1%20&serie=null
- 4 Indicazioni per la prevenzione e il controllo delle infezioni da SARS-CoV-2 negli hospice e nelle cure palliative domiciliari - Rapporto ISS COVID-19 n. 62/2020. www.iss.it/documents/20126/0/Rapporti+ISS+COVID-19+62_2020.pdf/22d97348-9521-6262-518a-992e32274888?t=1608027987746
- 5 WHO. www.who.int/publications/item/home-

- care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts
- 6 Bruce E, Barlow-Pay F, Short R, et al. Prior Routine Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and important outcomes in hospitalised patients with COVID-19. *J Clin Med* 2020;9:2586.
 - 7 Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, et al. Aspirin use is associated with decreased mechanical ventilation, Intensive Care Unit Admission, and In-Hospital Mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Anesth Analg* 2021;132:930-41.
 - 8 Perico N, Suter F, Remuzzi G. A recurrent question from a primary care physician: how should I treat my COVID-19 patients at home? *Clin Med Invest* 2020;5:1-8.
 - 9 Jouffroy R, Jost D, Prunet B. Prehospital pulse oximetry: a red flag for early detection of silent hypoxemia in COVID-19 patients. *Critical Care* 2020;24:313.
 - 10 Shah S, Majmudar K, Stein A, et al. Novel use of home pulse oximetry monitoring in COVID-19 patients discharged from the Emergency Department Identifies need for hospitalization. *Acad Emerg Med* 2020;27:681-92.
 - 11 Luks AM, Swenson ER. Pulse oximetry for monitoring patients with COVID-19 at home. Potential pitfalls and practical guidance. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:1040-6.
 - 12 Park SB, Khattar D. Tachypnea. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541062
 - 13 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in collaboration with NHS England and NHS Improvement. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines. *BMJ* 2020;369:m1461.
 - 14 WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - Interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021;384:497-511.
 - 15 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-26.
 - 16 Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005;2:69.
 - 17 Kashour Z, Riaz M, Garbati MA, et al. Efficacy of chloroquine or hydroxychloroquine in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:30-42.
 - 18 RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:2030-40.
 - 19 www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmac-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19
 - 20 Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094-9.
 - 21 Shi C, Wang C, Wang H, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Clin Transl Sci* 2020;13:1087-95.
 - 22 Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, et al. Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: a systematic review. *Adv Pharmacol Sci* 2015;2015:507151.
 - 23 Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1020-2.
 - 24 Mattioli M, Benfaremo D, Mancini M, et al. Safety of intermediate dose of low molecular weight heparin in COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis* 2020;13:1-7.
 - 25 Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;6:1330-41.
 - 26 Solinas C, Perra L, Aiello M, et al. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020;54:8-23.
 - 27 Yang, C, Liu, J, Zhou, Y. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;10:1-10.
 - 28 Keyt H. WHO recommends corticosteroids for patients with severe or critical COVID-19. *Ann Intern Med* 2021;174:JC2.
 - 29 Gyselincik I, Janssens W, Verhamme P, et al. Rationale for azithromycin in COVID-19: an overview of existing evidence. *BMJ Open Respir Res* 2021;8:e000806.
 - 30 RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:605-12.
 - 31 Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1622-9.
 - 32 WHO. Clinical management of COVID-19: interim guidance - 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>
 - 33 Cataldo MA, Tetaj N, Selleri M, et al. Incidence of bacterial and fungal bloodstream infections in COVID-19 patients in intensive care: an alarming "collateral effect". *J Glob Antimicrob Resist* 2020;23:290-1.
 - 34 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;200:45-67.
 - 35 Levay PF, Viljoen M. Lactoferrin: a general review. *Haematologica* 1995;80:252-67.
 - 36 Chang R, Ng TB, Sun WZ. Lactoferrin as potential preventative and adjunct treatment for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:106118.
 - 37 Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134:1129-40.
 - 38 Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356.
 - 39 Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, et al. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep* 2020;10:20191.
 - 40 The Lancet Diabetes Endocrinology. Vitamin D and COVID-19: why the controversy? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:2.
 - 41 Mahase E. COVID-19: FDA authorises neutralising antibody bamlanivimab for non-admitted patients *BMJ* 2020;371:m4362.
 - 42 Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. Trial Investigators. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:238-51.

Come usare il saturimetro

a cura di Mariagiovanna Amoroso¹, Chiara Villani², Gaetano D'Ambrosio¹

¹ SIMG BAT, ² SIMG Taranto

Cosa misura esattamente un saturimetro?

L'utilizzo del saturimetro (si può chiamare anche pulsossimetro) è un modo semplice e veloce per determinare in quale misura l'ossigeno, assorbito dai polmoni e immagazzinato nei globuli rossi per mezzo dell'emoglobina, raggiunge con il sangue tutti le parti del corpo. **Questo strumento, pertanto, ci può aiutare a determinare se il cuore e i polmoni funzionano correttamente.**

In particolare, il saturimetro emette un raggio di luce che, attraversando lo spessore del dito, è in grado di determinare se i serbatoi di emoglobina nei globuli rossi sono carichi di ossigeno al massimo (saturazione = 100%) o solo parzialmente.



Perché si valuta la saturazione nel COVID?

Nei pazienti con COVID-19, la determinazione della saturazione emoglobinica è particolarmente utile perché può aiutarci a cogliere i primi segnali di un coinvolgimento dei polmoni e, quindi, di aggravamento della malattia.

Bisogna però tenere presente che un difetto di saturazione non è il solo segnale di una sofferenza dei polmoni per cui bisogna anche fare attenzione ad altri elementi quali:

- l'aumento della frequenza cardiaca (questo dato è fornito anche dal saturimetro);
- l'aumento della frequenza respiratoria (il numero di atti respiratori in un minuto);
- la sensazione di oppressione al petto, mancanza di respiro o respiro affannoso;
- l'incapacità o la difficoltà a svolgere un'attività che prima si riusciva a svolgere senza avere l'affanno.

La comparsa di questi segnali, oltre a una eventuale riduzione persistente della saturazione di ossigeno, devono essere tempestivamente segnalati al medico.

Come fare una buona misura?

1. Effettuare la misura in **posizione seduta e rilassata**, le misure effettuate mentre si è sdraiati a letto potrebbero essere falsate perché in questa posizione si respira meno bene.
2. **Tenere la mano ben ferma** evitando, se possibile, movimenti e tremori che potrebbero falsare i risultati. A questo scopo può essere utile poggiare la mano sul torace a livello del cuore.

How to cite this article: Amoroso M, Villani C, D'Ambrosio G, a cura di. Come usare il saturimetro. Rivista SIMG 2021;28(1):9-10.

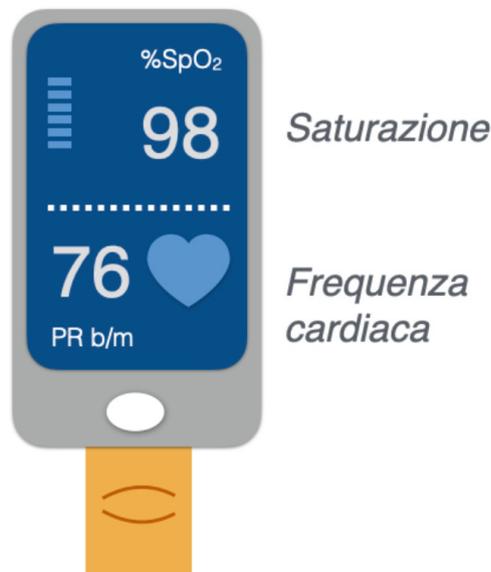
© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



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>

3. **Rimuovere lo smalto dalle unghie** perché potrebbe interferire con il corretto funzionamento dell'apparecchio. Se questo non è possibile si può provare ad applicare l'apparecchio lateralmente, ruotandolo di 90 gradi, in modo che la luce attraversi il dito senza passare dall'unghia. Anche i tatuaggi sulle dita o la tintura all'henné possono influenzare la lettura: in questo caso bisogna utilizzare un altro dito, anche di un piede.
4. **Evitare di fare la misura se le dita sono fredde** perché anche in questo caso i valori potrebbero essere falsati. Meglio strofinare le mani per riscaldarle prima di effettuare la misura.
5. **Evitare di fumare** (anche per altri motivi!) perché il fumo determina l'accumulo nel sangue di una sostanza tossica, il monossido di carbonio, che può ingannare il saturimetro determinando misure migliori di quelle reali.
6. **Accendere lo strumento** pigiando sull'apposito pulsante.
7. Verificare che le batterie siano cariche perché altrimenti si potrebbero ottenere misure non accurate.
8. **Posizionare correttamente l'apparecchio** su un dito della mano assicurandosi che sia ben aderente ma anche che non stringa troppo (in genere il secondo o il terzo dito della mano vanno bene) ed evitando che la luce ambientale penetri all'interno influenzando i sensori.
9. Attendere che sul display compaiano i due valori (saturazione e frequenza cardiaca) e **aspettare almeno 10 secondi che le misure si stabilizzino**.
10. Fare attenzione a non confondere i due valori: **la saturazione è indicata come percentuale (in genere con la sigla %SpO₂), la frequenza cardiaca come battiti al minuto (b/m)**.
11. Esistono alcune applicazioni per smartphone che utilizzano la fotocamera e il flash del telefono per determinare la saturazione di ossigeno. È preferibile non utilizzarle perché non sempre validate in ambito clinico. Meglio utilizzare un buon saturimetro acquistato in farmacia o in un negozio di articoli sanitari.



Come interpretare i risultati?

La **frequenza cardiaca** è considerata normale se compresa tra **60 e 100** battiti al minuto. Tende ad aumentare quando aumenta la temperatura corporea a causa della febbre.

La **saturazione** è considerata normale tra il **95 e il 100%**. Valori al di sotto del 95% sono considerati bassi. Bisogna tuttavia tenere presente che la valutazione della saturazione è influenzata anche da altri fattori quali eventuali patologie polmonari croniche e, pertanto, deve essere sempre condivisa con il medico.

In generale è bene registrare e far pervenire periodicamente al medico tutti i dati rilevati (temperatura, saturazione, frequenza cardiaca, pressione arteriosa) insieme al diario dei sintomi.

La Medicina Generale post-COVID, opzioni per la riorganizzazione dell'assistenza primaria: la telemedicina

Diego Gentileschi, Alessandro Rossi

SIMG

La pandemia da SARS-Cov-2 ha messo a nudo le numerose falle del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), non ultima, quella dell'assistenza territoriale.

Di pari passo con le trasformazioni epidemiologiche, sociali e culturali, la medicina generale dai tempi delle condotte mediche e del mutualismo ha sicuramente avuto un notevole sviluppo, sia strutturale sia di piena coscienza del suo ruolo all'interno del SSN. Tuttavia, pur lavorando spesso in varie forme associative, la disponibilità così ampia di competenze mediche, infermieristiche e burocratiche viene spesso assicurata dal singolo medico¹. Non si è ancora appalesata così la figura del medico di medicina generale (MMG) come manager clinico delle cure primarie.

Abbiamo individuato alcune delle principali criticità che la medicina generale ha dovuto affrontare durante la pandemia e indicato possibili soluzioni².

1. Setting delle cure primarie non omogeneo né in tutte le aree del paese, né all'interno delle stesse regioni e ASL: risposte diversificate

All'interno della normativa nazionale che

regola la Medicina Generale, possiamo riscontrare:

- forme associative (associazione semplice, medicina in rete, medicina di gruppo);
- forme aggregative funzionali (quali le AFT, Aggregazioni Funzionali Territoriali);
- forme aggregative strutturali (UCCP/casa della salute).

Tutto ciò diretto e organizzato da 21 diversi sistemi sanitari regionali. Da qui si evidenzia la necessità di riorganizzare l'assistenza primaria, sia sulla base delle competenze che da un punto di vista meramente strutturale, in modo omogeneo e sistematico.

2. Eccessiva burocrazia

Il profondo disagio per gli eccessivi carichi burocratici verso i quali i MMG erano già sottoposti prima della pandemia ha influito e non poco, sull'attività lavorativa quotidiana, sottraendo tempo e risorse all'attività di diagnosi e terapia, con il risultato di squalificare le prestazioni del medico e di minarne la fiducia da parte del cittadino. Se è pur vero che molto è stato fatto, nella fattispecie per ciò che riguarda la dematerializzazione di alcune classi di farmaci e la recente possibilità di comprendere anche quelli in

fascia C, appare evidente che il percorso tracciato è solo all'inizio:

- considerare la possibile prescrizione del farmaco per via telematica non solo via mail o telefono, ma anche attraverso la tessera sanitaria, meno conteziosi/maggiore libertà del cittadino su tutto il territorio nazionale;
- eliminazione dei Piani AIFA per farmaci i quali brevetti siano scaduti o in scadenza (seguire la strada intrapresa per i DOAC): vera presa in carico delle cronicità;
- riduzione delle certificazioni improprie e revisione del sistema dell'inabilità temporanea al lavoro: ad es. auto-certificazioni del paziente per assenze brevi;
- sviluppo e potenziamento del Fascicolo Sanitario Elettronico.

3. Insufficiente integrazione tra ospedale e territorio

L'epidemia da SARS-CoV-2 ha messo alla corda il rapporto fra Ospedale e Territorio. Il concetto che va recuperato è quello di una reale continuità assistenziale che di fatto deve superare la dicotomia fra ospedale e territorio. Urge ragionare sulla possibilità di istituire un dipartimento di medicina

Conflitto di interessi

Diego Gentileschi e Alessandro Rossi dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Gentileschi D, Rossi A. La Medicina Generale post-COVID, opzioni per la riorganizzazione dell'assistenza primaria: la telemedicina. Rivista SIMG 2021;28(1):11-14.

© 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>

generale che sappia interfacciarsi con i corrispettivi ospedalieri, con una *governance* clinica e procedurale, pur non intaccando la figura di libero professionista del MMG, che resta comunque cardine per fornire cure personalizzate a seconda dei bisogni dei pazienti. Inoltre, è alquanto auspicabile la condivisione di database comuni.

4. Mancanza di personale di studio amministrativo/infermieristico

Nel rapporto Oasi 2019 passando all'analisi delle relazioni tra i MMG e i loro collaboratori, più della metà dei medici del campione afferma di avvalersi del collaboratore di studio medico (68%), contrattualizzato per il 56% dei casi dai singoli MMG, per il 31% dalla società di servizi e per il 13% da altri attori. A differenza del collaboratore di studio, il personale infermieristico sembra essere meno diffuso tra i medici del campione. Nel 71% dei casi viene infatti dichiarato di non avere personale infermieristico³. Alla luce di una pandemia che ha visto i carichi burocratici e gli impegni telematici, primo fra tutti la ripetizione delle prescrizioni, ingigantirsi si è palesata ancor di più la cronica mancanza di personale di studio, amministrativo e non, in numero adeguato alle esigenze, comportando minor tempo da poter dedicare alla gestione di tracciamento e di presa in carico dei pazienti COVID, oltre che alla normale amministrazione nella gestione delle cronicità. Urge la revisione del numero e delle figure professionali che debbano ruotare intorno al MMG e la definizione di forme organizzative (Microteam) che possano rispondere a 360° alle esigenze burocratiche e infermieristiche, lasciando così il medico quasi o esclusivamente al suo lavoro di clinico.

5. Mancanza di strumenti diagnostici di 1° livello

Spirometria, elettro-cardiografia ed ecografia: la diagnostica di 1° livello dovrà invadere, anche grazie ai fondi destinati dalla manovra economica di fine 2019 e a quelli che ne saranno eventualmente previsti per riorganizzare e potenziare il territorio con il

Recovery fund. Tutto ciò ovviamente associato ad azioni di aggiornamento continuo specificatamente dedicato sin dall'inizio del luogo di formazione del MMG⁴. Infine, si rende inevitabile ricercare modalità di monitoraggio del lavoro del MMG: non più solo quota capitaria.

Accanto a queste 5 criticità individuate, la pandemia ha fatto emergere sicuramente anche altro. È un sussurro, perché a dirlo bene e a chiara voce fa male: come sarebbero andate le cose nel nostro Paese se la **telemedicina** fosse stata già una realtà pienamente operativa? E, applicata in tempi normali, non in emergenza, quanto potrebbe far risparmiare al SSN?⁵ La strage dei camici bianchi nella prima fase della pandemia, che conta sì, in questo ambito il triste primato dei MMG con più della metà dei decessi, avrebbe contato le stesse perdite?

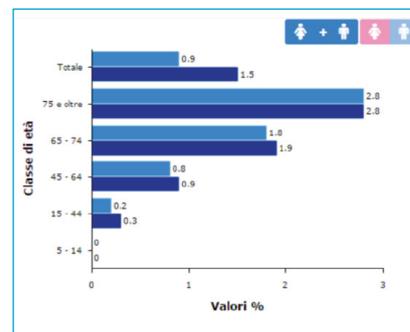
Tele-visite in Medicina Generale

Nella nostra limitata, ma significativa esperienza ambulatoriale, ci siamo posti nella condizione di provare a immaginare l'utilizzo di tele-visite nel *setting* della medicina generale con l'obiettivo di monitorare i pazienti ad alto rischio di scompenso clinico durante la pandemia, riducendo le visite domiciliari e gli spostamenti non necessari. Abbiamo utilizzato il *Charlson Comorbidity Index* a 23 item, aggiustato per età, per individuare, tramite il software gestionale Mille GPG, pazienti con pluri-comorbidità, prendendo come riferimento un valore ≥ 5 , come indice di alto impegno clinico e alto rischio di primo ricovero non programmato⁶ (Fig. 1).

In questo gruppo di pazienti con *Charleston Index* ≥ 5 abbiamo ulteriormente individuato coloro che oltre ad avere comorbidità, presentavano anche caratteristiche di fragilità, prendendo come riferimento la classificazione di FRIED.

Infine, abbiamo selezionato i pazienti che sulla carta, in base al rapporto di fiducia e conoscenza con il proprio MMG, potevano essere affidabili e disponibili a una iniziativa del genere, privilegiando la presenza di chi era già in possesso di strumenti informatici di primo livello ed era assistito da un

FIGURA 1.
Charlson Index.



care-giver. Abbiamo al momento iniziato un primo approccio con 8 pazienti e realizzato otto tele-visite, previo appuntamento in orario ambulatoriale, richiedendo per ciascuna il consenso informato per la registrazione audio-video.

a. Strutturare una tele-visita

Per strutturare la tele-visita non siamo ricorsi all'utilizzo di modelli preesistenti o linee guida procedurali, ma abbiamo configurato una scaletta di nostra attuazione, cercando nei limiti del possibile di effettuare una visita medica, con anamnesi ed esame obiettivo, privilegiando l'ascolto del paziente e delle sue problematiche, senza tralasciare neanche la valutazione dell'ambiente che lo circonda (Fig. 2).

b. Caratteristiche base della tele-visita:

Strumenti telematici utilizzati (whatsapp), gestione della tele-visita (autonoma, con familiare o *care-giver*), compliance del *care-giver* (ottima-buona-scarso), durata della tele-visita (max 20 min);

c. Iter da seguire per l'esame clinico del paziente in tele-visita:

Valutazione di: età, APR e APP, condizioni generali, stato nutrizionale, alimentazione, decubito, facies, cute e mucose, presenza di edemi, valutazione urine, presenza di lesioni da decubito e loro valutazione, tosse, parametri: T°, FC, SpO2, PA.

Come indicatori principali per valutare l'efficacia di un'iniziativa di questo genere, abbiamo individuato:

- la capacità di modificare la terapia e la strategia assistenziale dopo aver effettuato la tele-visita;

- la necessità di dover effettuare un secondo accesso, fisico, al domicilio del paziente per non essere riusciti a risolvere il problema tramite la tele-visita.

In 4 pazienti su 8, siamo così riusciti a prescrivere o una nuova terapia o un adeguamento delle terapie già in corso sia per patologie croniche che acute in monitoraggio, pur mancando il "contatto fisico" e l'obiettività ⁷ (Fig. 3). Nel primo paziente, valutando lo stato di idratazione di cute e mucose, la presenza di edemi declivi e la sintomatologia respiratoria, abbiamo adeguato idratazione, interrotto terapia antibiotica per CAP (*Community Acquired Pneumonia* - polmonite acquisita in comunità) e ridotto terapia steroidea; nel secondo paziente, tramite video, abbiamo valutato il grado di una lesione da pressione e impostato terapia locale; nel terzo paziente si è proceduto a impostare terapia antibiotica per una sospetta erisipela; nel quarto paziente, affetto da scompenso cardiaco

cronico, abbiamo adeguato terapia diuretica per presenza di edema peri-malleolare, rialzo pressorio, dispnea da sforzo.

In 7 pazienti su 8, non è stato necessario effettuare la visita domiciliare per approfondimenti. L'unico caso è stato quello di una paziente dove la difficoltà del familiare nell'aiutarci a indagare una sospetta TVP, ci ha obbligato a un secondo intervento a domicilio (Fig. 4).

In ultimo abbiamo somministrato un questionario di 3 domande sia al paziente che ai *care-giver*/famigliari per constatare l'apprezzamento a questo tipo di iniziativa (Fig. 7), la presenza o meno di difficoltà ad aver affrontato una tele-visita (Fig. 5) e la presenza di eventuali problemi di connessione (Fig. 6).

radicata sul territorio, sia per la mancanza spesso di una visione lungimirante verso le tecnologie del futuro e per la carenza di

FIGURA 2.
Televisita.

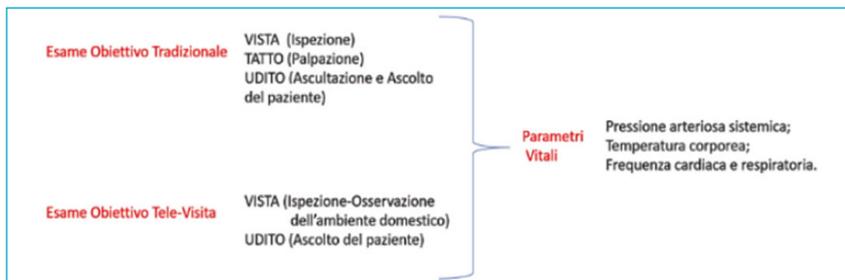


FIGURA 3.
Outcome 1°: change therapy.

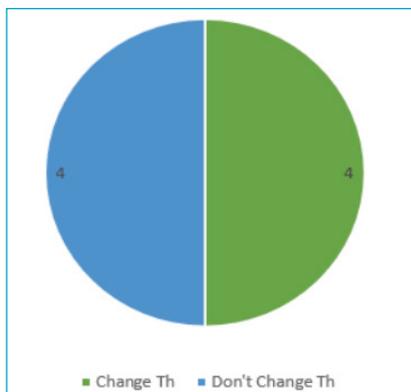


FIGURA 4.
Outcome 2°: home therapy.

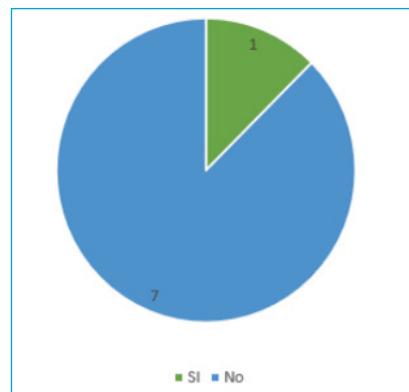


FIGURA 5.
Questionario, quesito 1.

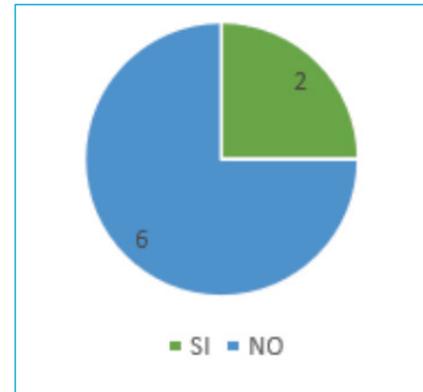


FIGURA 6.
Questionario, quesito 2.

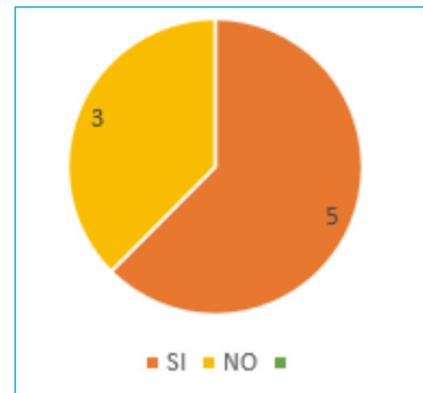


FIGURA 7.
Questionario, quesito 3.



risorse economiche, si è trovata durante l'ondata pandemica quasi totalmente priva di strumenti di telemedicina tali da poter consentire un proseguimento più agile ed efficace di continuità di cure e monitoraggio clinico a distanza in totale sicurezza.

Nella nostra piccola esperienza, abbiamo mostrato che tutto ciò, se pur con strumenti e mezzi limitati è applicabile nella vita lavorativa di tutti i giorni e può rappresentare una valida alternativa e opportunità per il monitoraggio dei pazienti con multi-comorbidità e fragilità.

Tuttavia, non possiamo esimerci di sottolineare quelle che sono, almeno momentaneamente, le criticità da affrontare nel prossimo futuro per far diventare la telemedicina, da strumento di utilizzo in emergenza a strumento quotidiano da inserire nell'armamentario della medicina generale:

1. disomogeneità delle reti di telecomunicazioni su tutto il territorio nazionale. Da un lato i cronici ritardi nel settore dell'ICT (*Information and Communication Technologies*) del sistema Italia, dall'altra una conformazione geografica e di densità abitativa che sicuramente non aiutano la diffusione omogenea e capillare delle reti di telecomunicazioni, richiedono investimenti consistenti per far sì che attività del genere siano attuabili con elevati standard di qualità;
2. opportunità di valutare delle piattaforme dedicate a questo tipo di iniziativa. Nella nostra esperienza abbiamo utilizzata

una delle applicazioni più diffuse per effettuare video-chiamate su dispositivo mobile. Tuttavia, nella prospettiva di effettuare in modo periodico e continuativo delle tele-visite, si auspica la creazione di piattaforme dedicate;

3. investimenti su strumenti di tele-monitoraggio domiciliare da inserire nella strumentazione diagnostica delle cure primarie;
4. attenta riflessione sugli aspetti etici dell'innovazione: la telemedicina oggi occupa un posto importante nelle dinamiche della salute collettiva e progressivamente cresce nel comune sentire come strumento clinico-assistenziale efficace, segno di un'evoluzione storica e filosofica dei tempi e delle culture. Ma ciò pone problemi non solo etici in relazione al mutato o integrato passaggio dal rapporto diretto a quello virtuale: dal valore del contatto professionale alla trasformazione del rapporto fra medico e paziente⁸;
5. inserire e creare delle linee guida con degli standard procedurali di buona pratica clinica da applicare nel *setting* delle cure primarie relative al concetto di *connected-care*;
6. attività di *counselling*, per istruire e avvicinare anche i pazienti più scettici a iniziative di tele-medicina.

Bibliografia

- 1 Ricciardi W. Il dovere di "salvare" il SSN.

Analisi, proposte, speranze. L'Arco di Giano, N. 89/2016.

- 2 Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. Il Medico di Medicina Generale e la pandemia di COVID-19: alcuni aspetti di etica e di organizzazione. Versione del 25 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 35/2020).
- 3 Rapporto OASI 2019.
- 4 www.quotidianosanita.it. Diagnostica di primo livello per la medicina generale: i pro ed i contro. www.quotidianosanita.it/lettere-al-direttore/articolo.php?articolo_id=79162
- 5 Policy and Procurement in Health Care. Telemedicina: in Italia non è mai partita davvero. E oggi il COVID-19 svela la debolezza del nostro paese. www.pphc.it/telemedicina-in-italia-non-e-mai-partita-davvero-e-oggi-il-covid-19-svela-la-debolezza-del-nostro-paese
- 6 Battaglia A, Lepore V, Robusto F, et al. Charlson Comorbidity Index in Medicina Generale e integrazione tra data base amministrativi e clinici. XXIV Seminario Nazionale di Farmacoepidemiologia Roma, 15 dicembre 2015 (www.epicentro.iss.it/farmaci/pdf/FEP2015/Battaglia.pdf).
- 7 Spriano P. Telemedicina vs esame fisico nella pratica clinica: pro e contro. MSD Salute. www.msdsalute.it/approfondimenti/editoriali/telemedicina-vs-esame-fisico-nella-pratica-clinica-pro-e-contro-2
- 8 Muzzetto P. Medico e telemedicina in COVID-19 e post COVID-19. In: Petrini C, D'Aprile C, Floridia G, et al., eds. Tutela della salute individuale e collettiva: temi etico-giuridici e opportunità per la sanità pubblica dopo COVID-19. Roma: Istituto Superiore di Sanità 2020 (Rapporti ISTISAN 20/30).

I primi dispositivi di protezione individuale: il becco del Dr. Schnabel

Aurelio Sessa

SIMG Varese

La figura dell'abbigliamento del Dr. Schnabel è una incisione su rame del 1656 di Paul Furst presente nelle collezioni di stampe e disegni del *British Museum* di Londra (*Der Doctor Schnabel von Rom*).

Si racconta che la peste del 1630 causò oltre un milione di morti in Italia e si fa risalire a un medico della corte di Luigi XIII, Charles De Lorme, l'ideazione del completo di protezione e la tipica maschera a becco.

Il completo era composto da una lunga tonaca nera lunga fino alle caviglie, calzoni, stivali, guanti e cappello a tesa larga tutti cerati e resistenti all'acqua oltre a un bastone con una minacciosa clessidra alata.

La funzione della maschera con becco era di proteggere il medico dall'aria putrida che, secondo la *teoria miasmatica*, era ritenuta la causa della malattia. La forma a becco ricurvo e la sua lunghezza, erano finalizzate a dare all'aria il tempo sufficiente per essere filtrata da paglia, erbe ed essenze aromatiche prima di arrivare all'albero respiratorio del medico. Queste sostanze aromatiche erano bacche di ginepro, foglie di menta, chiodi di garofano e mirra il tutto frammisto alla paglia.

Erano prevalentemente giovani medici che ricevevano un contratto dagli amministratori delle città (contratti presenti tuttora negli archivi storici di molte città europee) e la finalità era di trattare i pazienti ma anche non trattare i pazienti in fin di vita e farli portare nei lazzaretti al fine di limitare ulteriormente il contagio.

Il trattamento dei pazienti era *empirico* e consisteva nell'effettuare salassi, drenare le ferite o posizionare sui bubboni le sanguisughe o rane per *riequilibrare gli umori*. Ma la funzione di questi medici era anche di sanità pubblica perché a loro veniva richiesto di rendicontare il numero dei contaminati e dei morti.

La figura del *medico della peste*, come quella rappresentata, era temuta non solo dagli adulti ma anche dai bambini come si osserva dalla loro fuga alla sua visione, sullo sfondo in basso a sinistra nell'incisione.



Questo è il primo esempio di dispositivo di protezione individuale nella storia. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità il controllo delle malattie trasmissibili si basa su quattro pilastri: la sorveglianza, la vaccinazione, i dispositivi di protezione e le terapie farmacologiche.

Qui siamo nel 1656 quando alle malattie si dava un nome ma non si conoscevano le cause. Ma c'era la convinzione che "qualcosa" entrasse attraverso le vie aeree come poi scatenante la malattia. La teoria miasmatica associava il puzzo che si levava dai malati di colera o di peste o nei lazzaretti dove si portavano a morire, a qualcosa di tremendamente predittore di morte.

Ecco che i medici di allora usavano questo primordiale dispositivo per difendersi. Ma i dispositivi di protezione individuale, pur evolvendosi fino alle mascherine attuali, rimangono ancora il presidio più importante.

Tratto liberamente da:

Commenti in Cornice di Efram L. Burk, *Der Doctor Schnabel von Rom*
Edizione 16 2020, SPELS Onlus

Conflitto di interessi

Aurelio Sessa dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Sessa A. I primi dispositivi di protezione individuale: il becco del Dr. Schnabel. Rivista SIMG 2021;28(1):15.

© 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>

Ecografia gastrointestinale: POCUS e campi di applicazione in Medicina Generale

Angela Serruto

Area Ecografica, SIMG Messina

Introduzione

I medici di medicina generale (MMG) frequentemente si rapportano con sintomi, reperti obiettivi o laboratoristici correlabili con patologie gastrointestinali (GI).

Il ruolo dell'ecografia nella loro diagnosi è riconosciuto e si affianca alla convenzionale diagnostica endoscopica e radiologica con il vantaggio di essere negli studi dei MMG la metodica di imaging in crescente diffusione, di pronto utilizzo, versatile, non invasiva, consentendo con immediatezza di dirimere un sospetto clinico, di fare una rapida diagnosi, di avviare un percorso diagnostico-terapeutico mirato nonché guidare procedure mediche, come la riduzione di un'ernia addominale incarcerata, manovra controindicata in presenza di danno ischemico dell'ansa intestinale.

Aria nemica degli ultrasuoni: certezza o preconcetto?

Nel sospetto di patologie gastrointestinali la metodica ecografica spesso non viene scelta come tecnica di *imaging*. Il preconcetto è che l'ecografia fornisca informazioni limitate poiché il fisiologico contenuto gassoso endoluminale rende gli ultrasuoni inadeguati all'esplorazione del tratto gastrointestinale.

In realtà, è proprio l'aria che ci conduce alla patologia.

Infatti, le patologie del tratto esofago-gastro-entero-colico si mettono in evidenza prevalentemente per il cosiddetto ispessimento parietale. L'aumento dello spessore della parete del viscere restringendo il lume, riduce anche il gas in esso contenuto mettendo così in luce la patologia.

Lo stesso dicasi se l'aria del lume è ridotta con incremento della quota liquida o solida che dilata e distende le pareti.

Inoltre, essendo l'aria normalmente confinata dentro il lume, la sua presenza in sede extraluminare è patologica. Ad esempio, spots iperecogeni gassosi nel contesto di un ispessimento focale della parete gastrica o duodenale ci guidano verso la diagnosi di ulcera peptica^{1,2}, la presenza di multipli foci iperecogeni gassosi nello spessore della parete entero-colica, la cosiddetta "pneumatosi intestinale"³, potrebbe essere segno di ischemia intestinale, ancora l'aria libera intraperitoneale⁴, creando prevalentemente strie iperecogene con artefatti da riverberazione in sede subdiaframmatica tra la superficie anteriore del fegato e la parete addominale, è indicativa di perforazione di un viscere cavo.

Modalità di studio del tratto gastrointestinale

L'esplorazione ultrasonografica del tratto gastrointestinale, mesenterico incluso, può essere:

- integrata a un esame ecografico addominale completo effettuato da un MMG esperto della metodica ecografica. In tal caso, l'esplorazione ultrasonografica del tratto gastrointestinale con riscontro di patologia potrebbe essere l'elemento chiave di un esame addominale che, se limitato agli organi parenchimali, risulterebbe negativo.
- una valutazione ecografica mirata, contestuale e a completamento della visita clinica, la cosiddetta **Point Of Care Ultrasound (POCUS)**⁵⁻⁷. Il MMG, dopo un'accurata valutazione clinico-anamnestica, formula un esame ecografico finalizzato a rispondere a specifici quesiti clinici con risposte dicotomiche SÌ/NO o PRESENTE/ASSENTE. La POCUS aggiunge, in tal modo, informazioni rilevanti per la gestione del paziente e non ricavabili con la semeiotica. Tali risposte possono essere conseguite da un MMG che ha acquisito alcune competenze ecografiche da applicare a determinati contesti clinici e che esulano da un esame completo, con un percorso formativo specifico e più breve del precedente.

In entrambe le modalità d'esame, per ottenere le massime informazioni dall'esplorazione ultrasonografica, è necessario possedere competenze ecografiche di anatomia, di patologia nonché di metodologia d'esame del tratto GI.

Conflitto di interessi

Angela Serruto dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Serruto A. Ecografia gastrointestinale: POCUS e campi di applicazione in Medicina Generale. Rivista SIMG 2021;28(1):16-19.

© 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>

POCUS per le patologie gastrointestinali: campi di applicazione in Medicina Generale

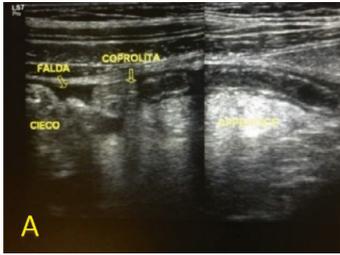
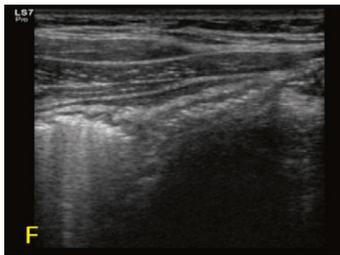
L'ecografia *Point of Care* (POC) può essere adoperata nel sospetto di diverse patologie gastrointestinali. È stilato un elenco illustrato dei principali quesiti clinici a cui l'ecografia gastrointestinale POC fornisce risposte nell'attività quotidiana della Medicina Generale (MG) (Tabb. I, II). È un elenco non completo, che non include alcune patologie di pertinenza prevalentemente pediatrica, né patologie a minor incidenza epidemiologica. LA POCUS è specialmente utile se il paziente è in grado di localizzare i sintomi, quale può essere un dolore in fossa iliaca destra o sinistra.

In particolare, la POCUS ha trovato forte validazione nel sospetto clinico di **appendicite acuta** ove l'esame clinico, nella sua diagnosi, ha una specificità limitata ed è particolarmente bassa nelle giovani donne e negli anziani. Revisioni sistemiche e metanalisi sull'uso della POCUS eseguite da medici dell'emergenza o da altri specialisti non radiologi hanno mostrato alta sensibilità (dall'83 al 96%) e specificità (dal 91 al 99%) della metodica, con una maggiore accuratezza nei bambini ^{8,9}. Se effettuata da ecografisti con expertise la sensibilità e la specificità dell'ecografia sono simili alla TAC e alla RM, limitando l'uso di tali metodiche ai casi con alto sospetto clinico e un esame ecografico non diagnostico ¹⁰ (per mancata visualizzazione dell'appendice o individualizzazione di altre patologie che entrino in diagnosi differenziale con essa).

Anche nel sospetto di **diverticolite acuta** e nell'individuare le complicanze (reperti ecografici di ascesso, versamento libero, aria libera intraperitoneale, tramite fistolosi) l'ecografia ha sensibilità, specificità e accuratezza superiori al 90% ed è equivalente alla TAC o alla RM ^{10,11}. Sebbene la TAC abbia un'accuratezza diagnostica lievemente superiore, maggiore specificità e capacità di identificare diagnosi alternative ¹². Pertanto, l'ecografia è riconosciuta da molte linee guida europee come metodica di prima istanza nella valutazione dei pazienti con sospetta diverticolite acuta,

TABELLA I.

Domande per POCUS per le patologie gastrointestinali in Medicina Generale.

La massa palpabile è di pertinenza del tratto gastrointestinale?	
C'è un'appendicite acuta?	C'è un'ernia addominale?
	
C'è una diverticolite acuta?	C'è una neoplasia gastrointestinale?
	
C'è una colite?	C'è una malattia infiammatoria cronica intestinale?
	
C'è un'occlusione intestinale?	C'è aria libera intraperitoneale?
	

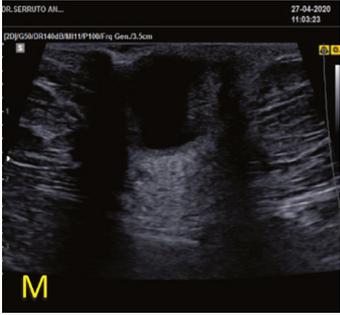
A. Appendicite acuta. **B.** Voluminosa ernia epigastrica a contenuto enterico. **C.** Diverticolite acuta del sigma-colon discendente (scansione trasversale). **D.** Neoplasia del colon trasverso. **E.** Colite del colon ascendente (scansione longitudinale). **F.** Malattia di Crohn dell'ultima ansa ileale. **G.** Ileo dinamico (ansa ileale dilatata con falda fluida tra le anse). **H.** Aria libera subdiaframmatica da perforazione viscerale.

seguita dalla TAC soltanto se l'esame ecografico è inconcludente ¹³⁻¹⁶. L'utilizzo della POCUS è particolarmente

utile se all'esame fisico è rilevata una **massa addominale** al fine di individuare se è di pertinenza del tratto GI e di rispon-

TABELLA II.

Domande per POCUS per le patologie gastrointestinali in Medicina Generale.

C'è costipazione?	
	
Guidare la riduzione di un'ernia addominale incarcerata <ul style="list-style-type: none"> • C'è necrosi? (controindicazione alla riduzione) • La riduzione è avvenuta con successo? 	
	

I. Costipazione con feci nel retto-sigma. L, M. Ernia ombelicale incarcerata a contenuto omentale (L) e riduzione sotto guida ecografica (M).

dere ai quesiti: “C'è un'ernia? ¹⁷ C'è una diverticolite? C'è una neoplasia?” in quanto alcune caratteristiche ecografiche ci permettono di differenziare con alta sensibilità e/o specificità **le neoplasie dalle patologie infiammatorie** ^{18,19}.

POCUS è utile per la valutazione dei pazienti con sintomi sospetti per **colite di varia eziologia** ²⁰. In pazienti con dolore addominale e/o diarrea è possibile differenziare la patologia infiammatoria dell'intestino dalla sindrome dall'intestino irritabile ²¹.

È accurata nel sospetto di **malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)** e nel rilevamento delle sue complicanze tra cui stenosi, fistole e ascessi ²¹⁻²³, nonché nel valutare l'attività (VPP 89%, VPN 86%) e l'estensione di malattia (VPP 85%, VPN 83%) ²⁴. È chiaro che la diagnosi di MICI è il risultato di reperti clinici, laboratoristici, endoscopici, istologici, ma l'utilizzo dell'e-

cografia POC è vantaggioso perché orienta la diagnosi, esclude altre eziologie e consente di adoperare al meglio l'esame endoscopico o le altre metodiche d'*imaging*.

Nell'**ostruzione intestinale** la POCUS ha alta sensibilità (dall'88 al 98%), con una specificità variabile dal 54 al 94% correlata al grado di formazione ²⁵⁻²⁸. Può identificare le anse dilatate distese da fluido, il sito e la causa dell'ostruzione nel punto di passaggio tra le anse dilatate a monte e le anse collabite a valle, la presenza/assenza della peristalsi per distinguere tra ileo paralitico e meccanico, nonché identifica segni di ischemia o necrosi dell'ansa intestinale ²⁹. Tuttavia, non è sempre possibile individuare la causa di ostruzione e occorre ricorrere alla TAC, ma un esame ecografico permette di inviare il paziente in Pronto Soccorso con un'orientata indicazione.

In caso di **perforazione** di un viscere addo-

minale, la POCUS ha una sensibilità nel rilevamento di pneumoperitoneo superiore alla radiografia addominale (86% rispetto al 76%) ³⁰. Nell'evidenziare l'aria libera intraperitoneale, l'ecografia ha un'accuratezza superiore all'esame radiografico diretto dell'addome in ortostasi e in decubito laterale sinistro che possono non rilevare le perforazioni dei visceri cavi dal 20 al 62% dei casi ³¹⁻³³. Nel setting della MG la POCUS può essere utile per valutare la **costipazione**, problema comune negli anziani, e orientare la terapia medica (clisteri vs lassativi) ³⁴.

LA POCUS è una valida guida per l'esecuzione della **manovra di riduzione di un'ernia addominale incarcerata**, per confermarne il successo o controindicarla in presenza di ischemia dell'ansa individuata mediante segni ecografici di strangolamento ^{35,36}.

Limiti

Un limite intrinseco alla metodica è una visualizzazione non ottimale in presenza di un abbondante tessuto adiposo sottocutaneo. A ciò si aggiungono limiti correlati all'anatomia del tratto gastrointestinale, come il decorso tortuoso o profondo del tratto retto-sigma oppure un'appendice retrocecale.

In MG i limiti dell'utilizzo della POCUS per le patologie GI sono attualmente rappresentati dalla presenza di pochi medici con formazione specifica nello studio ecografico del tratto GI. Non occorre tralasciare che anche per la POCUS vi è una variabilità dei risultati legati all'operatore. Inoltre, una *survey* ha valutato la domanda dell'ecografia GI in Italia, soltanto il 13% delle richieste era effettuato dai MMG ³⁷. Pertanto, è necessario fornire ai MMG che adoperano l'ecografia competenze teorico-pratiche per lo studio del tratto gastroenterico e, parimenti, far conoscere a tutti i MMG, che sono fruitori della diagnostica ecografica, la sua potenzialità diagnostica nel campo dello studio delle patologie gastrointestinali.

Conclusioni

L'ecografia è accurata nella diagnosi di diverse patologie gastrointestinali, il suo punto di

forza è l'immediata disponibilità nelle mani dei MMG. Includere la POCUS nel *work-up* dei pazienti con una clinica sospetta per patologie gastrointestinali è vantaggioso. Consente di formulare una diagnosi, di impostare la terapia appropriata o di orientare il successivo iter diagnostico con un utilizzo mirato e specifico delle metodiche di secondo livello, delle richieste di valutazione specialistica nonché permette, ove necessario, l'accesso al triage del pronto soccorso con una diagnosi ben determinata.

Bibliografia

- 1 Tuncel E. Ultrasonic features of duodenal ulcer. *Gastrointest Radiol* 1990;15:207-10.
- 2 Lee EJ, Lee YJ, Park JH. Usefulness of ultrasonography in the diagnosis of peptic ulcer disease in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019;22:57-62.
- 3 Bloom RA, Craciun E, Lebensart PD, et al. The ultrasound appearances of intramural bowel gas: the bright ring appearance and the effervescent bowel. A report of three cases. *Br J Radiol* 1992;65:585-8.
- 4 Hefny AF, Abu-Zidan FM. Sonographic diagnosis of intraperitoneal free air. *J Emerg Trauma Shock* 2011;4:511-3.
- 5 Abu-Zidan FM, Cevik AA. Diagnostic point-of-care ultrasound (POCUS) for gastrointestinal pathology: state of the art from basics to advanced. *World J Emerg Surg* 2018;13:47.
- 6 Sorensen B, Hunskaar S. Point-of-care ultrasound in primary care: a systematic review of generalist performed point-of-care ultrasound in unselected populations. *Ultrasound J* 2019;11:31.
- 7 B. Khan MA, Abu-Zidan FM. Point-of-care ultrasound for the acute abdomen in the primary health care. *Turk J Emerg Med* 2020;20:1-11.
- 8 Lee SH, Yun SJ. Diagnostic performance of emergency physician performed point-of-care ultrasonography for acute appendicitis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2019;37:696-705.
- 9 Fields JM, Davis J, Alsop C, et al. Accuracy of point-of-care ultrasonography for diagnosing acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2017;24:1124-36.
- 10 Dirks K, Calabrese E, Dietrich CF, et al. EFSUMB Position Paper: Recommendations for Gastrointestinal Ultrasound (GIUS) in acute appendicitis and diverticulitis. *Ultraschall Med* 2019;40:163-75.
- 11 Lameris W, van Randen A, van Gulik TM, et al. A clinical decision rule to establish the diagnosis of acute diverticulitis at the emergency department. *Dis Colon Rectum* 2010;53:896-904.
- 12 Andeweg CS, Wegdam JA, Groenewoud J, et al. Toward an evidence based step-up approach in diagnosing diverticulitis. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:775-84.
- 13 Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. WSES Guidelines for the management of acute left sided colonic diverticulitis in the emergency setting. *World J Emerg Surg* 2016;11:37.
- 14 Cuomo R, Barbara G, Pace F, et al. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. *United European Gastroenterol J* 2014;2:413-42.
- 15 Galetin T, Galetin A, Vestweber KH, et al. Systematic review and comparison of national and international guidelines on diverticular disease. *Int J Colorectal Dis* 2018;33:261-72.
- 16 Andeweg CS, Mulder IM, Felt-Bersma RJ, et al. Guidelines of diagnostics and treatment of acute left-sided colonic diverticulitis. *Dig Surg* 2013;30:278-92.
- 17 Young, J, Gilbert AI, Graham MF. The use of ultrasound in the diagnosis of abdominal wall hernias. *Hernia* 2007;11:347-51.
- 18 Ripollés T, Martínez-Pérez MJ, Gómez Valencia DP, et al. Sigmoid stenosis caused by diverticulitis vs. carcinoma: usefulness of sonographic features for their differentiation in the emergency setting. *Abdom Imaging* 2015;40:2219-31.
- 19 Richardson NG, Heriot AG, Kumar D, et al. Abdominal ultrasonography in the diagnosis of colonic cancer. *Br J Surg* 1998;85:530-3.
- 20 Granat N, Gabrieli S, Alpert EA. Point-of-Care ultrasound to diagnose colitis in the emergency department: a case series and review of the literature. *J Emerg Med* 2019;S0736-4679(19)30741-3.
- 21 Novak KL, Jacob D, Kaplan GG, et al. Point of care ultrasound accurately distinguishes inflammatory from noninflammatory disease in patients presenting with abdominal pain and diarrhea. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016;2016:4023065.
- 22 Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, et al. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology* 2008;247:64-79.
- 23 Fraquelli M, Castiglione F, Calabrese E, et al. Impact of intestinal ultrasound on the management of patients with inflammatory bowel disease: how to apply scientific evidence to clinical practice. *Dig Liver Dis* 2020;52:9-18.
- 24 Sathanathan D, Rajagopalan A, Van De Ven L, et al. Point-of-care gastrointestinal ultrasound in inflammatory bowel disease: An accurate alternative for disease monitoring. *JGH Open* 2019;4:273-9.
- 25 Becker BA, Lahham S, Gonzales MA, et al. A prospective, multicenter evaluation of point-of-care ultrasound for small-bowel obstruction in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2019;26:921-30.
- 26 Unlüer EE, Yava-i O, Ero-u O, et al. Ultrasonography by emergency medicine and radiology residents for the diagnosis of small bowel obstruction. *Eur J Emerg Med* 2010;17:260-4.
- 27 Jang TB, Schindler D, Kaji AH. Bedside ultrasonography for the detection of small bowel obstruction in the emergency department. *Emerg Med J* 2011;28:676-8.
- 28 Frasure SE, Hildreth AF, Seethala R, et al. Accuracy of abdominal ultrasound for the diagnosis of small bowel obstruction in the emergency department. *World J Emerg Med* 2018;9:267-71.
- 29 Hefny AF, Corr P, Abu-Zidan FM. The role of ultrasound in the management of intestinal obstruction. *J Emerg Trauma Shock* 2012;5:84-6.
- 30 Braccini G, Lamacchia M, Boraschi P, Bertellotti L, et al. Ultrasound versus plain film in the detection of pneumoperitoneum. *Abdom Imaging* 1996;21:404-12.
- 31 Chen SC, Yen ZS, Wang HP, et al. Ultrasonography is superior to plain radiography in the diagnosis of pneumoperitoneum. *Br J Surg* 2002;89:351-4.
- 32 Shaffer HA Jr. Perforation and obstruction of the gastrointestinal tract. Assessment by conventional radiology. *Radiol Clin North Am* 1992;30:405-26.
- 33 Woodring JH, Heiser MJ. Detection of pneumoperitoneum on chest radiographs: Comparison of upright lateral and postero-anterior projections. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:45-7.
- 34 Yabunaka K, Matsuo J, Hara A, et al. Sonographic visualization of fecal loading in adults: comparison with Computed Tomography. *J Diagn Med Sonogr* 2015;31:86-92.
- 35 Siadecki SD, Frasure SE, Saul T, et al. Diagnosis and reduction of a hernia by bedside ultrasound: a case report. *J Emerg Med* 2014;47:169-71.
- 36 Rettenbacher T, Hollerweger A, Macheiner P, et al. Abdominal wall hernias: cross-sectional imaging signs of incarceration determined with sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:1061-6.
- 37 Maconi G, Terracciano F, de Sio I, et al. Referrals for bowel ultrasound in clinical practice: a survey in 12 nationwide centres in Italy. *Dig Liver Dis* 2011;43:165-8.

POCUS in Medicina Generale

Il punto di vista dello specialista

Pietro Torre, Marcello Persico

Clinica Medica ed Epatologia, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Università di Salerno

POCUS è l'acronimo di “*point of care ultra sound*”, e indica un'ecografia effettuata nel punto di cura, che non corrisponde soltanto al letto del malato in ospedale (in contesti di emergenza o meno), ma anche a tutti gli altri possibili luoghi in cui un paziente viene visitato ed eventualmente curato, ovvero ambulatorio, domicilio, ambulanza, elicottero ecc. La POCUS è una ecografia “*goal directed*”, o focalizzata, cioè praticata con lo scopo di cercare specifici segni di malattia o condizioni patologiche per ottenere risposte del tipo “presente/assente” (ad es. escludere o confermare la presenza di calcoli in colecisti, versamenti, idronefrosi, aneurisma dell'aorta addominale, disfunzione ventricolare sinistra, trombosi venosa profonda, ecc.), in assenza di una analisi completa dell'organo e della sua fisiologia o fisiopatologia. Gli obiettivi, le modalità e i tempi ridotti di questa metodica spiegano perché viene associata all'esame obiettivo (o metaforicamente allo stetoscopio), rispetto al quale andrebbe considerata una integrazione capace di aumentare sensibilità e specificità nella rilevazione di specifici reperti, ma anche un'opportunità per identificare condizioni non documentabili con la sola visita. L'ecografia nel punto di cura ha dimostrato di essere efficace nell'analisi eziologica di specifici segni (ad es. cause di ipotensione) o sintomi (ad es. cause di dispnea), di accelerare i tempi necessari

per la diagnosi (e quindi trattamento), di ridurre la quantità di radiazioni a parità di *outcomes*, di aumentare la percentuale di successo di procedure come paracentesi, toracentesi, o impianto di CVC, di ridurre i tempi di ospedalizzazione. Il suo attecchimento in contesti di emergenza è testimoniato dall'esistenza di specifici protocolli POCUS, tra cui BLUE (ecografia polmonare in emergenza), eFAST (valutazione del paziente traumatizzato), RUSH (shock e ipotensione) e altri. Inoltre, sono già disponibili specifiche linee guida con lo scopo di standardizzare il suo utilizzo nei vari campi in cui è applicata.

L'uso della POCUS in Medicina Generale è aumentato negli ultimi anni, e ci si aspetta che continuerà a essere implementato. L'*American Academy of Family Physicians* (AAFP) raccomanda l'insegnamento della POCUS durante il percorso formativo dei medici di famiglia descrivendo anche le *skills* da raggiungere, e lo stesso atteggiamento si sta diffondendo in Italia. Tale diffusione ed entusiasmo, oltre che dalle potenzialità dimostrate, deriva dalla sempre maggiore disponibilità di ecografi di dimensioni e costi ridotti ma di buona qualità; inoltre, il percorso formativo risulta più rapido rispetto a quello dell'ecografia tradizionale. È emerso che i *general practitioner* (GP) usano la POCUS per scopi diagnostici (indagare i sospetti clinici o

scovare le cause di una sintomatologia ancora inspiegata), per screening, o per guidare procedure. Tale metodica in questo settore si è dimostrata in grado di incrementare il numero di diagnosi “definitive” e di ridurre il ricorso a ulteriori esami in ospedale. Ci si auspica, inoltre, che una maggiore integrazione della POCUS nella Medicina Generale possa garantire un accesso più esteso e rapido della popolazione allo screening ultrasonografico di patologie asintomatiche ma potenzialmente pericolose (come l'aneurisma dell'aorta addominale o la TVP), per escludere o confermare le quali basterebbe una manciata di minuti. Rispetto a questo punto l'utilità della POCUS appare evidente se si pensa a determinate parti del mondo come le zone rurali degli Stati Uniti o altre aree remote in cui un GP potrebbe costituire l'unico medico facilmente raggiungibile; tuttavia, anche in aree sviluppate barriere di altro tipo rendono i percorsi di diagnosi e cura non sempre agevoli e immediati. Date le differenze menzionate, la POCUS in ambito Medicina Generale non va confusa con l'ecografia tradizionale effettuata dal medico di medicina generale (MMG) che ha scelto di approfondire tale metodica (“*GP with special interest*”).

Vogliamo sottolineare che in aggiunta alla ricerca ed eventualmente riscontro di specifiche condizioni patologiche o segni di

Conflitto di interessi

Pietro Torre e Marcello Persico dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Torre P, Persico M. POCUS in Medicina Generale. Rivista SIMG 2021;28(1):20-21.

© 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>

malattia, che nonostante la grande importanza in molti casi rappresenterebbe l'inizio tiepido di un percorso di cura specialistico, la POCUS potrebbe consentire al medico di base di porre indicazioni nette su come affrontare un dato problema di salute. Questo è possibile perché allo stato attuale molte decisioni storicamente associate alla competenza dello specialista in un determinato campo (e spesso frutto dell'interazione tra figure con diversa expertise), derivano da algoritmi relativamente semplici che lasciano poco spazio alla discrezione del singolo medico.

Un esempio pratico in campo epatologico della potenziale importanza della POCUS può essere fatto nell'ambito della *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), una condizione di cui soffre circa il 25% della popolazione mondiale e che sta diven-

tando una causa sempre più frequente di ricorso al trapianto di fegato. Posta diagnosi di NAFLD, la distinzione tra steatoepatite e semplice steatosi è di grande importanza, data la diversa prognosi delle due condizioni. Per tale motivo, poiché è noto che attualmente soltanto la biopsia epatica consente di distinguere con certezza tali condizioni, e dato che la biopsia per costi e rischi non può essere proposta a una fetta così ampia della popolazione, le linee guida internazionali sulla gestione della NAFLD consigliano di affidarsi a test non invasivi per stabilire chi sottoporre a tale procedura. Tra questi test, che mirano a identificare persone con steatoepatite e/o fibrosi di grado avanzato, ci sono l'elastometria epatica (Fibroscan®) e gli score come il *NAFLD fibrosis score* (NFS) o il FIB-4, il cui punteggio si ottiene inserendo

specifici parametri del paziente in calcolatori online. Un MMG, dopo aver diagnosticato una NAFLD mediante il riscontro POCUS dei tipici reperti e l'esclusione di altre cause di steatosi epatica, potrebbe eseguire tali test e indirizzare in modo mirato un paziente dallo specialista quando necessario (per ulteriore conferma/ esecuzione di biopsia/terapia), ovvero se i valori sono compatibili con la presenza di fibrosi di grado avanzato oppure cadono nella cosiddetta zona indeterminata.

Per concludere, l'uso della POCUS in ambito della Medicina Generale ha già mostrato risultati incoraggianti, ma occorrono ulteriori studi per valutare se l'integrazione di tale metodica all'esame obiettivo del MMG si associ a migliori *outcomes* dei pazienti e sono necessarie specifiche linee guida in materia (POCUS in Medicina Generale).

Case report: porpora di Schonlein-Henoch in una giovane adulta in ambulatorio di Medicina Generale

Alfredo Ladisa, Chiara Marulli

SIMG Pescara

Introduzione

La porpora di Schonlein-Henoch (HSP) è la più comune vasculite dell'infanzia che colpisce circa 10-20 bambini per 100000 per anno. Oltre il 90% dei pazienti hanno meno di 10 anni, con una età media di 6 anni e con una predilezione maschile minore (M/F = 1,2/1) ¹. Più raramente si osserva negli adulti.

Si stima che negli adulti si verifichi in 3,4-14 casi per milione ¹. Vari fattori sono stati considerati come possibili trigger della HSP tra cui infezioni virali e batteriche, vaccini, allergie alimentari, farmaci e punture di insetto ¹. L'HSP è caratterizzata clinicamente dalla classica tetraide comprendente: porpora palpabile, artralgie, coinvolgimento renale e gastrointestinale. Queste manifestazioni cliniche possono manifestarsi nell'arco di giorni o settimane. In una *survey* del 2016 condotta su 260 adulti con HSP il 100% presentava porpora mentre il coinvolgimento articolare era presente nel 62% dei pazienti, la glomerulonefrite nel 70% dei pazienti e nel 53% erano presenti sintomi gastrointestinali ². In un altro studio venivano comparati i sintomi degli adulti con quelli dei bambini individuando come in questi ultimi fossero maggiormente presenti il coinvolgimento articolare e addominale ³.

Nell'HSP sono, invece, meno comuni alcune manifestazioni cliniche come vasculite cerebrale, emorragia testicolare ed emorragia polmonare interstiziale. I sintomi neurologici sono rari sebbene un mal di testa non specifico è più comune di quanto si pensi. Occasionalmente può presentarsi diplopia, atassia e neuropatie periferiche ⁴.

La diagnosi di HSP si basa sui criteri EULAR (*European League Against Rheumatism*): sensibilità del 100% e specificità dell'87% nei bambini e sensibilità del 99% e specificità del 86% negli adulti ⁵.

Di seguito nella Tabella I sono elencati i criteri per la diagnosi di HSP:

Il gold standard per la diagnosi delle vasculiti cutanee rimane la biopsia cutanea e i depositi di IgA a livello vasale risultano caratteristici della HSP ma non sufficienti per la diagnosi in quanto possono essere presenti anche in altre forme vasculitiche, nell'eritema nodoso e in altre condizioni di stasi venosa ⁶.

Caso clinico

Si presenta il caso di una donna di 25 anni che afferiva nell'ambulatorio di Medicina Generale a febbraio 2020 per comparsa di lesioni non pruriginose sul secondo dito del piede destro e sulla porzione laterale

dell'avampiede (Fig. 1). All'esame obiettivo i parametri vitali risultavano nella norma, assenza di febbre. La paziente negava dolori articolari e riferiva epigastralgia la settimana prima della comparsa delle lesioni.

All'anamnesi la paziente presentava tiroidite di Hashimoto e artrite psoriasica in terapia da circa 10 anni con adalimumab 40 mg ogni 21 giorni. A Dicembre 2019 la paziente aveva eseguito un ciclo di terapia con ceftriaxone per processo infettivo polmonare.

Venivano eseguiti inizialmente esame di routine quali emocromo, profilo epatico, VES, fattore reumatoide, TAS, proteina C reattiva, esame urine con urinocoltura, ab anti parvovirus B19 risultati tutti nella norma. Veniva eseguita consulenza reumatologica che in prima istanza ipotizzava forma meta infettiva mentre veniva ritenuta meno probabile la reazione avversa ad adalimumab. Veniva, pertanto, impostata terapia con FANS ibuprofene 600 mg 2 volte al giorno e prednisone 15 mg/die a scalare 2,5 mg ogni 5 giorni e da tenere in osservazione presso il proprio Medico di Medicina Generale.

Dopo circa una settimana la paziente accedeva nuovamente nell'ambulatorio di Medicina Generale lamentando artralgie

Conflitto di interessi

Alfredo Ladisa e Chiara Marulli dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Ladisa A, Marulli C. Case report: porpora di Schonlein-Henoch in una giovane adulta in ambulatorio di Medicina Generale. Rivista SIMG 2021;28(1):22-24.

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



OPEN ACCESS

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

TABELLA 1.

Criteri EULAR per diagnosi di HSP.

Criteri EULAR	Descrizioni
Criterio mandatorio	Porpora o petecchie con predominanza alle estremità inferiori
Minimo 1 dei 4 seguenti criteri:	dolore addominale diffuso con esordio acuto
	esame istopatologico con presenza di vasculite leucocitoclastica o glomerulonefrite proliferativa con predominanza di depositi di IgA
	artrite o artralgie con esordio acuto
	coinvolgimento renale con proteinuria o ematuria

FIGURA 1.

Lesioni petecchiali secondo dito e parte laterale piede destro. Edema caviglia destra.



migranti, estensione prossimale delle lesioni purpuriche fino al ginocchio (Fig. 2).

Per sospetta vasculite veniva richiesta visita dermatologica che poneva dubbio diagnostico tra vasculite leucocitoclastica e sindrome guanti e calzini e consigliava esecuzione di ulteriori esami (c-ANCA, p-ANCA, C3, C4, ENA, ANA, esame urine), risultati negativi, e di ripetere consulenza reumatologica.

Dopo qualche giorno, la paziente riferiva artralgie migranti (caviglia sinistra, ginocchio destro, polso destro, caviglia destra) associate ad edema di grado marcato a livello inferiore della gamba destra (Fig. 2). In tale sede, inoltre, la paziente riferiva disestesie e dolore urente esacerbati dalla

stazione eretta prolungata per cui veniva presa in carico in una clinica reumatologica per ulteriori accertamenti. Durante il ricovero sono stati eseguiti ECG, ecografia addome completo, Rx torace e gastroscopia risultati nella norma. L'elettromiografia documentava una lieve multineuropatia sensitivo-motoria da verosimile interessamento vasculitico dei *vasa nervorum*.

Venivano eseguiti ulteriori esami di laboratorio quali anticorpi anti HIV, Ab anti HbsAg e Ab anti HCV, PT, PTT, crioglobuline, calprotectina fecale, sangue occulto nelle feci, b-HCG, profilo tiroideo e lipidico e fibrinogeno tutti risultati nella norma. L'esame urine mostrava eritrociti 35 elementi, cellule

epiteliali squamose numerose, cristalli di ossalato di calcio numerosi. La proteinuria delle 24 ore risultava 450 mg/24h su 300 mg/24h.

Veniva quindi richiesta una consulenza nefrologica che poneva il sospetto diagnostico di HSP in seguito a criteri EULAR (presenza di petecchie oltre a due criteri quali coinvolgimento renale con proteinuria e artralgie migranti).

La paziente iniziava, pertanto, terapia con prednisone 50 mg/die per 2 settimane a scalare, colchicina 1 mg/die, tramadolo 10 gocce die per Os ore 16, e pantoprazolo 20 mg/die ore 7 a digiuno.

Dopo 30 giorni dal ricovero la paziente veniva rivalutata con sostanziale miglioramento del quadro clinico e scomparsa delle lesioni purpuriche a livello delle gambe. Persisteva lieve proteinuria. Si consigliava prosecuzione della terapia con riduzione progressiva del dosaggio del cortisone. Effettuato sierologico COVID-19 IgG e IgM con esito negativo. Dopo 60 giorni, iniziava programma riabilitativo personalizzato per ipostenia dell'arto inferiore destro e dolore neuropatico al terzo distale della gamba destra. Dopo 90 giorni dal ricovero la paziente riferiva un netto miglioramento del dolore neuropatico. Veniva eseguita un'ulteriore rivalutazione laboratoristica che evidenziava una riduzione dei livelli di proteinuria. Completava, pertanto, lo scalaggio dello steroide e proseguiva programma riabilitativo fisioterapico.

Discussione

Abbiamo riportato un caso di HSP in una donna adulta che è inizialmente afferita

FIGURA 2.

Dopo una settimana, estensioni lesioni petecchiali arti inferiori e edema caviglie.



nell'ambulatorio di Medicina Generale con iniziale quadro di porpora agli arti inferiori in seguito estesasi e con la comparsa di artralgie migranti.

Sebbene la HSP sia una patologia prevalentemente pediatrica andrebbe presa in considerazione nella diagnosi differenziale in adulti con petecchie agli arti inferiori e artralgie migranti ed eventuale coinvolgimento del tratto gastroenterico come nel caso clinico da noi riportato.

Negli adulti ha una incidenza annuale di 1,3 casi ogni 100000 e la patologia tende ad essere autolimitante nei bambini mentre risulta essere più severa negli adulti⁷. Alla luce di ciò, risulterà pertanto importante considerarla nella diagnostica differenziale come fatto nel case report da noi descritto.

Conclusione

Come si evince da questo case report, nell'ambulatorio di medicina generale, oltre alle più comuni patologie riscontrate, è possibile imbattersi in quadri clinici tra i più vari e complessi e anche in patologie meno comuni, se non addirittura rare. Compito del medico di medicina generale (MMG) sarà quello di sospettare quadri clinici anomali che possono sottendere patologie più complesse o più rare ed effettuare una prima valutazione laboratoristica di esclusione delle patologie più comuni e in seguito avvalersi della consulenza dei colleghi specialisti in una integrazione territorio-ospedale al fine di effettuare una corretta diagnosi, un adeguato monitoraggio e gestione della terapia.

Riteniamo inoltre come possa essere utile in questi casi e soprattutto in ottica pandemica la gestione anche tramite videoconsulto con il collega specialista al fine di migliorare ulteriormente la gestione integrata ospedale-territorio.

Bibliografia

- 1 Ofori E, Ramai D, Ona MA, et al. Adult-onset Henoch-Schonlein Purpura duodenitis. J Clin Med Res 2017;9:958-61.
- 2 Tizard EJ, Hamilton-Ayres MJJ. Henoch Schonlein purpura. Arch Dis Child Educ Pract 2008;93:1-8. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.066035>
- 3 Audemard-Verger A, Terrier B, Dechartres A. Characteristics and management of IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) in adults: data from 260 patients included in a French Multicenter Retrospective Survey. Arthritis Rheumatol 2017;69:1862-70. <https://doi.org/10.1002/art.40178>
- 4 Østegard JR, Storm K. Neurologic manifestations of Schönlein-Henoch Purpura 1991. Acta Paediatr Scand 1991;80:339-42. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1991.tb11859.x>
- 5 Ozen S, Pistorio A, Iusan SM. SM EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis 2010;69:798-806. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.116657>
- 6 Jennette Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65:1-11. <https://doi.org/10.1002/art.37715>
- 7 Zhao H, Huang W-H, Huang J-H, et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis associated with monoclonal gammopathy of renal significance: a case report. Braz J Med Biol Res 2019; 52:e8222.

A proposito di vasculiti

Il punto di vista dello specialista

Francesco Indiveri

Prof. Emerito di Medicina Interna, Università di Genova

Le vasculiti costituiscono un capitolo eterogeneo della patologia immunomediata di difficile interpretazione fisiopatologica e diagnostica dal momento che le manifestazioni cliniche a esse correlabili dipendono sia dall'interessamento dei vasi interessati sia dalla disfunzione degli organi in cui tali vasi sono dislocati.

La base anatomopatologica di queste manifestazioni è un processo infiammatorio della parete vascolare che ne determina un sovvertimento strutturale, condiziona o la formazione di aneurismi e/o il restringimento del lume fino alla sua ostruzione e la conseguente ischemia dei tessuti e degli organi coinvolti.

Sul piano eziologico le vasculiti possono essere definite "primarie" quando non sono riconducibili a un fattore patogenetico identificabile o secondarie quando tale fattore è definibile, in quest'ultimo caso si tratta di agenti infettivi o di farmaci, o di tossine o di elementi patologici correlabili con malattie infiammatorie, autoimmuni, o neoplastiche. L'eterogeneità a cui si è fatto cenno, e lo sviluppo esponenziale delle conoscenze immunologiche che hanno fornito sempre nuove e più chiare basi fisiopatologiche, ha reso difficile definire un inquadramento nosografico chiaro delle sindromi vasculitiche.

Gli studiosi che, nel tempo, hanno affrontato

il problema della nosografia vasculitica hanno proposto diverse classificazioni basandosi o sulle caratteristiche patologiche dei vasi o sui possibili fattori eziologici, o sulla dimensione dei vasi interessati o sulla integrazione dei suddetti criteri fornendo strumenti non sempre di agevole applicazione alla pratica clinica e all'inquadramento del singolo paziente in definite categorie diagnostiche. La nosografia delle vasculiti può essere vista ancor oggi come un processo "in divenire" al quale portare contributi intesi a renderla sempre più consona alla realtà clinica. Per una più esaustiva analisi del problema si rimanda all'articolo di Prete et al.¹.

L'eterogeneità delle vasculiti è confermata dagli studi di genetica mirati alla identificazione dei marcatori molecolari implicati nella patogenesi dei singoli quadri clinici. I dati disponibili indicano che quasi sempre sono implicate molecole HLA di prima o seconda classe insieme ad altri geni che codificano per vari fattori coinvolti nella flogosi e che è possibile prevedere l'evoluzione clinica e l'effetto di alcuni provvedimenti terapeutici attraverso la valutazione del genotipo dei singoli individui². È interessante l'osservazione che alcune vasculiti possono essere associate, e avere un decorso clinico più grave, alla febbre mediterranea

caratterizzata da una mutazione del gene MEFV che la rende prototipo delle malattie autoinfiammatorie.

I meccanismi patogenetici fondamentali delle sindromi vasculitiche riconoscono o la flogosi innescata da complessi immuni, formati in situ o depositati dal torrente circolatorio; o la degranolazione dei neutrofili e l'attivazione dei monociti indotte dagli anticorpi anticitoplasmatici dei neutrofili (ANCA); o la formazione di granulomi per l'intervento diretto dei linfociti T³.

Il paziente vasculitico può rappresentare un problema diagnostico abbastanza intricato sicché si può ritenere che il sospetto di vasculite debba insorgere di fronte a manifestazioni sistemiche non giustificabili con altre interpretazioni, l'approccio alla diagnosi deve partire dalla esclusione delle malattie che possono simulare la vasculite (infezioni, neoplasie, tossicità farmacologiche ecc.) e dalla identificazione di malattie sistemiche, in cui la vasculite può essere un aspetto, per andare alla individuazione della sindrome vasculitica e alla sua estensione utilizzando il laboratorio, la radiologia e l'anatomia patologica che spesso costituisce l'elemento determinante.

In questo numero della rivista *Ladisa* e Marulli presentano un caso di porpora di Schonlein-Henoch (SHS) in una donna di

Conflitto di interessi

Francesco Indiveri dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Indiveri F. A proposito di vasculiti. Rivista SIMG 2021;28(1):25-26.

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



OPEN ACCESS

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

29 anni. Si tratta di una vasculite leucitoclasica da ipersensibilità caratterizzata dal deposito nella parte dei piccoli vasi (capillari, venule e arteriole) di immunocomplessi contenenti IgA, per questo definita anche "Vasculite a IgA". Essa viene considerata una malattia frequente in età pediatrica e rara nell'adulto.

Questa vasculite è stata oggetto di numerosi studi sotto il profilo genetico dal momento che la malattia si manifesta frequentemente in cluster famigliari e ha una significativa variabilità di distribuzione geografica, più fra gli asiatici che fra i caucasici, molto bassa fra gli africani. Da questi studi è emerso che, pur non essendoci elementi probanti per il coinvolgimento di un singolo gene responsabile, vari geni del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classas I e soprattutto di classe II (HLA-DR1*01 e HLA-DRB1*07) sono certamente associati alla patogenesi della malattia. Accanto al MHC sono stati studiati i geni che controllano varie proteine infiammatorie (citochine e relativi recettori, chemochine, molecole di adesione) che risultano in vario modo coinvolti. Infine, risulta che hanno un ruolo importante i geni che regolano la glicosilazione delle molecole IgA⁴. Come è noto le IgA costituiscono l'elemento fondamentale della così detta immunità locale delle mucose e vengono secrete dalla plasmacellule dislocate nelle sottomucose, oltre che da quelle midollari, la glicosilazione della molecola IgA è fondamentale nel regolare il gradiente fra comparto mucosale e comparto circolatorio oltre che a conferire alle

molecole IgA la corretta conformazione funzionale, il difetto di glicosilazione altera questi equilibri e favorisce la formazione di immunocomplessi contenenti antigeni presenti sulla superficie mucosale e IgA malfunzionanti che entrano in circolo depositandosi nella parete dei vasi. Oltre alle varianti genetiche sono stati identificate fattori epigenetici come la metilazione del DNA, modificazioni degli istoni e microRNA che possono contribuire alla patogenesi della SHS.

Il lavoro in questione descrive estensivamente gli aspetti clinici della vasculite da IgA e ci permette di riflettere su qualche parametro fisiopatologico relativo alle possibili differenze fra la forma pediatrica e quella, molto più rara (rapporto 2/3 :1) dell'adulto. Gli studi comparativi fra la forma pediatrica e quella dell'adulto non sono molto numerosi, tuttavia, permettono di delineare alcuni elementi distintivi che si riferiscono alle complicanze viscerali della malattia. Infatti, la forma "adulta" è caratterizzata da una significativa maggiore incidenza dell'interessamento renale e gastroenterico. La nefropatia associata alla vasculite IgA, che ha molte similitudini con quella della sindrome di Berger, si manifesta sul piano anatomopatologico con quadri di nefrite segmentaria o di nefrosclerosi, alcuni elementi deducibili dalla biopsia renale hanno un valore prognostico importante fra questi i più significativi sono la necrosi fibrinoide, la percentuale di glomeruli sclerotici e quella della fibrosi interstiziale; sul piano clinico si manifesta con ematuria e proteinuria per-

sistenti e con una significativa più frequente evoluzione verso l'insufficienza renale che dal 5/10% della forma pediatrica passa a oltre il 30%. L'interessamento gastroenterico si esprime con fenomeni diarroici più marcati e persistenti⁵.

L'insieme di queste complicanze si traduce nella necessità di ospedalizzazione più lunga per gli adulti, di un trattamento immunosoppressivo più aggressivo oltre che di un follow-up nefrologico lungo e attento.

In conclusione, si può ritenere molto opportuno il suggerimento degli Autori del *case report* secondo cui il medico di Medicina Generale debba tener presente nella sua pratica clinica quotidiana la possibilità di imbattersi in una malattia pleiotropica come una vasculite per poterla identificare e avviare a un idoneo processo diagnostico e terapeutico.

Bibliografia

- 1 Prete M, Indiveri F, Perosa F. Vasculitides: proposal for an integrated nomenclature. *Autoimmun Rev* 2016;15:167-73.
- 2 Ozen S, Batu ED. Vasculitis Pathogenesis: can we talk about precision medicine? *Front Immunol* 2018;9:1892.
- 3 Sneller MC. In: Fauci AS, ed. *Reumatologia e Immunologia Clinica*. Milano: McGrawHill 2007, pp. 169-94.
- 4 López-Mejías R, Castañeda S, Genre F, et al. Immunoglobulin-A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): an updated review. *Autoimmun Rev* 2018;17:301-15.
- 5 Pillebout E, Thervet E, Hill G, et al. Henoch-Schönlein Purpura in Adults: Outcome and Prognostic Factors *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1271-8.

Medici di medicina generale protagonisti attivi per raggiungere l'obiettivo dell'eliminazione dell'epatite C: un ruolo cruciale definito dal decreto legge sullo screening HCV

Alessandro Rossi¹, Loreta A. Kondili², Massimo Andreoni³, Francesco Paolo Russo⁴, Salvatore Petta⁵, Ignazio Grattagliano¹, Claudio Cricelli¹

¹ SIMG; ² Responsabile Piattaforma Italiana per lo Studio della Terapia delle Epatiti Virali, Istituto Superiore di Sanità; ³ Direttore Scientifico SIMIT, Università di Roma Tor Vergata; ⁴ UOC Gastroenterologia, Dipartimento Scienze Chirurgiche Oncologiche Gastroenterologiche, Azienda Ospedale/Università Padova; ⁵ Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia, PROMISE, Università di Palermo

Premesse

L'epatite virale è un importante problema di salute pubblica, una patologia rilevante che richiede una risposta immediata a tutto campo in quanto responsabile di gravi complicanze determinanti alti costi di gestione per il Sistema Nazionale Sanitario (SSN). Con una stima di prevalenza nel 2015 compresa tra il 0,74 e 1,7% (297.000-670.000 individui), l'Italia è stata tra i Paesi europei con il maggior numero di persone con infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV). Con un elevato numero delle persone già trattate che hanno eliminato il virus dell'epatite C, Italia è stata in avanguardia nella corsa verso l'eliminazione dell'infezione da HCV, tuttavia il numero dei pazienti diagnosticati e trattati è previsto di essere esaurito tra l'anno 2023-2025 lasciando un cospicuo sommerso non diagnosticato.

Un argomento fondamentale per raggiungere l'eliminazione di HCV entro il 2030 come indicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è appunto l'identificazione delle persone infette, ma non sintomatiche

e pertanto non a conoscenza del loro stato di infezione e di malattia. Per identificare questi soggetti è fondamentale avviare un programma di screening della popolazione. Esistono molteplici strategie di screening applicabili al caso specifico dell'HCV, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), sulla base di studi recenti, ha avanzato proposte operative volte all'effettuazione di screening intensificato nella popolazione nata tra il 1968 e il 1987 (coorti ad alta prevalenza d'infezione non nota e alto rischio di trasmissione) ed estensione successiva dello screening ai nati tra il 1948 e il 1967, molti dei quali hanno avuto la malattia diagnosticata e ormai trattata e guarita.

La disponibilità di cure altamente efficaci e gravate da minimi effetti collaterali, e l'evidenza che il trattamento antivirale abbia importanti vantaggi in termini di riduzione del rischio di evoluzione della malattia epatica e minore incidenza delle complicanze a essa correlate, impone dunque di ricercare l'infezione HCV in alcuni gruppi di persone (Tab. I) oltre alle coorti sopra citate.

Il decreto attuativo screening gratuito per l'infezione da HCV

Il Ministero della Salute, con la legge di conversione n. 8 del 28 febbraio 2020 del decreto-legge 30 dicembre 2019 n. 162 articolo 25, ha predisposto per eliminare il virus HCV, in via sperimentale per gli anni 2020 e 2021, uno screening nazionale gratuito destinato ai nati negli anni dal 1969 al 1989, ai soggetti seguiti dai servizi pubblici per le tossicodipendenze (SerT) e ai soggetti detenuti in carcere. Il Decreto attuativo renderà disponibili 71,5 milioni di euro, già stanziati con la legge n.8 del 28 febbraio 2020 (art. 25 sexies riguardante gli screening per il biennio 2020 e 2021).

Come riportato nel decreto attuativo "Screening HCV", approvato dalla Conferenza Stato Regioni a dicembre 2020: per la coorte di nascita dal 1969 al 1989, è richiesta una chiamata attiva effettuata con la collaborazione dei medici di medicina generale (MMG) e del Servizio di Prevenzione territoriale.

Conflitto di interessi

Alessandro Rossi dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Rossi A, Kondili LA, Andreoni M, et al. Medici di medicina generale protagonisti attivi per raggiungere l'obiettivo dell'eliminazione dell'epatite C: un ruolo cruciale definito dal decreto legge sullo screening HCV. Rivista SIMG 2021;28(1):27-30.

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



OPEN ACCESS

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

TABELLA 1.**Soggetti ad alto rischio di infezione da HCV.**

- Soggetti sottoposti a trasfusioni di sangue o plasma derivati
- Soggetti con storia pregressa o attiva di uso di sostanze stupefacenti per via ev
- Soggetti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore
- Soggetti che abbiano effettuato iniezioni con siringhe di vetro non monouso
- Soggetti sottoposti a tatuaggi e/o piercing
- Soggetti con insufficienza renale cronica in terapia dialitica
- Soggetti con infezione da HIV
- Detenuti in carcere o in strutture socio-sanitarie
- Conviventi o soggetti che possano aver avuto contatti a rischio con persone infette
- Soggetti con comportamenti sessuali a rischio e in particolare omosessuali maschi (MSM)
- Soggetti che abbiano condiviso rasoï, spazzolini da denti, forcicine con soggetti HCV infetti
- Soggetti nati da madri HCV positive
- Soggetti con alterazione delle transaminasi

Secondo le specifiche riportate nel decreto, lo screening verrà effettuato:

- attraverso il test sierologico, con la ricerca di anticorpi anti HCV (HCV Ab) e il reflex test (se il test per HCV Ab risulta positivo, il laboratorio eseguirà immediatamente, sullo stesso campione, la ricerca dell'HCV RNA o dell'antigene – HCV Ag);
- attraverso un test capillare rapido e conferma successiva dell'HCV RNA nel caso di risultato positivo.

Tocca alle Regioni definire queste modalità coinvolgendo i MMG in modo tale di rendere efficace l'intervento di screening.

La terapia

Si ritiene che non esistano controindicazioni al trattamento antivirale con i nuovi farmaci ad azione diretta contro il virus e che tutti i pazienti con infezione cronica abbiano dei vantaggi clinici dall'ottenimento della risposta virologica sostenuta (SVR). Pertanto, tutti i pazienti con infezione HCV andrebbero valutati per il trattamento antivirale. Non esiste un limite di età per l'accesso al trattamento. Solo nei pazienti con limitata aspettativa di vita per patologie extraepatiche in cui l'ottenimento della SVR non modifichi la sopravvivenza, il trattamento antivirale può non essere indicato.

L'obiettivo del trattamento antivirale è il raggiungimento della SVR, ossia la non rilevanza di HCV RNA nel sangue del paziente

12 settimane dopo il completamento del trattamento antivirale. La SVR corrisponde alla guarigione, è confermata a distanza di 5 anni in oltre il 99% dei casi, e determina una migliorata sopravvivenza, un ridotto tasso di complicanze epatiche e un miglioramento della qualità di vita.

La corretta sorveglianza dopo eliminazione del virus

I pazienti con fibrosi avanzata che ottengono la SVR devono continuare a essere seguiti presso il centro specialistico, in cooperazione con i MMG. La sorveglianza per l'epatocarcinoma (HCC) deve essere effettuata mediante l'esecuzione della ecografia del fegato, associata o meno al dosaggio plasmatico dei livelli di alfa-fetoproteina, a cadenza semestrale. È indicato anche un monitoraggio della funzione di sintesi epatica, mediante l'esecuzione degli esami di laboratorio e la valutazione clinica che consentano di calcolare i punteggi degli score di Child-Pugh e di MELD.

I pazienti con fibrosi epatica assente o lieve-moderata e senza comorbidità al basale pre-terapia antivirale, a causa della bassissima probabilità di progressione della malattia epatica e di sviluppo di HCC, non hanno indicazioni a proseguire con il follow-up epatologico.

I pazienti con fibrosi epatica assente o lieve-moderata al basale pre-terapia antivirale che presentino comorbidità di danno epatico (es. sindrome metabolica, diabete,

obesità, steatosi epatica, abuso alcolico, sovraccarico di ferro, autoimmunità, coinfezioni virali) rimangono a rischio di progressione della fibrosi. È opportuno il monitoraggio non invasivo della fibrosi epatica annuale tramite esecuzione di esami biochimici della funzione epatica, ecografia addome superiore e Fibroscan.

I pazienti con manifestazioni extraepatiche da HCV (in particolare: sindrome crioglobulinemica), indipendentemente dalla presenza di cofattori di danno epatico, necessitano di periodico controllo specialistico ambulatoriale, anche dopo la SVR.

Posizione della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)

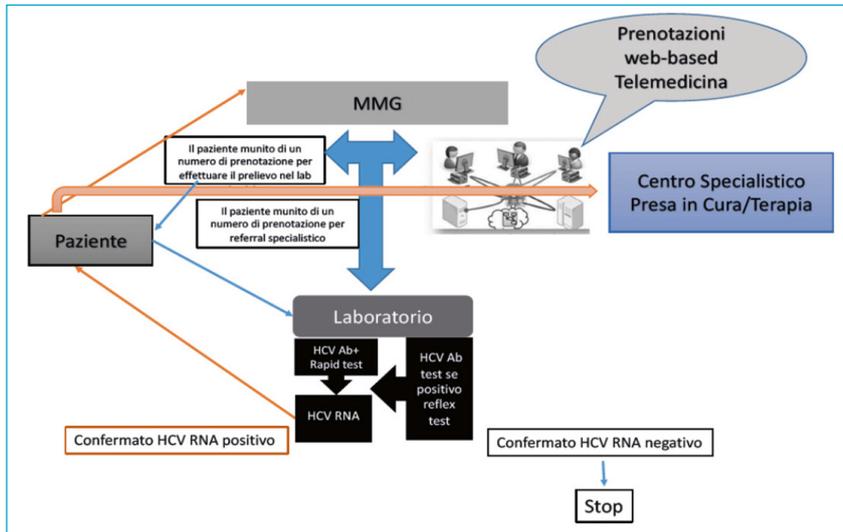
“Prevenire è meglio che curare”, dovrebbe essere la “forma mentis” alla base di ogni progetto di vita. E su questo il MMG ha un ruolo importante in quanto è la prima figura a venire a contatto con la persona sana prima che diventi paziente, proprio quando la prevenzione avrebbe senso. Tra i compiti del MMG rientra l'adesione alle attività e agli obiettivi, concordati a livello regionale e aziendale con le organizzazioni sindacali maggiormente rappresentative. Tali accordi prevedono le modalità di attuazione dei programmi, le forme di verifica e gli effetti del raggiungimento, o meno, degli obiettivi. Questo punto deve trovare piena applicazione come compito del MMG nell'ambito dell'obiettivo dell'OMS per il 2030.

L'eliminazione definitiva dell'infezione da HCV è oggi un obiettivo raggiungibile a livello mondiale ma è cruciale che si definiscano politiche sanitarie per far emergere il sommerso e simultaneamente garantire l'accesso al trattamento a tutti gli individui infetti. Lo screening, nel caso dell'infezione da HCV, ha quindi come obiettivo finale “la cura”, ossia l'eliminazione dell'infezione che si realizza attraverso un immediato “linkage to care”. I percorsi indicativi per le Regioni sono riportati nel decreto attuativo di recente pubblicazione; alle società scientifiche spetta il compito di divulgare l'informativa e accompagnarla con direttive specifiche.

Con i mezzi terapeutici a disposizione, la prevenzione, ossia la diagnosi precoce,

FIGURA 1.

Flow-chart dello screening della coorte di nascita 1969-1989 attraverso il MMG.



prima che i pazienti arrivino in cirrosi, è importante sia in termini di eliminazione che di miglioramento dello stato di salute delle persone e della società. L'indicazione dello screening per presenza di fattori di rischio non è semplice e fattibile in tutte le realtà e, come molti studi dimostrano, non è sempre efficace nello scoprire il sommerso. Grazie alle proposte della SIMG è stato reso possibile avvicinarsi al paziente, più che avvicinare il paziente allo studio medico, tramite diverse iniziative finalizzate alla micro-eliminazione in popolazioni difficili da raggiungere e da trattare in cui sono presenti fattori di rischio per infezioni come HIV ed epatiti virali.

La riorganizzazione della medicina territoriale e il suo potenziamento sono diventate nel periodo della pandemia una priorità dell'agenda politica. La creazione di reti di assistenza territoriale vede i MMG in primo piano sia nel contenimento della pandemia, ma anche nell'erogazione di altri servizi. Tutto il percorso riorganizzativo deve essere propedeutico anche alla realizzazione dei target fissati dall'OMS per l'eliminazione dell'infezione da HCV entro l'anno 2030.

Il MMG ha un ruolo fondamentale nella prevenzione e un ruolo di sentinella, in quanto potrà sicuramente snellire e aiutare le altre figure professionali attuando un lavoro fondamentale di screening, prevenzione e monitoraggio sul territorio. È di estrema

importanza la costruzione dei PDTA sia a livello del piano nazionale delle epatiti virali che a livello regionale. Lo screening va visto come un percorso complessivo necessario per gli obiettivi di eliminazione all'interno del piano nazionale e di quelli regionali. È necessaria la costruzione di una rete di servizi che includa MMG, laboratori di riferimento e medicina specialistica, interconnessi tra loro per consentire: 1) un percorso semplice e rapido per l'individuo idoneo allo screening gratuito, 2) una rapida presa in carico qualora si identifichi l'infezione, 3) un percorso di follow-up post terapia presso il MMG indicato soprattutto in pazienti con altri cofattori di progressione del danno del fegato e altre cronicità.

I MMG non sono prescrittori ma devono essere considerati come attivi protagonisti in tutto il processo dal *counselling*, *pre-screening/screening/linkage* to care del paziente. Non si deve perdere il contatto con il paziente ai fini di uno screening attivo sia per gli aventi diritto, che per le popolazioni con evidenti fattori di rischio indipendentemente dalle fasce d'età e per il loro eventuale follow-up post terapia (sopra riportati). Al MMG più che allo specialista importa conoscere e registrare in cartella anche il test negativo ai fini di un inquadramento completo del paziente e un corretto e appropriato follow-up laddove il soggetto sia esposto a fattori di rischio.

Il decreto necessita di essere richiamato a livello regionale in più passaggi sia per il finanziamento dei test di screening che per procedere con accordi integrativi che rendano omogeneo il ruolo di MMG sul territorio nazionale e che garantiscano equità di accesso ai percorsi terapeutico-assistenziali a livello nazionale. In tal senso la *governance* dei processi che servono per realizzare questo importante obiettivo deve essere ben delineata nel piano nazionale e omogenizzata a livello regionale. È indispensabile che si prevedano in modo strutturato attività formative sulle attività dei MMG, con percorsi chiari e definiti, uguali per tutte le Regioni e su questo le società scientifiche e in particolare SIMG dovrebbero avere un ruolo chiave. Infatti, come società scientifica abbiamo il compito di formazione dei MMG, propedeutica a una migliore gestione delle risorse e all'integrazione tra medicina di territorio e quella specialistica.

Le Regioni devono predisporre per i MMG una mappatura dei laboratori pubblici specializzati che garantiscano i test di primo livello e nel caso di conferma, immediatamente il *reflex testing*, in un singolo passaggio, per garantire quindi percorsi semplificati di screening e per garantire la possibilità di accedere a un centro di cura vicino alla propria residenza.

Serve creare dei network tra MMG e strutture specialistiche distribuite sul territorio regionale implementando un modello di comunicazione tra le due reti dell'assistenza, quella territoriale e quella ospedaliera. Il MMG deve essere direttamente inserito in rete attraverso un'agenda informatizzata e gestire la prenotazione della visita di presa in cura autonomamente, con l'obiettivo di garantire in tempi rapidi l'appropriatezza diagnostica e terapeutica. Per realizzare in modo efficiente i suddetti passaggi è necessario uno strumento informatico che identifichi gli aventi diritto allo screening e che colleghi tutti i passaggi in modo informatizzato, *web-based*. Un tale collegamento avvantaggerebbe il paziente che viene indirizzato direttamente verso un percorso ben delineato e abbasserebbe notevolmente i tempi di intervento, passaggio cruciale per le persone non ancora a conoscenza della presenza di infezione prima dello screening.

Lo screening della coorte di nascita 1969-1989 attraverso qualsiasi contatto con un ospedale

Per realizzare uno screening anche nelle strutture sanitarie, come previsto dal decreto attuativo, è auspicabile inserire nei centri di prenotazione di qualsiasi visita ambulatoriale, per i ricoveri ordinari, quelli di Day hospital e del pronto soccorso, un codice univoco di screening per le coorti di nascita aventi diritto. Il MMG può prescrivere lo screening presso una struttura ospedaliera in qualsiasi richiesta per una visita specialistica sia della coorte avente diritto dello screening gratuito che per le persone che presentino fattori di rischio (sopra riportate). Sebbene in questo modo non emergerebbe l'infezione nelle fasce più giovani di popolazione e in quelli che non hanno bisogno di ospedalizzazioni, tale approccio è importante per identificare pazienti potenzialmente a rischio infettivo, veicolandoli pertanto, subito al trattamento.

Nessun sistema può avere successo senza una consapevolezza delle persone. È fonda-

mentale che il piano regionale di eliminazione preveda in modo sistematico il potenziamento della formazione e informazione. È necessario intraprendere campagne divulgative informative, anche attraverso la distribuzione di locandine negli studi dei MMG e altre forme di pubblicizzazione. Come luoghi di screening possono essere di supporto anche altre strutture, come le farmacie aderenti all'iniziativa, nel caso dell'applicazione dei test rapidi. Le farmacie possono essere di supporto sia per la sensibilizzazione che come luoghi di test rapido purché siano collegate alla rete clinico assistenziale per garantire un processo di screening collegato al test di conferma con il laboratorio di riferimento e la presa in cura per i positivi, senza causare perdite nella cascata di cura.

Bibliografia di riferimento

Andriulli A, Stroffolini T, Mariano A, et al. Declining prevalence and increasing awareness of hepatitis C virus infection in Italy: a population-based survey. *Eur J Intern Med* 2018;53:79-84.

Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato per l'uso razionale dei

farmaci anti-HCV disponibili in Italia Documento HCV 2020 - AISF - Associazione Italiana Studio del Fegato (webaisf.org).

European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *European Association for the Study of the Liver. J Hepatol* 2020;73:1170-1218.

Kondili LA, Blach S, Razavi H, Craxi A. Tailored screening and dedicated funding for direct acting antiviral drugs: how to keep Italy on the road to hepatitis C virus elimination? *Ann Ist Super Sanità* 2020;56:325-9.

Kondili LA, Gamkrelidze I, Blach S, et al. Optimization of hepatitis C virus screening strategies by birth cohort in Italy. *Liver Int* 2020;40:1545-55.

Kondili LA. HCV Screening in Italy: why and how. EASL International Liver foundation Newsletter. https://easl-iff.org/wp-content/uploads/2020/07/Kondili_HCV-Screening-in-Italy-Why-and-How.pdf

Legge N. 8, 28 febbraio 2020. Articolo 25 sexies - Screening nazionale gratuito per l'eliminazione del virus HCV (Gazzetta Ufficiale n. 51 del 29.02.20, Supplemento ordinario n. 1).

WHO. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis, 2016-2021. Towards Ending Viral Hepatitis. 2016, World Health Organization. www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

HS-Newsletter



Health Search

Istituto di Ricerca della S.I.M.G.

(Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie)

N.1 Vol.28 Gennaio-Febbraio 2021

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Epidemiologia, caratterizzazione e gestione del paziente affetto da russamento a livello della Medicina Generale	2
Efficacia della combinazione ibuprofene-paracetamolo nel trattamento dei disturbi muscoloscheletrici acuti tra i pazienti della Medicina Generale	11
Collaborazioni e Progetti Nazionali/Internazionali.....	14-16
Health Search Dashboard	17

ANALISI IN MEDICINA GENERALE

Epidemiologia, caratterizzazione e gestione del paziente affetto da russamento a livello della Medicina Generale

Il sonno rappresenta un elemento essenziale per il benessere psico-fisico di un individuo.

A cura di *Francesco Paolo Lombardo* e di *Marzio Uberti*



continua a pag. 2

RICERCA INTERNAZIONALE

Efficacia della combinazione ibuprofene-paracetamolo nel trattamento dei disturbi muscoloscheletrici acuti tra i pazienti della Medicina Generale

I disturbi muscoloscheletrici acuti sono comunemente riscontrati nella pratica clinica della Medicina Generale (MG) e risultano tra le condizioni a maggior impatto a livello globale.

A cura di *Alessandra Bettioli*, *Ettore Marconi*, *Alfredo Vannacci*, *Monica Simonetti*, *Alberto Magni*, *Claudio Cricelli*, *Francesco Lapi*



continua a pag. 11

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, caratterizzazione e gestione del paziente affetto da russamento a livello della Medicina Generale

A cura di **Francesco Paolo Lombardo**¹ e di **Marzio Uberti**²

¹ Macroarea Cronicità SIMG, Coordinatore settore pneumologia

² MMG Torino, Specialista fisiologia e mal app respiratorio

Panorama

Il sonno rappresenta un elemento essenziale per il benessere psico-fisico di un individuo. Già dagli anni '70, molte delle conseguenze derivanti dalla presenza di disturbi del sonno erano state riscontrate. I cosiddetti SDB (sleep-disordered breathing) comprendono un ampio spettro eterogeneo di condizioni patologiche ormai riconosciute ed associate a notevole morbilità.

Le condizioni che riguardano un aumento delle resistenze delle vie aeree superiori includono il russare, l'UARS (Upper Airway Resistance Syndrome) e l'OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome).

Il russamento costituisce uno degli elementi più frequenti e comuni tra le SDB, il quale se associato ad altre condizioni, come ad esempio l'aumento di peso, può comportare un'evoluzione fisiopatologica verso condizioni più severe, come l'OSAS, con il rischio di incorrere in complicanze anche di notevole gravità.

Il russamento si presenta in genere come un rumore generato nelle vie aeree superiori durante il sonno, senza necessariamente episodi di apnea o d'ipoventilazione durante l'inspirazione (o anche espirazione).

In generale, ogni porzione membranosa priva di un supporto cartilagineo (es. palato molle, l'ugola e le pareti della faringe) può produrre il classico rumore del russamento. Tuttavia, questo

solitamente è legato ai cambiamenti della configurazione e delle proprietà delle vie aeree superiori durante il sonno. Solitamente si produce più comunemente durante le fasi due, tre e quattro del sonno, a causa della diversa "elastance" delle vie aeree e del tono muscolare durante la fase REM (rapid eye movement) e non-REM.

Ad oggi, si stima che i russatori si attestino tra il 19 al 37%, fino a raggiungere una percentuale superiore al 50% dopo la mezza età.

I maschi tendono ad essere più soggetti al russamento rispetto alle femmine, probabilmente per le differenze dell'anatomia e della funzione faringea, dell'assetto ormonale, dei loro effetti sui muscoli delle vie aeree superiori e della distribuzione del grasso corporeo.

Difatti, tra i fattori predisponenti si riscontrano: l'età media o avanzata, l'obesità, l'aumento del peso corporeo, la postura del corpo, l'uso di alcool e di rilassanti muscolari, la retrognazia, l'ostruzione nasale, lo sviluppo di asma e il fumo. **Se inizialmente tale condizione era considerata più come un fastidio sociale, dopo la piena definizione di OSAS, il russamento ha cominciato a essere studiato come un importante sintomo clinico, in quanto risulta essere uno dei principali segni di allarme per la presenza o futura insorgenza di una condizione a potenziale maggior gravità, come l'OSAS.**

Difatti, il russamento è tra le principali ragioni per le quali un paziente si rivolge al suo medico, anche senza la presenza di OSAS o di altre sindromi delle vie respiratorie.

Valutare l'impatto epidemiologico del russamento anche mediante una caratterizzazione del paziente in base al suo profilo di comorbidità, nonché analizzarne la gestione diagnostica a livello della Medicina Generale, permetterebbe di mettere in luce il reale impatto di tale fenomeno nella pratica clinica ed allo stesso tempo migliorarne la gestione ed il monitoraggio.

Sulla base di tali premesse, il seguente studio si è posto l'obiettivo di analizzare il fenomeno del russamento nel setting della Medicina Generale, mediante l'impiego dei dati di HS, al fine di fornire il quadro epidemiologico completo e aggiornato di tale condizione, nonché della sua gestione da parte del MMG.

Costruzione degli indicatori

A partire dalla popolazione attiva al 31 Dicembre 2019, in carico agli 800 MMG del network HS, validati per la qualità del dato registrato, sono stati calcolati i seguenti indicatori.

Prevalenza (%) di Russamento, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti con una diagnosi legata al Russamento (ICD9 CM: 780.59) al 31 dicembre 2019;

- **denominatore:** numero di pazienti presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, attiva al 31 dicembre 2019.

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

- **numeratore:** numero di pazienti con una “nuova” diagnosi di Russamento (ICD9 CM: 780.59) al 31 dicembre 2019;
- **denominatore:** numero di pazienti presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, privi della malattia al 1° gennaio del 2019.

Distribuzione (%) dei pazienti con diagnosi di Russamento sulla base del valore di BMI, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti con BMI registrato (suddivisi in Obeso, Sovrappeso, Normopeso, Sottopeso, e Missing) nell'anno 2019;
- **denominatore:** numero di pazienti con una diagnosi di Russamento (ICD9 CM: 780.59) nel 2019.

Distribuzione (%) dei pazienti con diagnosi di Russamento in base all'abitudine al fumo, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti con registrazione dell'abitudine al fumo (suddivisi in Fumatore, Ex fumatore, Non fumatore e Missing) al 2019;
- **denominatore:** numero di pazienti con una diagnosi di Russamento (ICD9 CM: 780.59) al 2019.

Frequenza (%) di patologie concomitanti nei pazienti con diagnosi di Russamento, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti con almeno una diagnosi tra le seguenti comorbidità, (Ipertensione, Scompenso cardiaco, Fibrillazione atriale, Malattie ischemiche del cuore, Ictus, Dislipidemia, Diabete, Ipercolesterolemia, BPCO, IRC, Insufficienza respiratoria) al 2019;
- **denominatore:** numero di pazienti con una diagnosi di Russamento (ICD9 CM: 780.59) al 2019.

Prevalenza d'uso (%) di visite specialistiche e accertamenti tra i pazienti con diagnosi di Russamento, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di soggetti con una richiesta di visita specialistica/ accertamento (suddivise per le diverse discipline) nel 2019;
- **denominatore:** numero di pazienti con una diagnosi di Russamento (ICD9 CM: 780.59) nel 2019

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

Risultati dell'analisi

A partire dalla popolazione di assistiti degli 800 MMG ricercatori HS attivi al 31 Dicembre 2019 sono stati identificati 5.326 pazienti con diagnosi registrata per russamento, per una prevalenza stimata pari allo 0,53%. La condizione ha mostrato un trend in crescita negli ultimi 10 anni, passando dallo 0,08% nel 2010 al 0,53% nel 2019 (Figura 1).

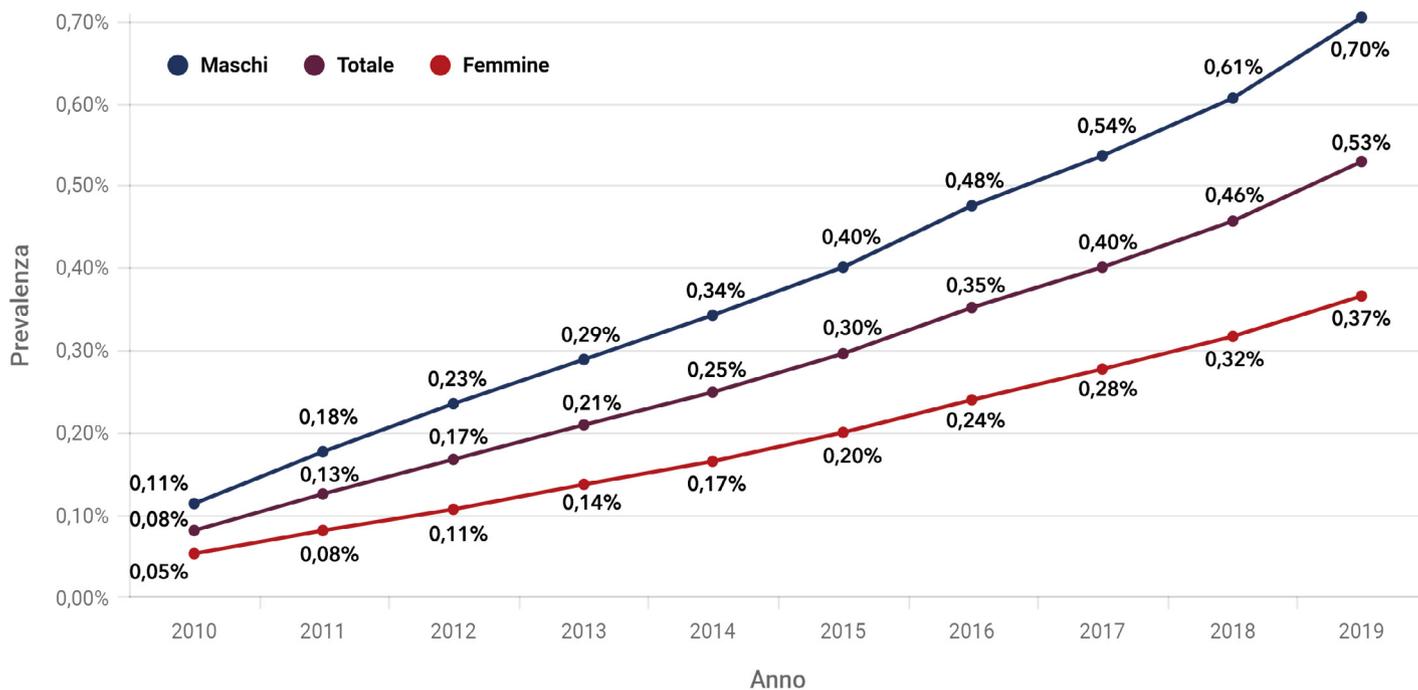
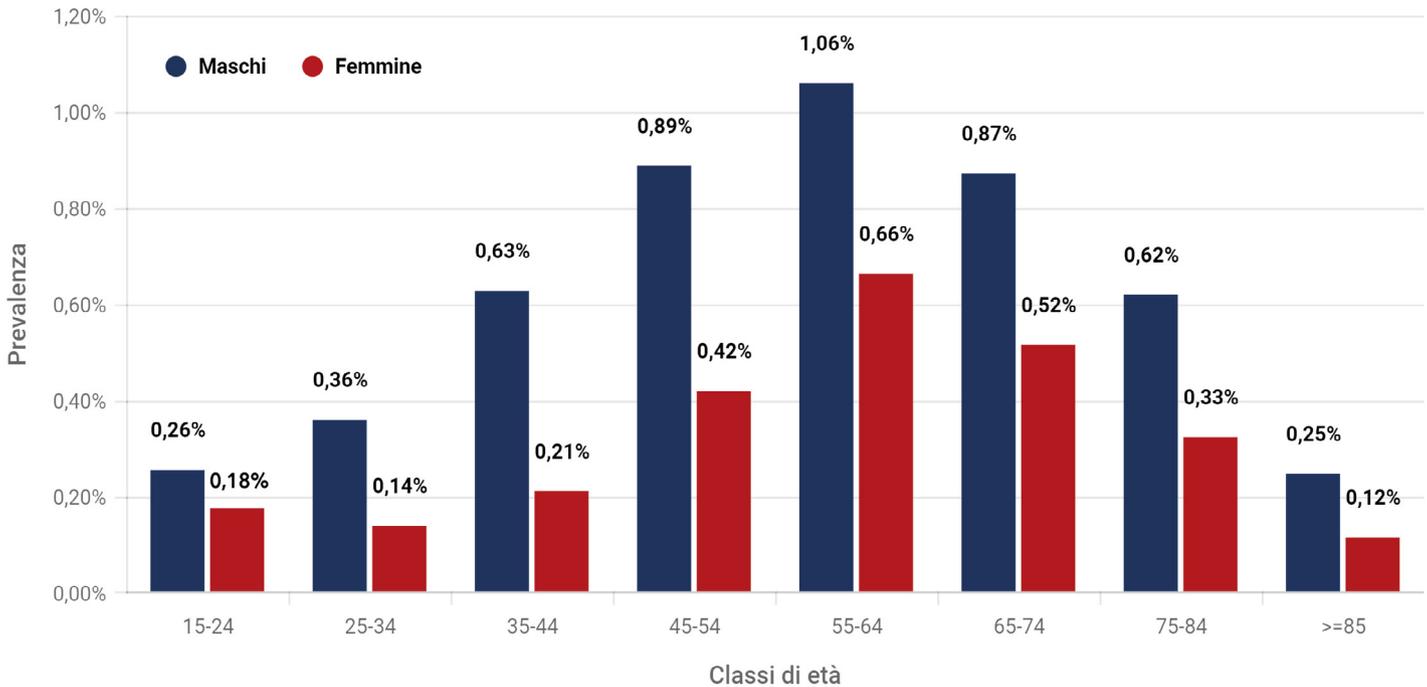


Figura 1. Prevalenza (%) di Russamento nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso. Anni 2010 - 2019.

Figura 2. Prevalenza (%) di Russamento nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso e classi d'età. Anno 2019.



La prevalenza risultava superiore negli uomini rispetto alle donne (M: 0,70% vs. F: 0,37%). Considerando le diverse fasce d'età, per entrambi i sessi, si osservava un progressivo incremento nella prevalenza all'aumentare dell'età, con il picco, sia per i maschi che per le femmine, nei pazienti di età compresa tra i 55 ed i 64 anni (M:

1,06% vs. F: 0,66%), per poi tornare a decrescere nei più anziani (Figura 2). L'analisi della prevalenza a livello regionale evidenziava una maggiore localizzazione della patologia principalmente nelle regioni del Nord (Figura 3). La regione che ha mostrato la stima più elevata è risultata essere l'Emilia-Romagna (0,94%), seguita dalla

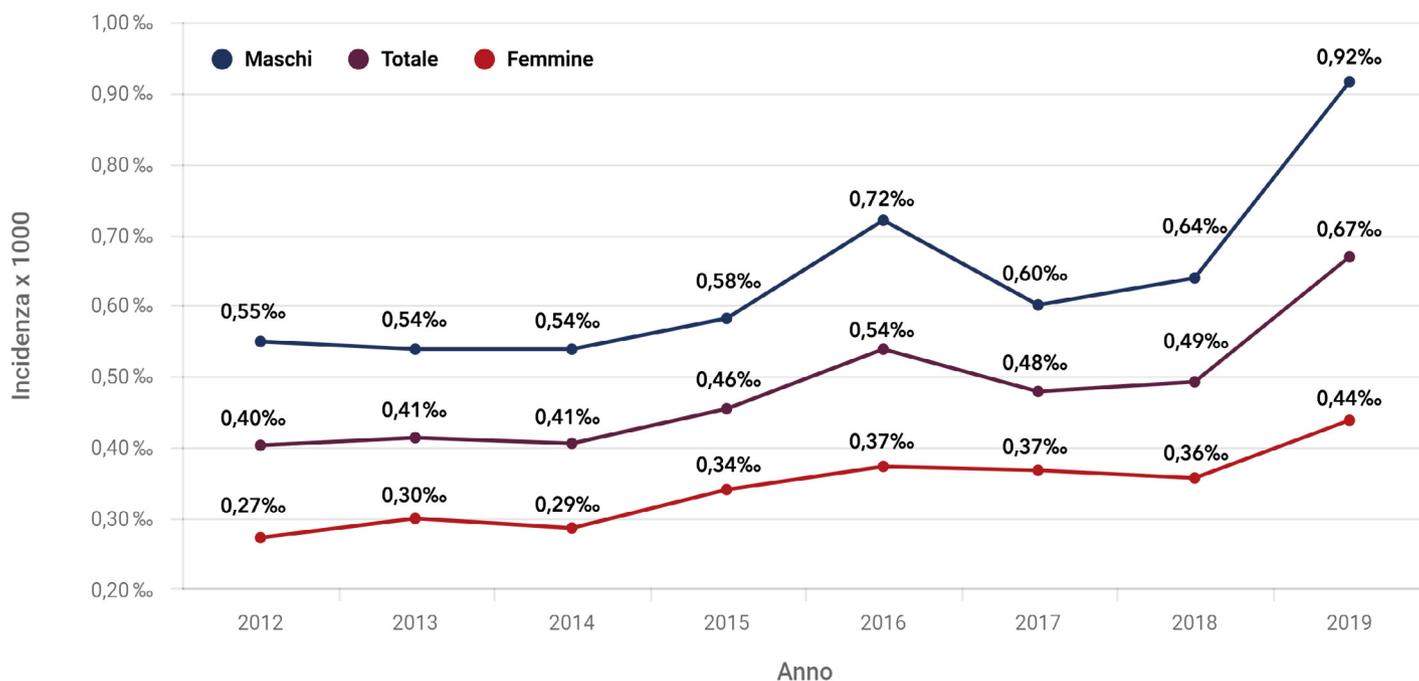
Lombardia (0,66%), dalla Puglia (0,74%), dal Friuli-Venezia Giulia, (0,72%) e dall'Abruzzo (0,59%).

Per quanto riguarda l'incidenza di russamento nel 2019, emergevano 670 nuovi casi per una incidenza pari al 0,67%. L'incidenza si è mantenuta sostanzialmente stabile nel corso degli anni, con un trend in lieve



Figura 3. Prevalenza (%) di Russamento nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per regione. Anno 2019.

Figura 4. Incidenza (%) di Russamento nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso. Anni 2012 - 2019.



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.

crescita (Figura 4). Come nel caso della prevalenza, l'incidenza è risultata più elevata nei maschi rispetto alle femmine (M: 0,92‰ vs. F: 0,44‰).

Stratificando l'analisi anche per fasce d'età, per entrambi i sessi l'incidenza aumentava al crescere dell'età e raggiungeva il picco nei pazienti di

età compresa tra i 45 ed i 54 anni per i maschi (M: 1,26‰), e tra i 55-64 anni per le femmine (F: 0,81‰) (Figura 5).

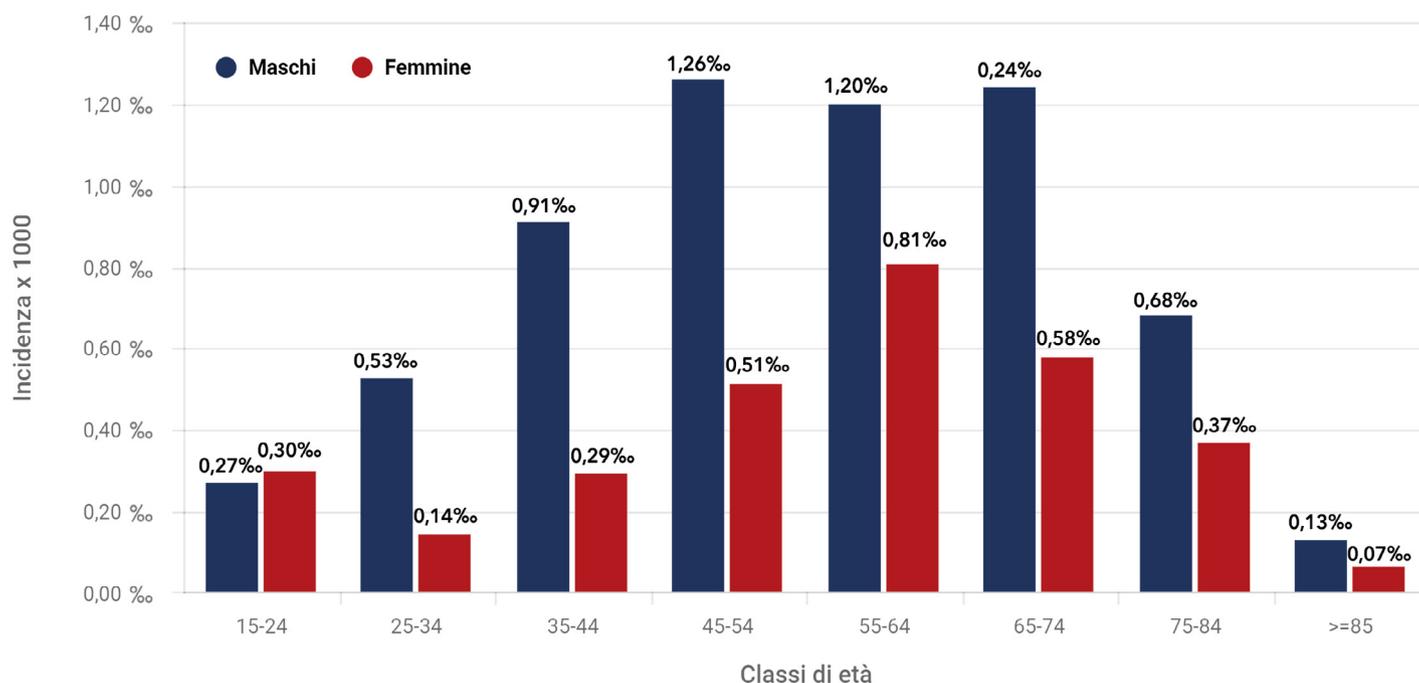


Figura 5. Incidenza (%) di Russamento nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso e classi d'età. Anno 2019.

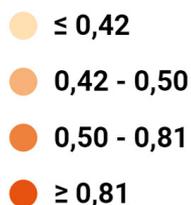


Figura 6. Prevalenza (%) di Russamento nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per regione. Anno 2019.

Analizzando l'incidenza del russamento su base regionale, come emerso dalla precedente analisi, questa risultava maggiore in Puglia (1,29%), in Friuli-Venezia Giulia (1,10%), Abruzzo (1,07%) seguita

dall'Emilia-Romagna (0,92%) e dalla Lombardia (0,82%) (Figura 6). Analizzando la distribuzione dei pazienti con diagnosi di russamento in base all'indice di BMI, emergeva come il 7,81% dei pazienti fosse

obeso, il 6,55% sovrappeso, il 3,44% normopeso mentre lo 0,04% risultava sottopeso. È importante però sottolineare come l'82,16% dei pazienti non possedesse un dato di BMI registrato in cartella (Figura 7).

Figura 7. Distribuzione (%) dei pazienti con diagnosi di Russamento sulla base del valore di BMI. Anno 2019.

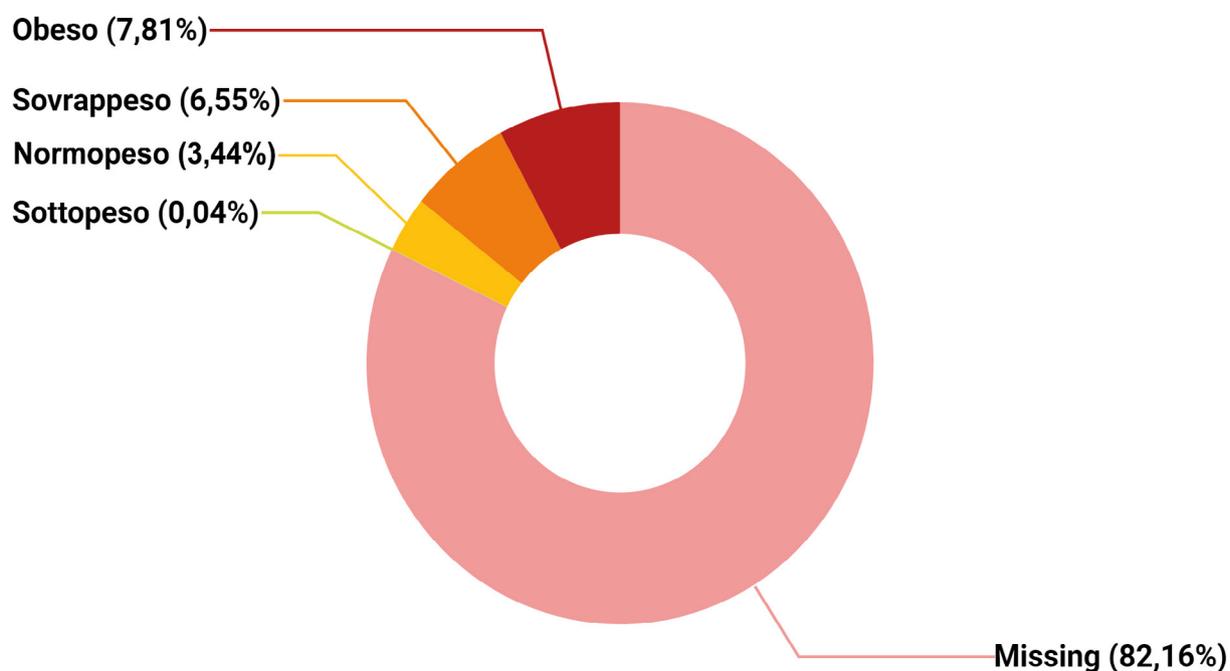


Figura 8. Distribuzione (%) dei pazienti con diagnosi di Russamento sulla base dell'abitudine al fumo. Anno 2019.



Per quanto concerne l'abitudine al fumo, la percentuale di dato mancante era inferiore rispetto al BMI, attestandosi al 22,87%. **Valutando l'abitudine al fumo nei pazienti con diagnosi di russamento, il 39,75% risultava non fumatore, il 19,68% ex fumatore ed infine il 17,71% veniva indicato come**

fumatore (Figura 8). Per quanto riguarda la gestione dei pazienti con diagnosi di russamento da parte del MMG, il 54,0% dei pazienti presentava una richiesta di visita otorinolaringoiatrica, seguita da quella pneumologica (19,1%) ed infine da una visita odontoiatrica (6,2%).

L'accertamento maggiormente richiesto dal MMG risultava essere il polisonnogramma, prescritto nel 19,8% dei pazienti, seguito dalla poligrafia (0,7%) e dal controllo della saturimetria (0,2%) (Figura 9).

Figura 9. Prevalenza d'uso (%) delle Visite specialistiche/accertamenti per i pazienti con diagnosi di Russamento in carico agli 800 Medici HS. Anno 2019.

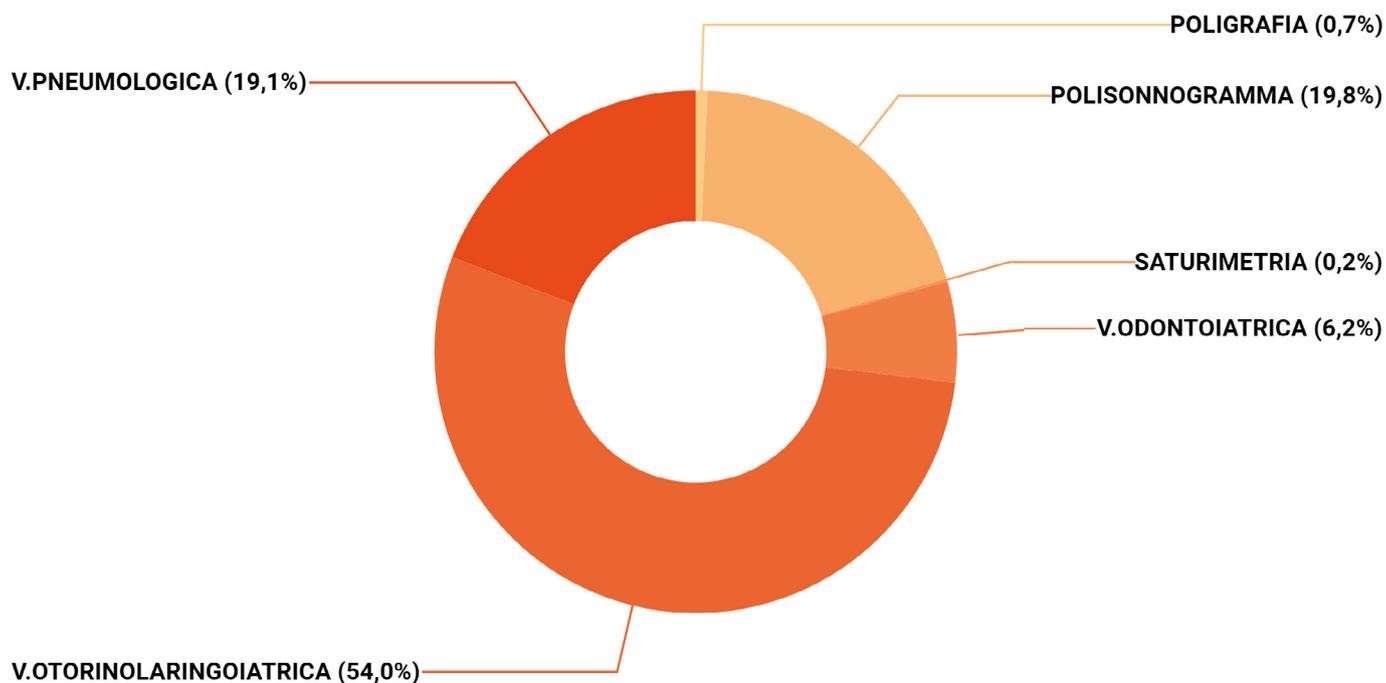
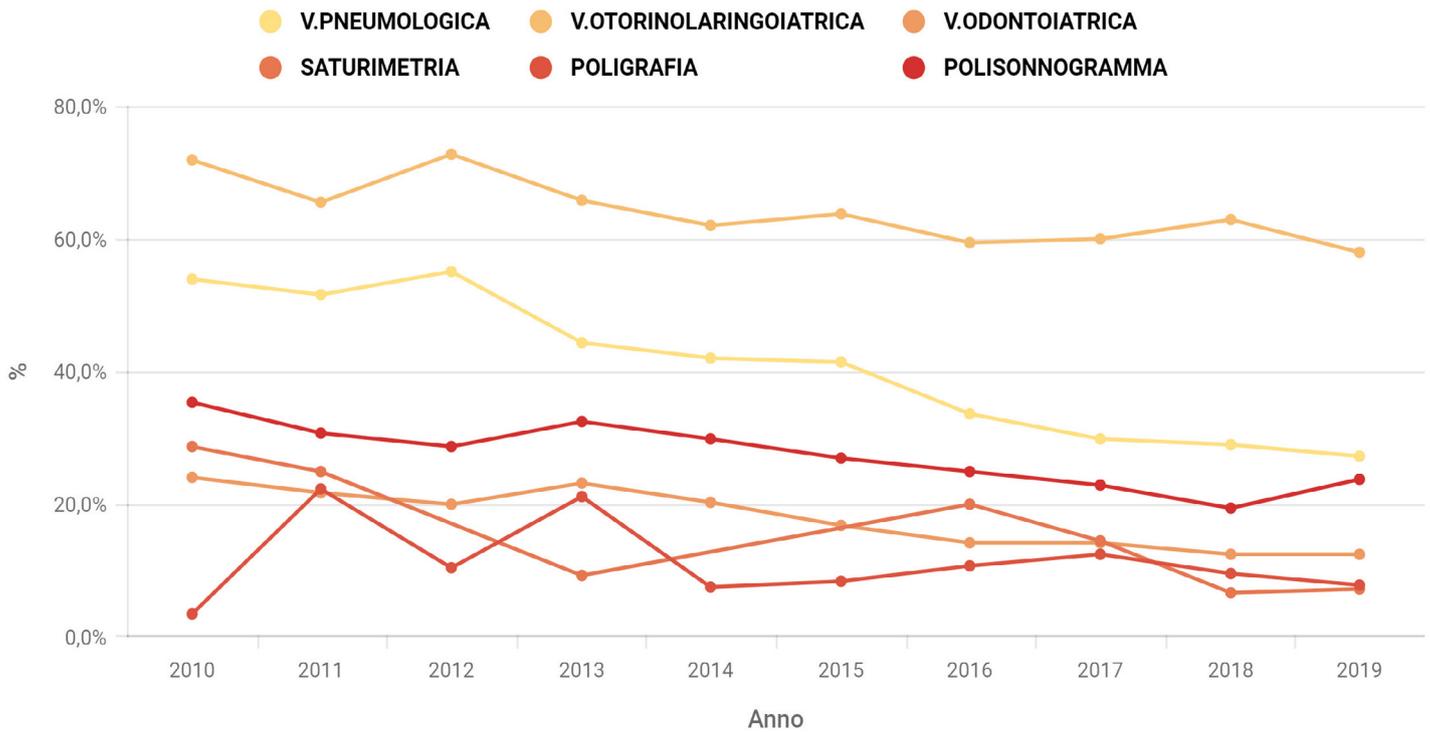


Figura 10. Analisi del trend di prevalenza d'uso (%) delle visite specialistiche/accertamenti per i pazienti con diagnosi di Russamento in carico agli 800 Medici HS. Anni 2010 - 2019.



Analizzando le distribuzioni di visite specialistiche/accertamenti prescritte nei pazienti con russamento stratificando l'analisi per anno (2010-2019), si osservava un trend costante

caratterizzato solo da lievi oscillazioni (Figura 10). Infine, i pazienti con diagnosi di russamento sono stati caratterizzati in termini di frequenza delle

patologie concomitanti (Figura 11). In particolare il 38,55% non presentava alcuna patologia concomitante tra quelle considerate. Diversamente, il 22,57% era

Figura 11. Distribuzione dei pazienti con diagnosi di Russamento in carico agli 800 Medici HS, in funzione del numero di patologie concomitanti. Anno 2019.

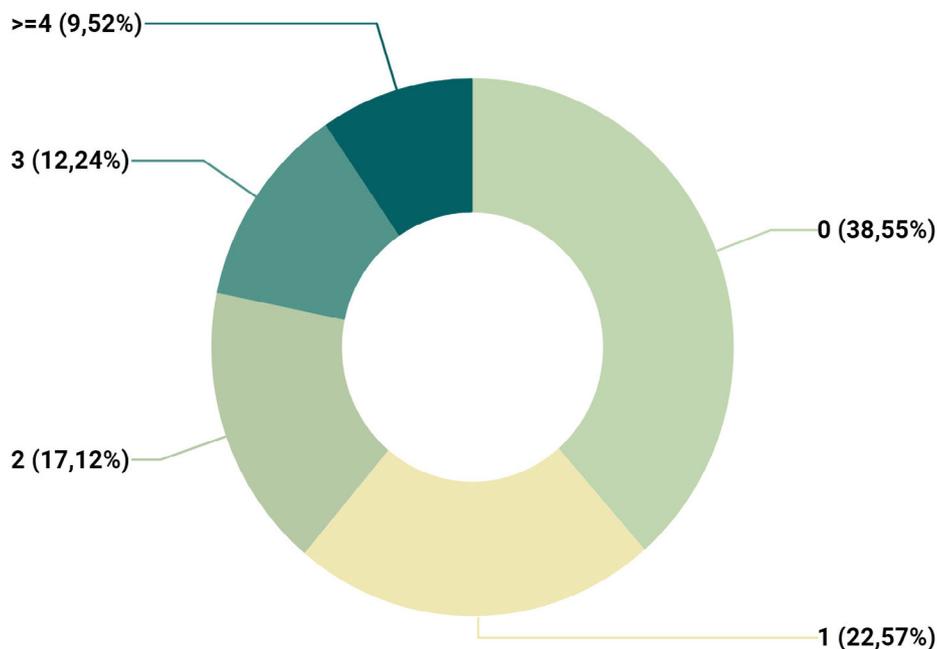
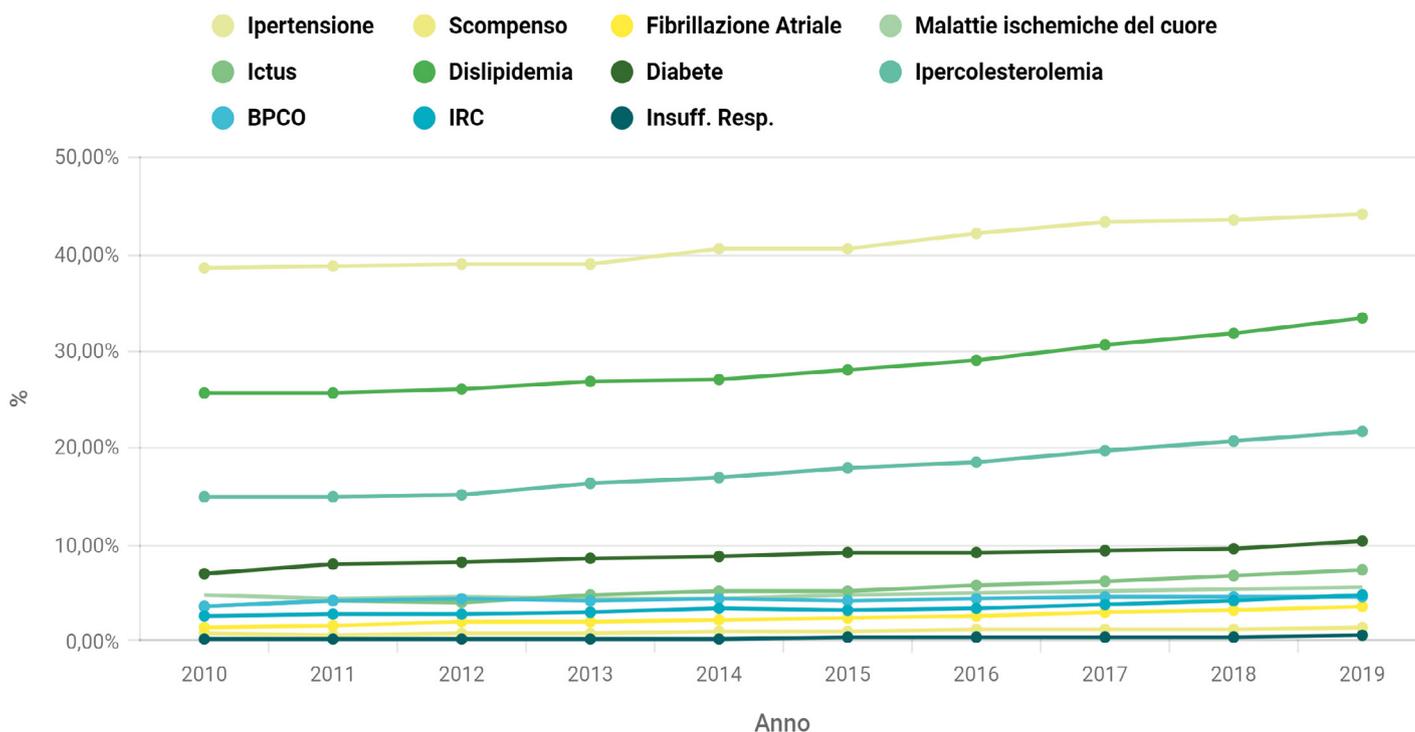


Figura 12. Analisi del trend di frequenza di patologie concomitanti nei pazienti con diagnosi di Russamento in carico agli 800 Medici HS. Anni 2010 - 2019.



caratterizzato da 1 comorbosità, mentre il 17,12%, il 12,24% e l'9,52% risultavano affetti rispettivamente da 2, 3 e 4 patologie concomitanti.

La patologia maggiormente frequente, nel corso degli ultimi 10 anni, risultava essere l'ipertensione arteriosa (44,14%), seguita dalla dislipidemia (33,35%), ipercolesterolemia (21,59%) e dal diabete (10,27%). Le restanti patologie presentavano frequenze inferiori al 7% (Figura 12).

Il parere del medico di medicina generale

Il russamento è ormai considerato dalla comunità scientifica appartenere alla categoria degli SDB. Tale concetto non è ancora divenuto patrimonio comune dell'opinione pubblica che lo ritiene un comportamento fastidioso ma innocuo se non per la persona che condivide la camera da letto con l'inopportuno russatore. Probabilmente anche per i medici, se si escludono coloro che se ne

occupano in modo specifico, la roncopatia non riveste un'attenzione particolare a fronte di altri disturbi quali le Apnee Ostruttive. Questa considerazione spiega la rilevante discrepanza tra i valori di prevalenza attesi e il dato registrato dai ricercatori HS.

Difficilmente il soggetto russatore si presenta dal proprio medico segnalando il fatto. Nella mia esperienza di medico generale le uniche volte in cui il sintomo è stato spontaneamente presentato riguardava soggetti di sesso maschile di mezza età la cui moglie manifestava al medico il proprio disagio e la propria difficoltà a mantenere un sonno ristoratore a causa del russamento del marito.

D'altro canto, adeguandosi alla cultura comune che comprende le barzellette e le lamentele coniugali, anche il medico non sembra aver ancora acquisito l'abitudine di chiedere in modo sistematico la presenza di russamento.

Ne risultano quindi una scarsa presentazione del problema da parte di chi ne è affetto e una scarsa

ricerca opportunistica da parte del medico. I dati presentati collocano la prevalenza intorno allo 0.5% sulla popolazione generale per giungere ad un valore di circa l'1% nei maschi di tra i 55 e i 64 anni a fronte di valori attesi rispettivamente del 19-37% e oltre 50%.

Da sottolineare, peraltro, come il trend di prevalenza aumenti di un logaritmo in dieci anni; questo riscontro può probabilmente essere attribuito all'effetto trainante dell'OSAS e di una progressiva maggior considerazione del problema.

Si rileva inoltre che in una percentuale superiore all'83% dei casi non è presente la registrazione del BMI. È interessante confrontare questo dato con quello riferito alla Sindrome delle Apnee Ostruttive (riportato nel numero della rivista SIMG 3 vol 27 2020) dove si rileva una mancanza di registrazione del BMI nel 79,74% dei casi.

Se ne può dedurre che il BMI in questo gruppo di patologie rimane un dato sottovalutato nonostante la

stretta correlazione epidemiologica e fisiopatologica che manifesta.

L'ultimo commento riguarda la valutazione dell'impostazione diagnostica. L'eterogeneità dei comportamenti rispecchia quella che si riscontra nell'analisi delle OSAS: poligrafia, polisonnografia, varie tipologie di visite. **Tutto ciò corrisponde alla differente gestione territoriale dei due problemi: non vi è una attribuzione precisa delle competenze ad uno specialista. A seconda di chi storicamente ha iniziato ad occuparsene in quel presidio ospedaliero o in quella struttura, le patologie del sonno sono gestite da otorinolaringoiatri, pneumologi, neurologi, ecc. Questa offerta differenziata comporta anche differenti percorsi diagnostico terapeutici che riflettono sia la differente formazione dello specialista in questione sia la diversa dotazione strumentale a disposizione. Ciò impedisce una coerenza diagnostica che consentirebbe una adeguata rilevazione del dato patologico.**

Concludendo è indispensabile che ad una contemporanea ed auspicabile crescita dell'attenzione al problema e a una opportuna formazione sul russamento si definiscano in modo più univoco le procedure e soprattutto che si renda più agevole l'accesso a strutture che al momento presentano tempi di attesa particolarmente lunghi anche per la più grave sindrome delle apnee ostruttive.

Per approfondire...

- Stradling JR. **Epidemiology of snoring and its consequences.** Monaldi Arch Chest Dis. 1995 Apr;50(2):123-8.
- Faber J, Faber C, Faber AP. **Obstructive sleep apnea in adults.** Dental Press J Orthod. 2019 Aug 1;24(3):99-109.
- Lin J, Suurna M. **Sleep Apnea and Sleep-Disordered Breathing.** Otolaryngol Clin North Am. 2018 Aug;51(4):827-833.
- Silva KV, Rosa ML, Jorge AJ, Leite AR, Correia DM, Silva Dde S, Cetto DB, Brum Ada P, Silveira Netto P, Rodrigues GD. **Prevalence of Risk for Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Association With Risk Factors in Primary Care.** Arq Bras Cardiol. 2016 Jun;106(6):474-80.

RICERCA INTERNAZIONALE

Efficacia della combinazione ibuprofene-paracetamolo nel trattamento dei disturbi muscoloscheletrici acuti tra i pazienti della Medicina Generale

Alessandra Bettiol¹, Ettore Marconi², Alfredo Vannacci¹, Monica Simonetti², Alberto Magni³, Claudio Cricelli³, Francesco Lapi²

¹ Department of Neuroscience, Psychology, Drug Research and Children's Health, University of Florence, Florence, Italy.

² Health Search, Italian College of General Practitioners and Primary Care, Florence, Italy. ³ Italian College of General Practitioners and Primary Care, Florence, Italy.

Tratto da: *International Journal of Clinical Pharmacy*

Sito web: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-020-01215->

Il contesto

I disturbi muscoloscheletrici acuti sono comunemente riscontrati nella pratica clinica della Medicina Generale (MG) e risultano tra le condizioni a maggior impatto a livello globale. Tali disturbi determinano un notevole carico di lavoro per i medici di medicina generale (MMG), nonché una voce consistente di spesa per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Le Linee Guida (LL.GG.) ufficiali suggeriscono di adottare una strategia globale basata su interventi educativi, psicologici, fisici e chirurgici e di utilizzare terapie farmacologiche analgesiche scelte sulla base delle caratteristiche del dolore.

In caso di scarso controllo della sintomatologia dolorosa attraverso l'utilizzo di analgesici di prima linea, come il paracetamolo, dovrebbe essere preso in considerazione il passaggio a farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o eventualmente a farmaci oppioidi.

Nonostante tali raccomandazioni, la gestione farmacologica nei disturbi

muscoloscheletrici acuti è spesso sub-ottimale. Inoltre, l'uso dei farmaci, soprattutto dei FANS, è spesso incontrollato, con il rischio di incorrere in un potenziale danno.

È noto come l'uso di FANS sia associato a un aumento da 3 a 5 volte del rischio di



complicanze gastrointestinali, comporti un aumento del 40-50% nel rischio relativo di infarto miocardico acuto, così come sia associato ad effetti collaterali a livello renale.

In tale contesto, un approccio

analgesico multimodale basato su combinazioni fisse di analgesici con pathway d'azione diversi ha il potenziale di aumentare l'effetto analgesico, riducendo il dosaggio dei singoli farmaci e, conseguentemente, il rischio di eventi avversi. Nel 2016 è entrato in commercio la prima combinazione fissa di ibuprofene-paracetamolo. Tuttavia, sono ad oggi disponibili pochi studi che valutano questa strategia farmacologica e nessuno di questi è stato condotto allo scopo di valutarne l'efficacia nel trattamento del dolore muscoloscheletrico acuto nel setting della MG.

Lo studio

A partire da tale scenario, la SIMG, in collaborazione con l'Università di Firenze, ha condotto uno studio con lo scopo di valutare l'effetto della combinazione fissa ibuprofene-paracetamolo, rispetto ad altri analgesici sistemici, in termini di persistenza del dolore muscoloscheletrico acuto valutata durante i primi 3 mesi di trattamento.

Utilizzando i dati contenuti nel database HS che raccoglie le informazioni di 800 MMG con dati validati su oltre 1 milione di assistiti, sono stati identificati e valutati tutti i pazienti trattati con analgesici per condizioni dolorose muscoloscheletriche acute (cioè, condizioni dolorose non croniche, identificate utilizzando una query validata da due MMG esperti).

Per ogni paziente, la prima prescrizione di analgesico è stata definita come la data di inizio dell'osservazione o data indice. Una successiva visita dal MMG legata a disturbi muscoloscheletrici nei primi 3 mesi successivi tale data è stata definita come indice di persistenza della sintomatologia dolorosa (outcome). Utilizzando tale approccio, è stato possibile stimare il rischio di persistenza del dolore tra i pazienti trattati con la combinazione fissa di ibuprofene-paracetamolo rispetto agli utilizzatori degli altri farmaci analgesici sistemici considerati nello studio.

Nel periodo compreso tra gennaio 2016 e giugno 2017, 102.216 pazienti sono stati trattati con farmaci analgesici sistemici per disturbi dolorosi muscolo-scheletrici acuti; tra questi 939 presentavano una prescrizione della combinazione fissa ibuprofene-paracetamolo.

Complessivamente, tali utilizzatori risultavano più giovani rispetto ai pazienti trattati con altri analgesici sistemici e **quest'ultimi erano maggiormente affetti da diabete, da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e osteoartrosi. Tuttavia, depressione, asma, malattie vascolari periferiche e cerebrovascolari risultavano più frequenti tra i pazienti trattati con la combinazione fissa ibuprofene-paracetamolo.**

Circa il 14% dei pazienti trattati con tale combinazione e più del 21% degli utilizzatori di altri analgesici presentavano una persistenza della

sintomatologia dolorosa. Utilizzando il modello di regressione di Cox, emergeva come i pazienti trattati con la combinazione fissa fossero caratterizzati da un minor rischio di persistenza del dolore rispetto ai trattati con altri analgesici sistemici.

Tali risultati sono stati confermati anche grazie alla realizzazione di tre differenti analisi di sensibilità. Difatti, i pazienti trattati con la combinazione fissa ibuprofene-paracetamolo presentavano un rischio di persistenza nettamente inferiore anche limitando la coorte agli utilizzatori incidenti di analgesici. Analogamente, riducendo il periodo di osservazione al primo mese di trattamento, rispetto ai 90 giorni dell'analisi principale, nonché escludendo 5515 utilizzatori di oppioidi si riscontravano risultati sovrapponibili a quelli ottenuti dall'analisi principale.



Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

L'analisi descritta consente di mettere in luce quello che è l'effetto della combinazione fissa ibuprofene-paracetamolo sulla persistenza della sintomatologia dolorosa legata a condizioni muscoloscheletriche acute nel setting della MG italiana, fornendo, inoltre, un'evidenza scientifica solida derivante dalla reale pratica clinica.

È stato possibile condurre questo studio solo grazie alle peculiarità della fonte di dati impiegata; il database HS. Infatti, per ogni singolo individuo, tale database consente di collegare alle informazioni sulle prescrizioni e sulle diagnosi (entrambe appositamente codificate), la presenza di comorbidità ed eventuali dettagli clinici riportati.

Questa tipologia di dati rende il database HS unico a livello Nazionale e permette di poter valutare e confrontare l'efficacia di diversi trattamenti farmacologici prescritti per il trattamento di condizioni molto frequenti ed impattanti per il MMG.

Grazie alla presenza dell'indicazione d'uso associata alle prescrizioni, caratteristica unica del database HS, è possibile condurre uno studio come quello appena descritto, senza il rischio di incorrere in risultati fortemente spuri e ciò ne dimostra l'estrema utilità ai fini di fornire evidenze scientifiche utili alla pratica clinica del MMG.

Collaborazioni e Progetti Nazionali



CEIS Tor Vergata

www.ceistorvergata.it

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



IQVIA Italia

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

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



ISTAT

www.istat.it

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



Istituto Superiore di Sanità

www.iss.it

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



Ministero della Salute

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

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

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

OsMed (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali)



L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale OsMed.

www.aifa.gov.it/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2019

Il Rapporto Nazionale sull'Uso dei Farmaci in Italia fornisce, dal 2001, una descrizione analitica ed esaustiva dell'assistenza farmaceutica nel nostro Paese. Da ormai molti anni, la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) collabora alla realizzazione del seguente Rapporto mettendo a disposizione i dati contenuti nel database Health Search/IQVIA HEALTH LPD. Tali dati, adeguatamente analizzati, consentono di fotografare lo stato di salute della popolazione italiana e di sviluppare indicatori di appropriatezza d'uso dei farmaci, intesi come elementi specifici e misurabili della pratica clinica, sviluppati sulla base di solide evidenze scientifiche e utilizzati come unità di misurazione della qualità dell'assistenza. Il contributo fornito da SIMG al Rapporto OsMed ha permesso, di fatto, di valutare la prevalenza di alcune patologie croniche in Italia, nonché l'appropriatezza prescrittiva in funzione delle caratteristiche cliniche dei pazienti.

OsMed (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali)



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

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

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

Osservatorio Nazionale sulla Salute delle Regioni Italiane

www.osservasalute.it



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

Collaborazioni e Progetti Internazionali



EMIF - Platform (European Medical Information Framework)

www.emif.eu

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



European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance

www.encepp.eu

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



The EU-ADR Alliance A federated collaborative framework for drug safety studies

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

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



The PHARMO Insitute

www.pharmo.nl

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



Health Search Dashboard

Health Search Dashboard

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

Panel Ricercatori HS
Popolazione impiegata per le analisi epidemiologiche.

Epidemiologia
Patologie in carico alla Medicina Generale

Carico di Lavoro
Contatti con i propri assistiti e prestazioni erogate

Impatto della co-morbidità
Distribuzione delle principali patologie concomitanti

Carte del Rischio
Mappatura del rischio per patologia

Simulazione scenari di Salute Pubblica

Modelli HS di predizione
Score predittivi di patologia

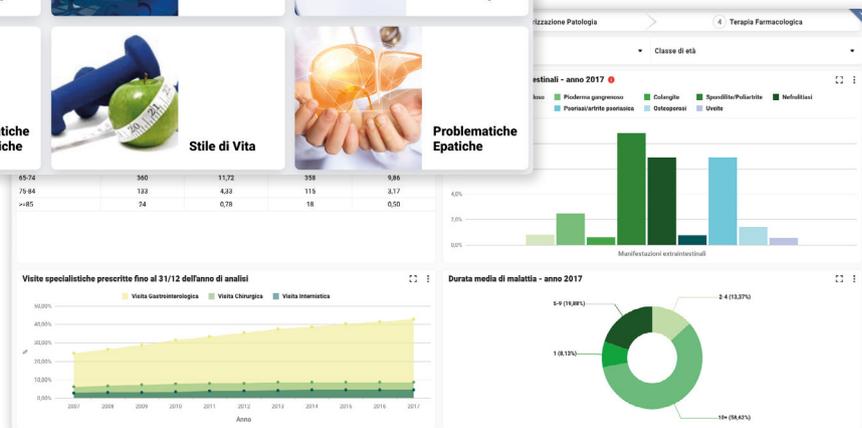
Richieste dei Ricercatori
Analisi ad hoc per patologia

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

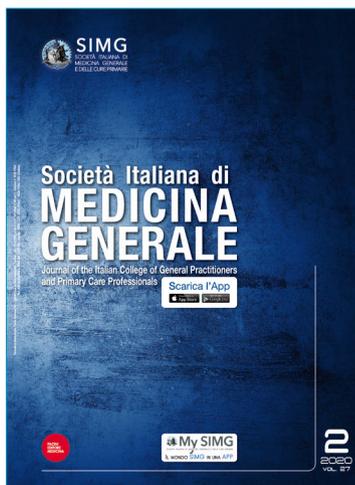
Valutazione del carico di lavoro in base ai contatti con gli assistiti e alle prestazioni erogate.



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



www.healthsearch.it/dashboard



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/publicazioni/software prodotte o sviluppate da SIMG o con il suo contributo

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

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

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

L'ANGOLO DELLO SPECIALISTA

Cardiovascular risk chart: past, present and future

Andrea Zanchè¹, Francesco Lapi², Damiano Parretti³

¹ SIMG Area CV; ² Direttore di Ricerca Health Search; ³ Responsabile SIMG Area CV

Summary

Nowadays there several cardiovascular (CV) risk estimation systems, which have been developed and validated nationally or internationally in several local cohorts and share some risk factors. In Italy the first score to be developed using a cohort of almost 19,000 apparently healthy patients is the CUORE algorithm, which is based on predictors such as age, sex, systolic blood pressure, total cholesterol, HDL-Cholesterol (HDL-C), presence of antihypertensive therapy, and smoking. The CUORE algorithm currently rules the reimbursement criteria of low-dose aspirin in Italy. The European SCORE algorithm, which is recommended by AIFA according to NOTA 13 is available for Italian physicians and includes sex, age, age, sex, systolic blood pressure, total cholesterol/HDL-C ratio, and smoking status. In essence, the two aforementioned algorithms referred to an old population which is very different from that currently in charge of Italian general practitioners (GPs). In addition, they exclude heart failure and atrial fibrillation, and they did not attempt to identify “new” clinically-relevant predictors, such as alcohol consumption, levels of uric acids, variation of triglycerides and/or fasting glucose. Given this background, Health Search researchers will attempt to update the CV risk charts and to develop and validate algorithms predicting cardio-oncologic events. These scores should be the tools supporting clinical decision making in CV and oncologic primary prevention.

Le malattie cardio- e cerebrovascolari costituiscono ancora oggi, in Italia, uno dei più importanti problemi di salute pubblica: esse sono tra le principali cause di morbosità, invalidità e mortalità. Rientrano in questo gruppo le più frequenti patologie di origine arteriosclerotica, in particolare le malattie ischemiche del cuore (infarto acuto del miocardio e angina pectoris) e le malattie cerebrovascolari (ictus ischemico ed emorragico). Va ricordato che chi sopravvive a una forma acuta diventa un malato cronico con notevoli ripercussioni sulla qualità della vita e sui costi economici e sociali che la società deve affrontare. Le malattie car-

dio- e cerebrovascolari, inoltre, sono fra i maggiori determinanti delle malattie legate all'invecchiamento, producendo disabilità fisica e disturbi della capacità cognitiva.

Un dato rilevante per la salute degli italiani è che in poco più di 30 anni la mortalità totale si è più che dimezzata (il tasso standardizzato di mortalità totale si è ridotto di oltre il 50% nel periodo 1980-2015) e il contributo delle malattie cardiovascolari (CV) è stato quello che più ha influito sul trend in discesa della mortalità (nello stesso periodo la mortalità per malattie ischemiche del cuore si è ridotta di circa il 63% e quella delle malattie cerebrovascolari di circa il 70%)¹.

Il progredire delle conoscenze di base sui meccanismi patogenetici dell'aterosclerosi e delle sue manifestazioni cliniche, unitamente allo sviluppo dell'epidemiologia cardio- e cerebrovascolare, ha permesso di identificare condizioni di rischio e determinanti di questa patologia. Nonostante la frequenza, queste malattie sono per la gran parte prevenibili attraverso l'adozione di sani comportamenti legati allo stile di vita, in particolare attraverso l'adozione di una sana alimentazione, attività fisica regolare, abolizione del fumo di tabacco e riduzione del consumo di alcol; queste abitudini aiutano a ridurre e/o a mantenere la pressione

Conflitto di interessi

Andrea Zanchè e Damiano Parretti dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Zanchè A, Lapi F, Parretti D. Cardiovascular risk chart: past, present and future. Rivista SIMG 2021;28(1):32-37.

© 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>

arteriosa, la colesterolemia, la glicemia a digiuno e l'Indice di Massa Corporea a livelli favorevoli. Così, parallelamente al crescere delle possibilità di trattamento medico e chirurgico della malattia già conclamata, si è venuta affermando la consapevolezza dell'importanza di interventi di tipo preventivo sugli stili di vita, al fine di impedire o ritardare l'insorgenza della malattia stessa. Sulla base dei fattori di rischio tradizionali la ricerca epidemiologica CV longitudinale ha portato all'elaborazione di carte del rischio, tra cui quelle italiane del progetto CUORE, che aiutano i clinici a stratificare il rischio CV del singolo paziente. L'Italia, a questo proposito, è uno dei pochi Paesi che ha il privilegio di avere carte del rischio costruite sulla propria popolazione.

L'utilizzo delle carte del rischio, sviluppatosi negli ultimi 20 anni, ha introdotto il concetto di rischio CV globale e ha portato al superamento di strategie esclusivamente limitate al controllo del singolo fattore di rischio. Le carte sono strumenti importanti perché consentono di stabilire il significato prognostico del singolo fattore di rischio nei confronti degli altri e di verificarne l'impatto in diverse realtà, dove esistono fattori di rischio differenti.

Stima del rischio CV

Nei soggetti apparentemente sani, il rischio CV è determinato in linea generale dall'interazione di fattori di rischio multipli. Questo costituisce il presupposto dell'approccio alla prevenzione mediante la valutazione del rischio CV globale.

Il rischio CV globale assoluto è un indicatore che permette di valutare la probabilità di ammalarsi di un evento CV maggiore nei successivi anni conoscendo il livello di alcuni fattori di rischio.

Sono stati sviluppati numerosi sistemi per la stima del rischio CV in soggetti apparentemente sani, fra cui quello di Framingham², gli algoritmi SCORE³, ASSIGN (modello elaborato dallo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)⁴, QRISK⁵, PROCAM (*Prospective Cardiovascular Munster Study*)⁶, CUORE⁷, le equazioni derivate da studi di coorte aggregati⁸ e gli score ARRIBA⁹ e Globorisk¹⁰. All'atto pratico, la

maggior parte di questi sistemi si equivalgono nel momento in cui vengono applicati a popolazioni fondamentalmente analoghe a quelle in cui sono stati validati.

Non bisogna dimenticare che carte diverse misurano probabilità di ammalare o di morire per cause diverse (infarto, morte coronarica, angina pectoris e insufficienza cardiaca il Framingham score, mortalità CV lo SCORE Europeo, il primo evento fatale o non fatale coronarico e cerebrovascolare il progetto CUORE) e quando si uniformano per endpoint si vede che non si differenziano, come nel caso del confronto tra Progetto CUORE e Progetto SCORE costruito con la funzione del rischio CUORE per la predizione della sola mortalità¹¹.

Nel complesso le carte sono strumenti obiettivi che considerano il continuum dei fattori di rischio e pertanto uniscono anche piccoli rischi distribuiti su più fattori. Inoltre permettono di utilizzare un linguaggio comune tra i vari operatori sanitari, rendono più facile la scelta del trattamento, anche sulla base del rapporto costo/beneficio e forniscono una misura valutabile nel tempo. Tutte le attuali linee guida sulla prevenzione delle malattie CV nella pratica clinica raccomandano di valutare il rischio CV globale in quanto l'aterosclerosi è causata generalmente dal concorso di una serie di fattori di rischio¹². La prevenzione delle malattie CV a livello individuale deve essere adattata al rischio CV globale di ciascun soggetto: più elevato è il rischio, più intensi devono essere gli interventi.

Una recente metanalisi che ha analizzato la riduzione del rischio CV in pazienti che ricevevano terapia antipertensiva non ha concluso a favore del concetto secondo il quale la riduzione del rischio assoluto sia maggiore nei soggetti che presentano un rischio più elevato alla linea base¹³. Questi risultati sono stati confermati da un'altra metanalisi ove è stato evidenziato un maggior rischio residuo durante trattamento nei soggetti con rischio elevato al basale, deponendo per la necessità di interventi tempestivi¹⁴. Sebbene spesso i medici richiedano l'indicazione di valori soglia ai quali attenersi per avviare un intervento preventivo, questo risulta problematico, poiché il rischio si configura come un continuum e non esiste

alcun valore specifico che determini, ad esempio, quando un farmaco sia automaticamente indicato o quando i consigli sullo stile di vita possano rivelarsi inutili.

Le categorie di rischio vogliono essere di aiuto ai medici nei rapporti con i loro assistiti, partendo dal presupposto che, seppur i soggetti a rischio più elevato sono quelli che possono trarre maggiori benefici dal trattamento dei fattori di rischio, la maggior parte dei decessi di una comunità si verificano nei soggetti con livelli inferiori di rischio per il semplice fatto di essere più numerosi dei soggetti ad alto rischio. Questo impone che una strategia indirizzata ai soggetti ad alto rischio debba prevedere anche iniziative di sanità pubblica volte a incoraggiare l'adozione di uno stile di vita sano e a ridurre i livelli dei fattori di rischio CV nella popolazione.

È fondamentale che i medici siano in grado di valutare rapidamente il rischio con sufficiente accuratezza. Lo screening consente di identificare una patologia non diagnosticata in precedenza o, in questo caso, un rischio aumentato di malattia CV non noto in soggetti asintomatici e può essere opportunistico, vale a dire eseguito senza predeterminazione ma quando se ne presenta l'occasione (ad es. quando il paziente si reca dal suo medico di medicina generale (MMG) per altri motivi), o sistematico, vale a dire eseguito sulla popolazione generale come parte di un programma di screening o su sottopopolazioni specifiche, come i soggetti con storia familiare di morte CV precoce o iperlipidemia familiare.

A partire dal 2003, il sistema SCORE è quello raccomandato dalle linee guida europee¹² sulla prevenzione delle malattie CV nella pratica clinica, in quanto basato su un ampio dataset rappresentativo della popolazione europea. Il sistema SCORE consente di stimare il rischio a 10 anni di un primo evento aterosclerotico fatale e comprende tutti i codici ICD (Classificazione Internazionale delle Malattie) potenzialmente riconducibili ad aterosclerosi. Storicamente, la maggior parte degli altri sistemi erano in grado di stimare unicamente il rischio di CAD, ma di recente alcuni sono stati modificati così da poter stimare il rischio di qualsiasi malattia CV¹⁵.

La scelta della mortalità CV invece che degli eventi totali (fatali e non fatali) è stata intenzionale anche se non apprezzata da tutti. L'incidenza degli eventi non fatali è estremamente influenzata dalla diversità delle definizioni e dei metodi di accertamento utilizzati. Occorre sottolineare che l'uso della mortalità consente la ricalibrazione per tener conto degli andamenti temporali della mortalità CV. Qualsiasi sistema di valutazione del rischio tenderà a una sovrastima nei paesi dove la mortalità si è ridotta e, viceversa, a una sottostima in quelli in cui la mortalità è aumentata. Ovviamente il rischio cumulativo di eventi fatali e non fatali è più elevato e i medici chiedono spesso che questo possa essere quantificato. I dati SCORE indicano che il rischio totale di eventi CV è di circa 3 volte superiore al rischio di eventi CV fatali negli uomini, stando a significare che un rischio di mortalità CV del 5% valutato con la carta SCORE corrisponde a un rischio cumulativo di eventi fatali e non fatali del 15%; tale moltiplicatore è pari a 4 nelle donne e leggermente inferiore a 3 volte nei soggetti anziani, in ragione dell'elevata probabilità di un primo evento fatale.

Le carte del rischio CUORE

Lo studio riguarda il follow-up di 17 coorti, arruolate tra la metà degli anni '80 e '90,

e seguite longitudinalmente alcune fino al dicembre 1998, altre fino al dicembre 2004. Delle 17 coorti, 15 avevano arruolato persone provenienti dalla popolazione generale, 2 persone provenienti da popolazioni lavorative. Le coorti avevano in comune la metodologia di raccolta di informazioni e misure dei fattori di rischio alla linea base. Avevano adottato questionari identici o confrontabili per la valutazione degli stili di vita (abitudine al fumo di sigaretta, attività fisica) e delle caratteristiche demografiche (scolarità, stato civile, occupazione). Inoltre, fattori biologici (colesterolemia, HDL-colesterolemia, glicemia, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, peso, altezza) erano stati misurati seguendo metodologie standardizzate. Confrontabili erano anche le informazioni disponibili sulla storia delle malattie, sul consumo di farmaci e sulla familiarità.

Cinque coorti sono state escluse, tre perché avevano a disposizione solo gli eventi fatali, una perché non aveva a disposizione l'informazione sulla prevalenza dell'infarto del miocardio e dell'ictus alla linea base e l'ultima perché si trattava di una coorte di persone di età superiore a 65 anni.

Per la valutazione del rischio CV sono stati quindi utilizzati i dati provenienti da dodici coorti di popolazione generale: MONICA-

Brianza 1, 2 e 3; MONICA-Friuli 1, 2 e 3; Brianza-PAMELA; Friuli-Emostatico; MATISS 83, 87 e 93; Napoli-ATENA e OEC del 1998-2002^{7,16}.

Per la costruzione della carta del rischio l'attenzione è stata concentrata sull'incidenza, cioè sul primo evento CV maggiore verificatosi in persone esenti da precedente evento CV, nella fascia di età 35-74 anni.

Le carte del rischio sono classi di rischio globale assoluto calcolate per categorie di fattori di rischio (età, sesso, diabete, fumo, pressione sistolica e colesterolemia). Per le carte, il periodo di follow-up mediano è stato di 10 anni per entrambi i sessi. Sono stati identificati e validati 632 eventi coronarici per gli uomini, di cui 163 fatali, e 264 cerebrovascolari, di cui 80 fatali; per le donne 300 eventi coronarici di cui 70 fatali e 207 eventi cerebrovascolari, di cui 72 fatali. Prendendo in considerazione le analisi di correlazione e le analisi univariate si è giunti a valutare il peso dei seguenti fattori di rischio: età, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale, colesterolemia HDL, abitudine al fumo, diabete e trattamento ipertensivo. Sono state stimate due funzioni separatamente per uomini e donne. Per gli uomini il fattore più impattante è l'età, nelle donne l'abitudine al fumo (Tab. I).

TABELLA I.

Modello degli azzardi proporzionali di Cox per la stima del rischio CV a 10 anni. Progetto CUORE, uomini e donne, 35-74 anni, senza precedente evento CV (da Giampaoli et al., 2010, mod.)¹⁶.

	Uomini				Donne			
	Coeff	HR ^a	IC 95% ^a	p	Coeff	HR ^a	IC 95% ^a	p
Età	0,072	2,05	1,87-2,25	< 0,0001	0,081	2,12	1,86-2,40	< 0,0001
PAS (mmHg)	0,013	1,29	1,21-1,39	< 0,0001	0,015	1,39	1,27-1,53	< 0,0001
Colesterolemia totale (mg/dl)	0,006	1,32	1,24-1,41	< 0,0001	0,005	1,24	1,13-1,36	< 0,0001
Colesterolemia HDL (mg/dl)	-0,012	1,17	1,09-1,26	< 0,0001	-0,016	1,28	1,15-1,42	< 0,0001
Fumo	0,483	1,62	1,40-1,87	< 0,0001	0,786	2,20	1,71-2,82	< 0,0001
Diabete	0,398	1,49	1,20-1,86	< 0,001	0,554	1,74	1,31-2,30	< 0,001
Trattamento antipertensivo	0,340	1,41	1,16-1,70	0,001	0,468	1,60	1,29-1,97	< 0,0001

Modelli aggiustati per coorte.

HR: hazard ratio; IC: intervallo di confidenza; PAS: pressione arteriosa sistolica.

^a HR calcolati considerando 1 deviazione standard in più per fattori continui (1 deviazione standard in meno per la colesterolemia HDL): deviazione standard uomini: età 10,0; PAS 20,3; colesterolemia totale 44,7; colesterolemia HDL 13,7; deviazione standard donne: età 9,3; PAS 21,9; colesterolemia totale 45,1; colesterolemia HDL 15,3.

Stima del rischio CV: nuove prospettive

Le carte disponibili per la valutazione del rischio CV presentano diversi limiti: 1) come già ribadito, sono state costruite prendendo in considerazione esiti differenti (ad es. eventi CV fatali e non fatali per le carte CUORE italiane ed eventi CV fatali per le carte SCORE europee); 2) negli anni le principali società scientifiche in ambito CV hanno modificato la definizione clinica dell'evento CV stesso (ad es. definizione di sindrome coronarica acuta); 3) nessuna carta del rischio CV considera eventi CV non ischemici (ad es. fibrillazione atriale e scompenso cardiaco); 4) le coorti utilizzate per la costruzione delle carte del rischio sono costituite da una popolazione "datata", che è differente, in quanto a caratteristiche demografiche e a distribuzione dei fattori di rischio CV all'interno della stessa, da quella che affersce oggi negli ambulatori di Medicina Generale (MG); 5) nessuna carta del rischio ha valutato l'effetto oncoprotettivo di alcuni farmaci CV, come l'acido acetilsalicilico. Per finire, oltre ai classici fattori di rischio CV maggiori inclusi nelle carte del rischio, esistono altri fattori di rischio che possono influire sulla determinazione del rischio CV globale. In linea di massima è importante che questi consentano di migliorare la stratificazione del rischio (ad es. mediante il calcolo dell'indice netto di riclassificazione [NRI]) e siano misurabili nella pratica clinica quotidiana. In linea generale, la riclassificazione è particolarmente utile in quei soggetti che presentano un livello di rischio prossimo alla soglia

decisionale, ad esempio un rischio SCORE del 5% (CUORE 20%), mentre nei soggetti a rischio molto elevato o molto basso, difficilmente l'impatto dei fattori di rischio aggiuntivi risulterebbe tale da determinare un cambiamento delle decisioni gestionali. Di fatto, ad oggi, nessuno dei fattori potenzialmente in grado di determinare una riclassificazione del rischio (Tab. II) ha mostrato evidenze tali da riuscire in questo intento. Partendo da questi presupposti i ricercatori di Health Search stanno portando avanti un importante progetto scientifico, condotto sulla popolazione afferente al setting di Cure Primarie finalizzato a:

- valutare l'impatto di "nuovi" predittori sul rischio CV così da sviluppare nuovi modelli di predizione del rischio CV
- sviluppare ed eventualmente validare carte del rischio oncologiche (cancro della prostata e coloretta)

Risultati

Lo studio ha coinvolto una popolazione di quasi 200.000 pazienti. Questi sono stati suddivisi per epoca di arruolamento in due diverse coorti, la prima (coorte 1) costituita da pazienti arruolati nella finestra temporale 1998-2002, la seconda (coorte 2) nel periodo 2008-2012, in analogia a quanto effettuato dai ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito del progetto CUORE. Le caratteristiche al baseline dei pazienti arruolati sono riportate nella Tabella III. Si noti come due coorti (1998-2002 e 2008-2012) risultino essere omogenee per sesso ed età.

L'analisi delle variabili studiate permette di

valutare in che modo sia variata la distribuzione dei fattori di rischio all'interno della popolazione nel corso degli anni.

La quota di pazienti obesi o sovrappeso è aumentata negli anni, ed è circa 4 volte superiore nella coorte 2008-2012 rispetto alla coorte 1998-2002. Anche per la popolazione diabetica si è registrato un incremento sostanziale, così come per quella con storia di malattie CV, iperuricemia, depressione e ansietà. Si è ridotta la popolazione ipertesa, sebbene i livelli pressori non siano dissimili tra le due coorti. Per quello che riguarda i dati biomorali, si è rilevata una riduzione dei valori medi di glicemia a riposo e di emoglobina glicata, così come dei livelli di colesterolo totale e di trigliceridemia. È aumentato negli anni il "carico farmacologico", ossia la quota di pazienti in terapia con agenti ipotesivanti e ipolipemizzanti.

Gli eventi CV registrati nella popolazione hanno compreso non solo gli eventi ischemici, ma anche lo scompenso cardiaco e fibrillazione atriale. In tal senso si sono verificati 83349 eventi nella coorte 1998-2002 e 50409 eventi nella popolazione 2008-2012. La tipologia di evento più frequente è stata in ambedue le coorti la fibrillazione atriale (circa il 40% del totale), seguita dagli eventi ischemici (30-35%) e lo scompenso cardiaco (20-22%). Come accennato in precedenza, al fine di valutare l'eventuale impatto oncoprotettivo di alcuni medicinali CV, nelle popolazioni delle due coorti sono stati registrati anche gli eventi oncologici, ovvero tumore del colon (9881 eventi nella coorte 1998-2002 e 5401 eventi nella coorte 2008-2012) e tumore della prostata (7823 eventi coorte 1998-2002 vs 4160 nella coorte 2008-2012).

Tra le variabili oggetto di studio, alcune sembrano essere possibili nuovi predittori indipendenti di rischio CV all'analisi multivariata, tra cui la glicemia a digiuno, l'utilizzo di farmaci antipsicotici e una storia familiare di malattia CV.

Conclusioni

L'analisi e il mining dei Big Data in campo sanitario rappresentano una disciplina nascente che avrà un impatto sempre più profondo nel campo della medicina e della

TABELLA II.

Alcuni esempi di fattori potenzialmente in grado di determinare una riclassificazione del rischio (da Piepoli et al., 2016, mod.)¹².

Stato socio-economico, isolamento sociale o mancanza di supporto sociale
Storia familiare di malattia CV precoce
BMI (<i>body mass index</i>) e obesità centrale
Quantificazione del calcio coronarico mediante Tomografia Computerizzata
Presenza di placche aterosclerotiche all'ultrasonografia carotidea
Indice pressorio caviglia-braccio

TABELLA III.

Caratteristiche al baseline dei pazienti arruolati.

Variabili	Coorte 1 (1998- 2002)		Coorte 2 (2008- 2012)	
	N = 930396	%	N = 1046682	%
<i>Sesso</i>				
Maschi	437293	47,0	499418	47,71
Femmine	493103	53,0	547264	52,29
<i>Età</i>				
Anni (media)	45,48	18,40	46,48	18,70
<i>Comorbilità</i>				
Diabete	23415	2,52	54578	5,21
Durata del diabete (anni)				
≤ 2	13787	58,88	14658	26,86
> 2 - ≤ 5	3859	16,48	14052	25,75
> 5 - ≤ 10	3188	13,62	18326	33,58
> 10 - ≤ 15	969	4,14	4323	7,92
> 15 - ≤ 20	1612	6,88	3219	5,90
Storia familiare di MCV	5570	0,60	77130	7,37
Ipercolesterolemia familiare	73	0,01	1181	0,11
Iperuricemia	7363	0,79	31800	3,04
Depressione	7640	0,82	33212	3,17
Ansia	19722	2,12	92346	8,82
<i>Altre variabili cliniche</i>				
Pressione arteriosa sistolica				
<140 mmHg	6048	33,43	10012	50,76
≥ 140 mmHg	12045	66,57	9713	49,24
Pressione arteriosa diastolica				
< 90 mmHg	12929	71,46	16717	84,75
≥ 90 mmHg	5164	28,54	3008	15,25
Colesterolo totale				
< 240 mg/dL	7356	57,89	14266	77,94
≥ 240 mg/dL	5351	42,11	4037	22,06
Colesterolo totale mg/dl (media)	242,11	40,654	216,27	40,109
Colesterolo HDL mg/dl (media)	52,36	14,228	53,48	14,213
Glicemia a digiuno mg/dl (media)	140,34	49,021	128,25	39,747
HbA _{1c} %(media)	7,76	2,768	7,72	4,325
Trigliceridemia (mg/dL) (media)	204,94	143,314	175,7	159,59
<i>Farmacoterapia</i>				
Antipertensivi	23052	2,48	32064	3,06
Ipolipemizzanti	4263	0,46	12472	1,19
Antipsicotici	1646	0,18	2804	0,27

tutela della salute. I *Real World Data*, analizzati con le più appropriate tecniche statistiche e organizzati in modo tale da rispondere a un preciso quesito stabilito ex-ante, si trasformano in *Real World Evidence* e consentono di ottenere informazioni sulle patologie o sulle terapie nelle reali condizioni di cura. In questo senso, i dati raccolti dai ricercatori di *Health Search* nel setting di Cure Primarie possono rappresentare l'enorme potenziale contributo che la MG può dare nella ricerca di potenziali nuovi fattori di rischio che permettano di migliorare lo screening opportunistico delle patologie CV.

Bibliografia

- 3 Rapporto Osservasalute 2018 - Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.
- 4 D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
- 5 Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur H J* 2003;24:987-1003.
- 6 Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172-6.
- 7 Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007;335:136.
- 8 Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-5.
- 9 Giampaoli S. CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:161-2.
- 10 Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2935-59.
- 11 Krones T, Keller H, Sonnichsen A, et al. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2008;6:218-27.
- 12 Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:339-55.
- 13 Donfrancesco C, Palmieri L, Cooney MT, et al. Italian cardiovascular mortality charts of the CUORE project: are they comparable with the SCORE charts? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:403-9.
- 14 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
- 15 Sundstrom J, Arima H, Woodward M, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014;384:591-8.
- 16 Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk - overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2305-14.
- 17 Board JBS. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014;100(Suppl 2):ii1-ii67.
- 18 Giampaoli S, Vannucchi S. Gruppo di ricerca del Progetto CUORE - Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari e del Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. Il progetto CUORE: analisi preliminari per l'aggiornamento delle carte del rischio e del punteggio individuale. *G Ital Cardiol* 2010;11(5 Suppl 3):20S-24S.

Il farmaco equivalente per il paziente: giudizi e percezione di efficacia

Tecla Mastronuzzi, Davide Ficco, Ignazio Grattagliano

SIMG Bari

Summary

In recent years, laws and public initiatives have encouraged the use of equivalent drugs, although in some cases poorly organized projects resulted in discontent among doctors and confusion among patients. The decision to use equivalent drugs involve at least three figures: the prescriber, the pharmacist and the patient. Little is known about the patients' point of view and this work aimed to assess their perception, use and degree of satisfaction. A questionnaire containing 9 multiple choice questions regarding the experience with equivalent drugs was distributed to patients in the waiting room of 22 GPs. 687 voluntarily and anonymously filled questionnaires were collected. About a quarter of patients indicated they had never used an equivalent drug and 14% referred about an "unsatisfactory" experience. Data suggest the need to provide more information to patients, often still anchored to old prejudices linking the use of equivalent drug exclusively to economic saving factors at the expense of efficacy, safety and reliability. It appears essential to invest in the training of health professionals who often guide such a choice.

Introduzione

La definizione di farmaco generico è contenuta nell'Articolo 10 Comma 5 Lettera b del Decreto Legislativo 219 del 2006: "medicinale generico: un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità"¹. Pertanto, per farmaco generico, o equivalente, si intende un medicinale che contiene la stessa quantità di principio attivo e presenta la stessa biodisponibilità del prodotto "originator" a brevetto scaduto.

In realtà, il termine generico è da considerare a tutti gli effetti sinonimo di equivalente.

La modifica del nome in equivalente è stata disposta dal Ministero della Salute, onde evitare che il termine generico potesse essere considerato in qualche misura riduttivo per questa tipologia di farmaci.

L'introduzione dei farmaci equivalenti è stata percepita come una scelta finalizzata al "risparmio" non solo in termini economici ma anche di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale. Invece il significato di "Generic medicinal product" va ben al di là del mero concetto di risparmio e rappresenta in tutti i paesi del mondo un modello in grado di garantire la presenza sul mercato di validi strumenti terapeutici e contestualmente la possibilità di liberare risorse economiche da investire in nuove strategie sanitarie²⁻¹¹.

I farmaci equivalenti hanno contribuito in molti Paesi europei, come il Regno Unito e la Germania in maniera sostanziale, a riequilibrare la spesa sanitaria per la farmaceutica senza intaccare la qualità del sistema di cura. Anche in Italia, sia pur con ritardo, il farmaco equivalente è oramai una realtà consolidata, nonostante rappresenti una quota di mercato ancora molto bassa rispetto al totale della spesa per farmaci. I dati IQVIA¹² riportano che i medicinali equivalenti in UE rappresentano il 67% del mercato totale del farmaco e offrono cure di qualità a oltre 500 milioni di pazienti.

In Italia, molte leggi sono state promulgate per promuovere la diffusione del farmaco equivalente, anche se in alcuni casi (come il Decreto-Legge del 24 gennaio 2012 che

Conflitto di interessi

Tecla Mastronuzzi dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Mastronuzzi T, Ficco D, Grattagliano I. Il farmaco equivalente per il paziente: giudizi e percezione di efficacia. Rivista SIMG 2021;28(1):38-42.

© 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>

dava facoltà ai farmacisti di sostituire i farmaci prescritti dal medico purché generici col prezzo più basso)¹³ hanno moltiplicato i problemi, generando malcontento tra i medici e confusione tra i pazienti. Ma forse ciò che è veramente mancato a danno dei farmaci equivalenti è stata una politica di sostegno culturale, centrata sulla corretta informazione ai cittadini, oltre che di convincimento “scientifico” dei medici prescrittori basato sulla formazione e sulla discussione nei luoghi appropriati.

L'utilizzo del farmaco equivalente nella realtà italiana ha sempre sofferto di una sorta di “pregiudizio” che, di volta in volta, ha valutato la concentrazione del principio attivo, l'uso degli eccipienti, la reale efficacia. A causa di queste considerazioni, l'utilizzo del farmaco equivalente, che in termini di costo/efficacia può rendere di sicuro un “buon servizio” all'economia della salute pubblica, in Italia è cresciuto con grande lentezza e tutt'oggi mantiene sacche di scetticismo che ne limitano ampiamente l'impiego^{14,15}. Infatti, una recente indagine ha stabilito che il 95% della popolazione italiana è a conoscenza dell'esistenza dei farmaci equivalenti e che la maggior parte delle persone considera la qualità dell'equivalente uguale a quella del brand. Fa eccezione la fascia d'età > 70 anni che per il 57% considera il farmaco equivalente di qualità inferiore¹⁶. L'impiego di medicinali equivalenti in Italia è passato dall'1,1% del totale delle confezioni di medicinali rimborsate dal SSN nel 2001, al 21,5% nel 2017¹⁷ e al 30,2% nel 2019. Si consideri, a titolo di esempio, che la quota di mercato dei medicinali generici in Germania, Paesi Bassi e Regno Unito già nel 2016 risultava superiore al 60%¹⁸. Ammonta infine a 829,3 milioni di euro il totale del differenziale di prezzo pagato di tasca propria dai cittadini italiani nei primi nove mesi del 2019 per ottenere il *branded* a brevetto scaduto invece dell'equivalente¹⁷.

Per quanto riguarda l'analisi dei consumi per area geografica, in base ai risultati dell'ultimo report annuale del centro studi di Assogenerici su dati IQVIA, da gennaio a settembre 2019 il consumo degli equivalenti è risultato concentrato al Nord (37,3%), che distanzia decisamente il Centro (27,9%) e il Sud Italia (22,4%) a fronte di una media

nazionale del 30,2%. In particolare, a guidare la classifica dei consumi di equivalenti è la Provincia Autonoma di Trento (43% sul totale delle unità rimborsate SSN a fronte di una percentuale di farmaci a brevetto scaduto pari all'84,2%), seguita da Lombardia (39,3% sull'81,6% di farmaci a brevetto scaduto), Friuli-Venezia Giulia (37,2% sull'83% di farmaci a brevetto scaduto) ed Emilia-Romagna (37% sull'84% di farmaci a brevetto scaduto). La Puglia si colloca verso la fine della classifica (24% di equivalenti sull'80% di farmaci a brevetto scaduto).

Le cause del sottoutilizzo dei medicinali equivalenti in Italia non sono del tutto chiare, ma potrebbero essere imputabili a diversi fattori. In passato alcuni autori hanno dimostrato una maggiore ritrosia da parte dei pazienti ad assumere medicinali equivalenti a causa di dubbi e pregiudizi^{16,19}. In questo contesto, l'influenza degli operatori sanitari (e.g., medici, farmacisti) sembra avere un importante ruolo nelle scelte dei pazienti relativamente alla loro propensione a utilizzare medicinali equivalenti^{20,21}.

A distanza di un decennio dalla disponibilità dei farmaci equivalenti in Italia, il medico di medicina generale (MMG) ha imparato a conoscerli e a utilizzarli al meglio. Tuttavia, nella pratica clinica quotidiana emergono alcune criticità che lo vedono direttamente coinvolto per la peculiarità del rapporto medico-paziente intrinseco alla medicina di famiglia: il MMG è fulcro del processo di cura ed è a lui che il paziente si affida completamente.

Scopo del lavoro

Questa indagine ha l'obiettivo di valutare la percezione del processo conoscitivo, l'utilizzo e il grado di soddisfazione del farmaco equivalente tra i pazienti afferenti ad ambulatori di Medicina Generale (MG), di identificare e isolare i processi alla base del pregiudizio e della dispercezione nei confronti del farmaco non-brand da parte dei pazienti ed effettuare uno screening indiretto sull'operato delle figure di area sanitaria coinvolte in tale processo (MMG, farmacista).

Materiali e metodi

L'indagine è stata effettuata nel mese di

maggio 2019, preso gli ambulatori di 22 MMG esercitanti la propria professione nelle province di Bari e BAT.

Il protocollo dello studio ha previsto la distribuzione in sala d'attesa di un questionario a risposta multipla riguardante i farmaci equivalenti e il loro utilizzo con l'adesione su base volontaria e anonima. Tale questionario è stato fornito su supporto cartaceo al fine di facilitarne la compilazione nelle fasce di età più avanzate e meno inclini agli strumenti digitali (Fig. 1).

Il questionario è stato suddiviso in due parti: la prima parte riguardava i dati personali del paziente nel rispetto dell'anonimato. La seconda parte conteneva nove domande complessive da sottoporre al paziente, con compilazione vincolata in maniera progressiva in base alle risposte fornite e indagavano i seguenti argomenti: utilizzazione di farmaci equivalenti/generici e motivazione della risposta affermativa o negativa, patologie per le quali è stato scelto il farmaco generico/equivalente, fiducia nei confronti del farmaco generico/equivalente, motivazione della fiducia o della mancanza, scelta di un unico produttore in caso di utilizzazione del farmaco generico/equivalente, giudizio complessivo sull'esperienza del farmaco generico/equivalente. L'anonimato era garantito dall'inserimento del questionario compilato direttamente in un contenitore chiuso attraverso fessura intagliata.

Complessivamente sono stati analizzati 687 questionari. Sono stati esclusi dall'analisi statistica i questionari non completi e quelli compilati in modo erroneo (es. più risposte date a domanda a risposta multipla).

Risultati

Le caratteristiche anagrafiche e il grado di istruzione del campione di studio sono riportati in Tabella I.

Il 74% dei pazienti aderenti al progetto, pari a 509 pazienti, ha dichiarato di aver utilizzato farmaci equivalenti, di questi il 70% erano donne. I pazienti che invece hanno dichiarato di non aver mai utilizzato i farmaci generici (n = 178, 26% del totale) erano prevalentemente donne (55% vs 45% uomini).

Tra i 509 soggetti che avevano dichiarato l'utilizzo di farmaci equivalenti, il 23,7% lo

FIGURA 1.

Questionario.

Questionario valutativo sull'utilizzo dei farmaci equivalenti	
1. Genere <input type="checkbox"/> Maschio <input type="checkbox"/> Femmina	3. Et� <input type="checkbox"/> 18-40 anni <input type="checkbox"/> 40-65 anni <input type="checkbox"/> oltre 65 anni
2. Grado di istruzione <input type="checkbox"/> Nessuna <input type="checkbox"/> Licenza elementare <input type="checkbox"/> Licenza media <input type="checkbox"/> Diploma <input type="checkbox"/> Laurea	4. Attivit� lavorativa <input type="checkbox"/> Studente <input type="checkbox"/> Artigiano <input type="checkbox"/> Impiegato/dipendente <input type="checkbox"/> Libero professionista <input type="checkbox"/> Inoccupato/disoccupato <input type="checkbox"/> Pensionato
5. Hai mai utilizzato farmaci equivalenti/generici? <input type="checkbox"/> S� <input type="checkbox"/> No (vai alla domanda 8)	10. Se S� , indica la motivazione: <input type="checkbox"/> Perch� ha la stessa efficacia del farmaco di "marca" <input type="checkbox"/> Perch� � pi� conveniente dal punto di vista economico <input type="checkbox"/> Tutte le precedenti
6. Se S� , perch�? <input type="checkbox"/> L'ho richiesto personalmente <input type="checkbox"/> Mi � stato consigliato dal mio medico <input type="checkbox"/> Mi � stato consigliato dal mio farmacista	11. Se utilizzi il farmaco equivalente/generico, chiedi sempre la stessa marca? <input type="checkbox"/> S� <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> � indifferente
7. In quale situazione hai utilizzato il farmaco equivalente/generico: <input type="checkbox"/> Per malattie croniche (ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, ecc.) <input type="checkbox"/> Per malattie occasionali (cefalea, dolori osteomuscolari, ecc.)	12. Se NO , indica la motivazione: <input type="checkbox"/> � meno efficace del farmaco di "marca" <input type="checkbox"/> � meno sicuro del farmaco di "marca" <input type="checkbox"/> Non sono sufficientemente informato sul farmaco equivalente/generico <input type="checkbox"/> Ogni farmaco equivalente/generico ha una confezione differente ed � facile confondersi
8. Se NO , perch�? <input type="checkbox"/> Non � mai capito <input type="checkbox"/> Ho preferito non utilizzarlo <input type="checkbox"/> Mi � stato consigliato dal mio medico <input type="checkbox"/> Mi � stato consigliato dal mio farmacista	13. Come giudichi la tua esperienza con il farmaco equivalente/generico: <input type="checkbox"/> Molto soddisfacente <input type="checkbox"/> Abbastanza soddisfacente <input type="checkbox"/> Insoddisfacente
9. Lei ha fiducia nel farmaco equivalente/generico? <input type="checkbox"/> S� <input type="checkbox"/> No (vai alla domanda 12) <input type="checkbox"/> Non saprei rispondere (vai alla domanda 13)	

TABELLA I.

Caratteristiche della popolazione intervistata.

	Totali	Maschi	Femmine
Pazienti (numero)	687	233	454
Et� (anni)			
18-40	127	38	89
40-65	342	99	243
> 65	218	96	122
Istruzione (scolarit�)			
Nessuna	14	5	9
Primaria	94	33	61
Secondaria (I grado)	201	67	134
Secondaria (II grado)	254	90	164
Laurea	124	38	86

aveva fatto per scelta personale, il 38,7% su indicazione del proprio MMG e il restante 37,5% su indicazione del farmacista. Al contrario, il 56% dei 178 pazienti che hanno dichiarato di non aver mai utilizzato farmaci equivalenti, ha riportato di averlo fatto per scelta personale, il 34% in quanto non vi era stata occasione di utilizzare il farmaco equivalente, il 9% poich  sconsigliato dal proprio MMG e l'1% perch  sconsigliato dal farmacista.

Tra gli utilizzatori di equivalenti, il 38% ha sostituito il farmaco brand per il trattamento delle proprie malattie croniche e il 62% per patologie occasionali. Il 58% (n = 398) dei compilatori ha manifestato piena fiducia nei confronti del farmaco equivalente/generico, il 18% (n = 121) di cui n = 36 utilizzatori (pari al 30% del totale dei pazienti "non fiduciosi") ha dichiarato mancanza totale di fiducia, la restante parte (24%) ha asserito di non poter rispondere a causa della mancata esperienza di utilizzo o di scarsa informazione a riguardo.

Tra i pazienti che hanno dichiarato di avere fiducia nel farmaco equivalente il 26% lega la risposta alla ritenuta medesima efficacia rispetto al farmaco di riferimento, il 6% alla stessa sicurezza, il 22% al risparmio economico, mentre il restante 45% ha considerato ugualmente importanti tutte e tre le motivazioni.

Tra coloro che hanno dichiarato di non avere fiducia nel farmaco equivalente, il 36% ritiene il farmaco equivalente meno efficace, il 25% meno sicuro, il 26% dichiara di non avere abbastanza informazioni e il 16%   condizionato dal packaging eterogeneo dei farmaci equivalenti.

Infine, l'esperienza con il farmaco generico/equivalente   stata giudicata molto soddisfacente dal 32% dei pazienti, abbastanza soddisfacente dal 54%, mentre il 14% si dichiarava totalmente insoddisfatto.

Conclusioni

La scelta e l'utilizzo del farmaco equivalente   una decisione che coinvolge almeno tre figure: il medico prescrittore, il farmacista e il paziente. Poco si sa del grado di soddisfazione del paziente nei confronti dell'uso del farmaco equivalente e questo   stato

l'obiettivo principale di questa indagine che è stata condotta in Puglia, regione che ancora oggi registra bassi consumi di farmaco equivalente. Infatti, dei 687 pazienti intervistati, 509 (74%) hanno utilizzato farmaci generici e 178 (26%) non ne hanno mai utilizzati.

Dall'analisi dei dati è emerso come sia fondamentale il ruolo delle figure professionali di area sanitaria, medico e farmacista, che hanno guidato il paziente verso la scelta del farmaco equivalente complessivamente nel 76% dei 509 utilizzatori di farmaci equivalenti. Tali figure sono state determinanti anche nell'indirizzare il paziente a non ricorrere al farmaco equivalente nel 10% dei non utilizzatori (19 pazienti): si tratta di una piccola percentuale ma comunque rilevante, considerando che ad aver sconsigliato l'uso del farmaco equivalente è proprio il personale sanitario. Tuttavia, si evince anche come più della metà del campione dei non utilizzatori del farmaco equivalente (54% ovvero 99 pazienti) sia stato mosso da convinzioni personali.

Tra i pazienti la maggior parte (58%) ha dichiarato di avere fiducia nel farmaco equivalente, una parte dei pazienti, tuttavia, ha dichiarato di non poter rispondere per mancanza di esperienza. Ci sembra rilevante che il giudizio su un argomento così delicato e importante appaia guidato dall'esperienza personale piuttosto che dalle indicazioni del medico o del farmacista di fiducia. Tale considerazione sembra essere coerente con le necessità del paziente che spesso confonde la propria singolare esperienza con il giudizio su ambiti scientifici.

Tra le motivazioni che conducono i pazienti alla scelta del farmaco equivalente sicuramente quella economica risulta rilevante, ma paragonabile alla considerazione che il farmaco equivalente presenta la medesima efficacia rispetto al farmaco di riferimento. Quindi in base alle risposte dei nostri pazienti le motivazioni economiche sembrano andare di pari passo con le motivazioni relative alla stessa efficacia.

Nel gruppo di pazienti che dichiara di non aver fiducia nel farmaco equivalente (18% del totale, cioè 121 pazienti) le motivazioni sono la presunta diversa efficacia, le insufficienti informazioni, i timori per la sicurezza.

Solo 19 pazienti hanno attribuito la loro sfiducia nei confronti del farmaco equivalente alle differenze di confezioni e al rischio di confusione che ne può derivare. Si tratta di un argomento che suscita molti timori negli operatori sanitari ma che evidentemente non è percepito come rilevante dai pazienti. Tra i pazienti solo il 14% si è dichiarato totalmente insoddisfatto dall'esperienza con i farmaci equivalenti, gli altri hanno espresso un giudizio di piena o sufficiente soddisfazione.

Dai dati esposti sembra auspicabile in primis una maggiore informazione dei pazienti, ancorati a vecchi pregiudizi che legano il farmaco generico esclusivamente a fattori di risparmio economico a scapito di efficacia, sicurezza e affidabilità; in secondo luogo, appare decisamente importante investire sulla formazione degli operatori di area sanitaria che rimangono la guida nella scelta in ambito farmacologico e sempre più sono chiamati ad affermare il loro ruolo.

Hanno partecipato allo studio i seguenti MMG:

Acquaviva Marcello, Albanese Pietro, Berardi Francesco, Berardino Massimo, Bufano Gaetano, Caputo Stanislao, Cramarossa Saverio, D'Ambrosio Gaetano, Dell'Orco Mario Domenico, Dell'Orco Mario Lucio, Denora Antonio, De Robertis Lombardi Vito, Di Bitonto Nunzio, Di Pietro Maria Rosaria, Di Renzo Tommaso, Grattagliano Ignazio, Grilletti Nicola, Izzo Carlo, Loconte Salvatore, Longo Salvatore, Losito Angelo, Lotti Anita, Mangione Paolo, Mastronuzzi Tecla, Mirizzi Giuseppe, Montanaro Nicoletta, Muolo Leonilde, Paci Claudio, Pasculli Domenico, Patruno Michele, Pirrelli Eleonora, Placentino Stefania, Porcelluzzi Luigi, Raguso Graziamaria, Ranieri Pasquale, Ruggiero Alessandro, Salandra Fabio, Scalera Pietro, Solazzo Marino, Tota Fiorenza Maria, Trotta Fabrizio, Velluto Antonio.

Bibliografia

¹ Decreto legislativo 219/06 del 24 aprile 2006. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa a un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE (GU n.142 del 21.6.2006 - Suppl. Ordinario n. 153): Art. 10, c. 5; punto b.

- ² Tsaprantzi AV, Kostagiolas P, Platis C, et al. The impact of information on doctors' attitudes toward generic drugs. *Inquiry* 2016;53:1-8.
- ³ Gagne JJ, Polinski JM, Jiang W, et al. Switchbacks associated with generic drugs approved using product-specific determinations of therapeutic equivalence. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25:944-52.
- ⁴ Guttier MC, Silveira MPT, Luiza VL, et al. Impact of interventions to promote the use of generic drugs: a systematic review. *Cienc Saude Coletiva* 2017;22:2627-44.
- ⁵ Kesselheim AS, Gagne JJ, Franklin JM, et al. Variations in patients' perceptions and use of generic drugs: results of a national survey. *J Gen Intern Med* 2016;31:609-14.
- ⁶ Dunne SS, Dunne CP. What do people really think of generic medicines? A systematic review and critical appraisal of literature on stakeholder perceptions of generic drugs. *BMC Med* 2015;13:173.
- ⁷ Wouters OJ, Kanavos PG. A comparison of generic drug prices in seven European countries: a methodological analysis. *BMC Health Serv Res* 2017;17:242.
- ⁸ Balaban DY, Dhalla IA, Law MR, et al. Private expenditures on brand name prescription drugs after generic entry. *Appl Health Econ Health Policy* 2013;11:523-9.
- ⁹ Hansen RA, Qian J, Berg R, et al. Comparison of generic-to-brand switchback rates between generic and authorized generic drugs. *Pharmacotherapy* 2017;37:429-37.
- ¹⁰ Kamath A. Prescribing generic drugs using a generic name: Are we teaching it right? *Indian J Med Ethics* 2016;1:194.
- ¹¹ Rayavarapu S, Braithwaite E, Dorsam R, et al. Comparative risk assessment of formulation changes in generic drug products: a pharmacology/toxicology perspective. *Toxicol Sci* 2015;146:2-10.
- ¹² IQVIA Institute for Human Data Science. Advancing Biosimilar sustainability in Europe: a multi-stakeholder assessment. 2018 sep. Available from: <https://www.iqvia.com/institute/reports/advancing-biosimal-sustainability-in-europe>
- ¹³ Decreto-legge 24 gennaio 2012. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa a un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE (GU Serie Generale n.71 del 24-03-2012 - Suppl. Ordinario n. 53) Art. 11.
- ¹⁴ Dylst P, Vulto A, Simoons S. Analysis of the Italian generic medicines retail market: recommendations to enhance long-term sustainability. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2015;15:33-42.

- ¹⁵ Colombo GL, Agabiti-Rosei E, Margonato A, et al. Impact of substitution among generic drugs on persistence and adherence: A retrospective claims data study from 2 Local Healthcare Units in the Lombardy Region of Italy. *Atheroscler Suppl* 2016;21:1-8.
- ¹⁶ Pasina L, Urru S, Mandelli S, SGCP Investigators. Why do patients have doubts about generic drugs in Italy? *Eur J Clin Pharmacol* 2016 May 13. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2069-2>
- ¹⁷ Assogenerici. Mercato Italiano dei farmaci generici gennaio-settembre 2019. www.assogenerici.it/it/studi-ed-analisi/generici-equivalenti-in-italia/il-mercato-italiano-dei-farmaci-generici-dati-gennaio-settembre-2019.html
- ¹⁸ Assogenerici. Generici equivalenti Europa. www.assogenerici.it/it/studi-ed-analisi/generici-equivalenti-in-europa.html
- ¹⁹ Shrank WH, Cadarette SM, Cox E, et al. Is there a relationship between patient beliefs or communication about generic drugs and medication utilization? *Med Care* 2009;47:319-25.
- ²⁰ Giua Marassi C, Musazzi U, Pedrazzini A, et al. Equivalent medicinal products in Italy: the reasons for the prudence of physicians and pharmacists. *Gihtad* 2018;11:5.
- ²¹ Zerbini C, Luceri B, Vergura DT. Leveraging consumer's behaviour to promote generic drugs in Italy. *Health Policy* 2017;121:397-406.

Servizi a livello nazionale, regionale e locale per la presa in carico della persona con demenza

Mario Possenti¹, Francesca Arosio¹, Stefano Govoni^{2,3}, Federica Del Signore³, Alessia Rosi⁴, Stefano F. Cappa^{5,6}, Nicola Allegri³

¹ Federazione Alzheimer Italia; ² Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Scienze del Farmaco; ³ CEFAT, Centro di Economia e Valutazione del Farmaco e delle Tecnologie Sanitarie; ⁴ Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Scienze di Sistema Nervoso e del Comportamento;

⁵ Istituto Neurologico IRCCS Fondazione Mondino, Pavia; ⁶ Istituto Universitario di Studi Superiori, Pavia

Riassunto

Con l'aumentare dei numeri, l'assistenza alle persone con demenza rappresenta una sfida globale. In Italia nel 2014 nasce il "Piano Nazionale Demenze" e, ancora oggi, esistono disomogeneità nell'organizzazione degli interventi. Mancano un percorso di diagnosi tempestiva, formazione delle famiglie e servizi nell'intero percorso di malattia. Indispensabile è creare una rete intorno alla persona con demenza e alla sua famiglia, che sappia ascoltare e includere. Esempio sono le Comunità Amiche delle Persone con Demenza, dove i cittadini formati, rispondono con gesti di attenzione e coinvolgimento.

Il contesto internazionale

Il Rapporto Mondiale Alzheimer 2019 (redatto da *Alzheimer's Disease International - ADI*)¹ rileva che ci sono nel mondo oltre 50 milioni di persone affette da una forma di demenza che diventeranno 152 milioni nel 2050, per cui un nuovo caso di demenza ogni 3 secondi.

In Italia la prevalenza della demenza oscilla fra 5,9 e 7,1% degli ultra-sessantatenni, ed è quindi diversa a seconda degli studi^{2,3}, sia italiani che europei⁴. Poiché gli italiani di questa età sono più di 13 milioni all'ultimo censimento⁵, parliamo di circa un milione di persone. La nostra popolazione sta invecchiando per cui, osservando la distribuzione delle persone con demen-

za per età, questo numero è destinato ad aumentare. Di questi la maggioranza è malata di Alzheimer.

Come anche evidenziato nella prefazione del 5° Rapporto del Network Non Autosufficienza del 2015⁶, l'assistenza agli anziani non autosufficienti rappresenta una sfida che la società italiana si trova ad affrontare, anche per il ritardo con cui si è intervenuti, o meglio non intervenuti, nel riformare il sistema dei servizi pubblici a loro rivolti, al contrario di quanto avvenuto in paesi come Francia, Germania e Spagna che hanno previsto vere riforme per garantirne anche la sostenibilità.

Ne deriva che la crescente diffusione nella popolazione, la limitata e comunque non risolutiva efficacia delle terapie disponibili,

l'enorme investimento in termini di risorse necessarie (emotive, organizzative ed economiche) rendono la demenza una delle patologie a più grave impatto sociale del mondo. Per sua natura, infatti, la demenza crea dei bisogni non solo sanitari, andando a incidere pesantemente sull'ambiente di vita della persona e imponendo cambiamenti e adattamenti faticosi alla famiglia della persona con demenza, in particolare per quanto riguarda l'assistenza quotidiana. Per farvi fronte l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2017 ha adottato il Piano Globale di Azione sulla Risposta di Salute Pubblica alla Demenza 2017-2025⁷, che invita i governi a raggiungere precisi obiettivi sul fronte di una maggiore consapevolezza della demenza, della ridu-

Conflitto di interessi

Mario Possenti, Francesca Arosio, Alessia Rosi e Nicola Allegri dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Possenti M, Arosio F, Govoni S, et al. Servizi a livello nazionale, regionale e locale per la presa in carico della persona con demenza. Rivista SIMG 2021;28(1):43-47.

© 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>

zione dei rischi, della diagnosi e assistenza, del supporto ai familiari e ai *caregiver* e della ricerca.

Le parole introduttive del documento lanciano un segnale chiaro agli Stati, infatti in esso si legge: *“La demenza è una delle principali cause di disabilità e dipendenza tra gli anziani in tutto il mondo, che colpisce la memoria, le abilità cognitive e comportamentali, interferendo in ultima analisi con la capacità di svolgere le attività quotidiane. L’impatto della demenza non è solo significativo in termini finanziari, ma rappresenta anche sostanziali costi umani per il paese, società famiglia e individui. Il piano d’azione globale sulla risposta pubblica alla demenza 2017-2025 segna un importante passo avanti nel raggiungimento del benessere fisico, mentale e sociale per le persone con demenza, i loro accompagnatori e le loro famiglie...”*.

Il monitoraggio annuale sul recepimento del Piano Globale tra i vari stati membri dell’OMS, pubblicato da ADI, mostra l’Italia tra i 31 stati dei 194 membri OMS ad avere un piano specifico per le demenze. Tale piano (approvato il 30 ottobre 2014 dalla Conferenza Unificata e pubblicato in Gazzetta Ufficiale n. 9 del 13-1-2015) è rimasto fino a tutto il 2020 senza alcun tipo di supporto finanziario, ma con la legge n. 178 del 30 dicembre 2020 (art. 1 comma 330 e seguenti), per la prima volta, è stato previsto un finanziamento di 15 milioni di euro per il triennio 2021-2023. Il riparto di tale fondo, nel momento in cui questo articolo è stato redatto, non è ancora stato deciso ufficialmente ma sicuramente rappresenta un’occasione importante per l’implementazione del Piano Nazionale Demenze.

La situazione nazionale italiana

Alla base dell’approvazione dell’Accordo in Conferenza Unificata del documento *“Piano Nazionale Demenze-Strategie per la promozione e il miglioramento della qualità e dell’appropriatezza degli interventi assistenziali nel settore delle demenze”*⁸ vi era stata proprio una profonda riflessione sulla presa in carico del paziente cronico neurodegenerativo e della sua famiglia con la

visione di realizzare una uniformità sul territorio nazionale della presa in carico⁹.

E pur trattandosi di un esempio eccellente di volontà politica di adeguare la normativa per rendere eguale e omogenea la presa in carico su tutto il territorio nazionale, a oggi solo una parte delle regioni hanno recepito con propria delibera il documento.

L’attuazione del Piano Demenze a livello nazionale ha previsto innanzitutto la riorganizzazione della rete clinico-assistenziale per le demenze attraverso la creazione e lo sviluppo dei Centri per i Disturbi Cognitivi e per le Demenze (CDCD) al fine di garantire la continuità assistenziale e l’appropriatezza della presa in carico della persona con demenza e della sua famiglia nella logica della continuità e della circolarità ospedale-territorio.

Sino al 2014 la diagnosi e la prescrizione della terapia farmacologica veniva effettuata dalle Unità Valutazione Alzheimer (UVA), ambulatori specialistici presenti perlopiù nelle aziende ospedaliere e sanitarie ma spesso non collegate ad altri servizi; la riqualifica e riorganizzazione voluta dal Piano Demenze era tesa a garantire la creazione di un sistema integrato di presa in carico tempestiva e di continuità assistenziale per la persona con demenza alla luce dei continui e improvvisi cambiamenti che la malattia porta con sé senza scordarsi del sostegno che la famiglia richiede.

Il CDCD, infatti, dovrebbe rappresentare un ambulatorio centrale che coordina e sovrintende l’attività di altri ambulatori e servizi, identificandosi come centro di coordinamento di tutti i soggetti coinvolti a vario titolo nel processo di cura della persona e della sua famiglia. Proprio per tale ragione all’interno degli ambulatori opera un gruppo di lavoro multidisciplinare composto da diversi specialisti e figure professionali, che lavorano secondo protocolli condivisi.

Purtroppo, possiamo affermare che, a distanza di ben sei anni dall’approvazione del Piano Demenze, quanto doveva costituire il centro di coordinamento del processo di cura della persona presenta ancora oggi notevoli disomogeneità e carenze nell’organizzazione nei diversi territori.

Da una ricerca effettuata sul territorio nazionale dall’Istituto Superiore di Sanità

(ISS), un CDCD su cinque è aperto un solo giorno a settimana, circa il 23% di queste strutture ha tempi di attesa uguali o maggiori ai 3 mesi e il 30% di essi utilizza ancora un archivio cartaceo. In aggiunta a ciò, si stima che il numero dei Centri Diurni e delle Strutture Residenziali dedicati alle demenze nel Sud e nelle isole sia carente¹⁰.

Dalle dichiarazioni del dott. Vanacore, ricercatore presso l’ISS, emergono le difficoltà organizzative e strutturali del sistema di presa in cura della persona con demenza: *“I CDCD deputati alla diagnosi e al trattamento sono presenti su tutto il territorio nazionale ma una criticità è rappresentata dal fatto che le liste d’attesa sono, per 2/3 delle strutture, superiori a un mese, mentre i centri diurni per la presa in carico semi-residenziale così come le strutture residenziali, sono maggiormente presenti al Nord”*. Se da un lato abbiamo quindi una fotografia che ci permette di programmare i servizi in funzione dei bisogni del territorio così come definito dal Piano Nazionale Demenze, dall’altro purtroppo, tale programmazione rimane ferma perché sempre più sono gli interventi a carico della famiglia e dell’assistenza privata a fronte di una riduzione continua dei servizi pubblici di cura.

Nel panorama del welfare italiano, gli spazi in cui una persona con demenza può essere accudita con continuità si figurano in tre tipologie: il proprio domicilio (o l’abitazione del suo familiare), il centro diurno e il nucleo protetto presso le residenze sanitarie assistenziali. È perciò evidente che questo squilibrio fra l’aumento dei bisogni e la riduzione dell’offerta continua ad avere un impatto importante sul ruolo della cura informale e sull’impegno economico delle famiglie.

In particolare, in questo periodo storico, in cui la pandemia da SARS-CoV-2 sta colpendo gli strati più fragili della nostra società, osserviamo non solo la discrepanza tra bisogno e offerta, ma anche una consistente mancanza di indicazioni operative a operatori e *caregiver*. Per questa ragione è stato pubblicato un documento ufficiale dell’Istituto Superiore di Sanità: *“Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno alle persone con demenza nell’attuale scenario della pandemia di COVID-19”*¹¹. Si tratta di un Rapporto importante e utile nato in col-

laborazione con il Tavolo per il monitoraggio dell'implementazione del "Piano Nazionale Demenze (PND)"¹² con l'intento di offrire indicazioni pratiche ai professionisti sanitari e socio-sanitari e alle famiglie per prevenire il contagio da COVID-19 e al tempo stesso, ridurre il rischio di ulteriore isolamento delle famiglie e delle persone con demenza.

La situazione a macchia di leopardo delle regioni, qualche nota

Quanto manca è una rete che, a seguito della diagnosi, possa orientare le famiglie presso attività, servizi, istituzioni che possano offrire supporto, sostegno e assistenza. In regione Lombardia ad esempio, da alcuni anni è attivo il progetto della "RSA Aperta"¹³ che permette di usufruire di una serie di prestazioni socio sanitarie gratuite presso le strutture residenziali o a domicilio grazie a un'équipe multidisciplinare a disposizione. Tuttavia, senza una tempestiva comunicazione dell'esistenza di tale servizio, pochi cittadini residenti potrebbero fruire di questo aiuto personalizzato; pertanto, per avviare quanto più possibile alle lacune di progetti disponibili solo in determinate realtà, sorgono i Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) ovvero percorsi organizzati e prestabiliti, di presa in carico della persona con demenza e della sua famiglia sin dai primi segnali e per tutta la durata della malattia fornendo informazioni, cura e adeguata assistenza domiciliare. A oggi sono poche le regioni che ne utilizzano una ma vale la pena citare l'Emilia Romagna il cui PDTA¹⁴ per le demenze prevede precisi riferimenti per la persona e la sua famiglia

– sin dai primi segnali – a partire dall'individuazione dell'assistente sociale responsabile della diade, alla stesura del progetto personalizzato sino all'attivazione dei servizi più appropriati: meeting center nelle fasi iniziali, consulenze offerte dalle associazioni dei familiari, servizi più tradizionali (assistenza domiciliare, centri diurni, strutture residenziali) e ricorso alle cure palliative nelle fasi più avanzate.

Proprio alla luce dell'importanza di avviare sui territori tali percorsi, il Tavolo per il monitoraggio dell'implementazione del "Piano Nazionale Demenze (PND) - Strategie per la promozione e il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel settore delle demenze", ha proposto il documento "*Linee di indirizzo Nazionali sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) per le demenze*"¹⁵, quale testo tecnico di approfondimento sul tema.

Si tratta infatti di un'esigenza comune, quella di trovare un riferimento teorico e operativo condiviso su ciò che si intende con "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale" tra chi, a diversi livelli e con diversi ruoli, si occupa di programmazione dei servizi sanitari e socio-sanitari e per quanti vi lavorano direttamente.

Dal momento che l'Alzheimer è stata definita una malattia "familiare", poiché la famiglia stessa, coinvolta in un forte e pesante impegno – anche psicologico – nelle attività di cura e di assistenza, rischia a sua volta di "ammalarsi", si rende sempre più necessario lavorare in tale ottica di integrazione del percorso diagnostico con un adeguato supporto di cura da parte dei servizi pubblici e della rete territoriale¹⁶.

Dal rapporto CGIL e SPI Lombardia emerge come ad esempio l'Assistenza Domiciliare Integrata¹⁷ (ADI), che prevede l'erogazione di cure sanitarie, prestazioni infermieristiche, riabilitative e di assistenza alla persona presso il domicilio, abbia una copertura piuttosto limitata nel caso delle persone con demenza tanto che ne usufruisce solo una persona su 5. Maggiore è invece il ricorso a servizi domiciliari privati, come l'assunzione di un'assistente familiare, che è presente nel 40% dei casi a supporto della famiglia¹⁸.

Da questi e molti altri numeri, ne deriva che pur con un Piano Nazionale Demenze, la mancanza di univocità delle procedure di assistenza e supporto rischia di diventare un problema, non solo per le molteplici diversità esistenti a livello organizzativo, ma anche per ciò che riguarda i servizi offerti. Si rende pertanto indispensabile, in un percorso di cura e assistenza di una malattia così invalidante, la creazione di un sistema che sia invece duttile e integrato, in grado di rispondere tempestivamente e in maniera articolata integrando bisogni terapeutici, assistenziali e di sostegno delle persone con demenza e delle loro famiglie.

Le criticità e il ruolo delle famiglie

Anche solo da una rapida carrellata delle maggiori criticità che la letteratura riscontra, si ricava quanto riportato nella Tabella I. Quanto emerge, ancora in via del tutto informale e con pochi dati scientifici a supporto, ma ancor più avallato da questo periodo di chiusura dei servizi e blocco degli accessi alle residenze, a causa della pandemia da

TABELLA I.

Ruolo prevalente della famiglia nella cura della persona con demenza.

- La conciliazione famiglia-lavoro, soprattutto per l'assistenza degli anziani, è interamente organizzata e sostenuta dalle famiglie, e in particolare dalle donne¹⁹, attraverso molteplici forme (nonni, genitori in part time, rinunce femminili al lavoro, ecc.)
- In Italia, il livello di copertura della non autosufficienza da parte dei servizi pubblici è molto più basso che nella maggior parte dei Paesi dell'Europa occidentale. Una consistente quota di anziani non autosufficienti non è in carico a servizi pubblici e si sostiene prevalentemente con **caregiver** personali informali
- La spesa socio-sanitaria è in progressiva diminuzione; al contrario, una componente del welfare socio-sanitario in crescita è la sanità "**out of pocket**", quella che i cittadini pagano di tasca propria. Si tratta di varie tipologie di spese: dai farmaci, alle visite specialistiche. Secondo recenti studi, sembra che l'accesso ai servizi di una struttura ospedaliera spesso avvenga solo dopo la visita specialistica a pagamento: "in sostanza, si paga un accesso al sistema, poi si continua gratuitamente nel perimetro pubblico"

COVID-19, è che la famiglia non rinuncia ad attivarsi per garantire cura e affetto al proprio congiunto. La richiesta di aiuto che ne deriva riguarda, oltre alla somministrazione di cure specifiche adeguate, anche un forte supporto alle attività familiari (anche a carattere temporaneo), la conciliazione dei diversi tempi (lavoro-cura), il sollievo temporaneo, la formazione e la necessità di maggiore comunicazione tra operatori e familiari.

Il ruolo delle associazioni, l'esempio della Federazione Alzheimer Italia

A queste richieste da più di 25 anni cerca di rispondere la Federazione Alzheimer Italia, la maggiore organizzazione nazionale non profit dedicata alla promozione della ricerca medica e scientifica sulle cause, la cura e l'assistenza per le demenze, al supporto e al sostegno delle persone con demenza e dei loro familiari e alla tutela dei loro diritti. Formata in prevalenza da familiari di persone con demenza, riunisce e coordina 46 associazioni che si occupano delle demenze e ha l'obiettivo di creare una rete nazionale di aiuto alle persone con demenza e ai loro familiari anche attraverso una help line nazionale dedicata ²⁰.

Tra i tanti servizi e le consulenze avviate e fornite negli anni, e riassunte nella Figura 1, una risposta vincente possiamo dire essere rappresentata dal progetto Comunità Amiche delle Persone con Demenza, avviato per la prima volta in Italia nel 2016, e che a oggi conta 28 Comunità. Si tratta infatti di un esempio di iniziativa sociale basata sulla collaborazione di più soggetti di una stessa città (istituzioni, associazioni, categorie professionali) impegnati nella costituzione di una rete di cittadini consapevoli che sanno come rapportarsi alla persona con demenza per farla sentire a proprio agio nella comunità. Infatti, come delineato dalle indicazioni presenti nel Piano di Azione Globale per le Demenze 2017-2025 redatto dall'OMS, la "necessità di una maggiore consapevolezza nelle comunità è una delle azioni da intraprendere per essere in grado di affrontare il fenomeno della sempre maggior incidenza di disturbi neurocognitivi. Partendo dal pre-

FIGURA 1.
Servizi della Federazione Alzheimer Italia.



supposto che occorre creare una rete che sappia ascoltare, valutare e mettere in atto strategie concrete di inclusione per la persona con demenza, quanto si propongono di fare le Comunità Amiche delle persone con Demenza è proprio l'avvio di un processo di cambiamento sociale e culturale che dai negozianti alle forze dell'ordine, dagli

operatori specializzati alle associazioni, dai volontari alle comunità sorte intorno ai luoghi di culto, dagli studenti fino a raggiungere l'intera popolazione, crei una fitta rete di cittadini consapevoli che sappiano come relazionarsi con le persone con demenza per renderle partecipi e farle sentire a proprio agio nella comunità. Questa nuova cul-

tura è utile e di riferimento per il cittadino, ma anche per il medico di medicina generale che può trarre vantaggio dalla conoscenza capillare delle risorse a disposizione sul territorio nel quale opera come ricordato nel riquadro dei messaggi chiave.

Bibliografia

- 1 Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2019: attitudes to dementia. London: Alzheimer's Disease International (ADI) 2019.
- 2 Tognoni G, Ceravolo R, Nucciarone B, et al. From mild cognitive impairment to dementia: a prevalence study in a district of Tuscany, Italy. *Acta Neurol Scand* 2005;112:65-71.
- 3 Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Education, occupation, and prevalence of dementia: findings from the Conselice study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14:90-100.
- 4 www.alzheimer-europe.org/Research/European-Collaboration-on-Dementia/Prevalence-of-dementia/Prevalence-of-dementia-in-Europe
- 5 www.istat.it/it/censimenti-permanenti/censimenti-precedenti/popolazione-e-abitazioni/popolazione-2011
- 6 Network Non Autosufficienza: L'assistenza agli anziani non autosufficienti in Italia: 5° Rapporto – Un futuro da ricostruire, 2015.
- 7 www.who.int/mental_health/neurology/dementia/action_plan_2017_2025/en/
- 8 Testo integrale PND pubblicato in GU Serie generale n. 9 del 13-1-2015. www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2015-01-13&atto.codiceRedazionale=15A00130&elenco30giorni=false
- 9 La presa in carico delle persone affette da demenza attraverso la nuova architettura dei CDCD in Liguria. I luoghi della cura online, numero 2-2019.
- 10 Survey, Osservatorio Demenze dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), XIII Convegno "Il Contributo dei Centri per i disturbi cognitivi e le Demenze nella gestione integrata dei pazienti", 2019.
- 11 Istituto Superiore di Sanità. Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno alle persone con demenza nell'attuale scenario della pandemia di COVID-19. Versione del 23 ottobre 2020. Tavolo per il monitoraggio e implementazione del Piano Nazionale delle Demenze 2020, iii, 56 p. Rapporto ISS COVID-19 n. 61/2020.
- 12 www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=4231&area=demenze&menu=vuoto
- 13 <https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/DettaglioRedazionale/servizi-e-informazioni/cittadini/persone-casa-famiglia/Anziani/rsa-aperta/rsa-aperta>
- 14 <https://bur.regione.emilia-romagna.it/dettaglio-inserzione?i=bb8cdb61bd704e75b2ab0f86edd0e96f>
- 15 www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4893_listaFile_itemName_0_file.pdf
- 16 Network Non Autosufficienza "L'assistenza agli anziani non autosufficienti in Italia. 3° Rapporto. Il monitoraggio degli interventi e il punto sulla residenzialità", 2009.
- 17 www.salute.gov.it/portale/lea/dettaglioContenutiLea.jsp?lingua=italiano&id=4706&area=Lea&menu=socioSanitaria
- 18 Dossi C, Montemurro F. L'Alzheimer in Lombardia: spunti per la riflessione. Novembre 2013.
- 19 Fosti G, Larenza O, Longo F, et al. La rete dei servizi per la long term care. In: La presa in carico degli anziani non autosufficienti. Un contributo per conoscere e decidere. Roma: I Quaderni di Monitor 2012.
- 20 La help-line "Pronto alzheimer" è il contatto diretto per accedere ai servizi dell'associazione nazionale e delle associazioni locali. Risponde allo 02/809767 oppure via email info@alzheimer.it

Messaggi chiave

1. Aiuto e riferimenti che il MMG può trovare a livello Nazionale, regionale e locale nella cura della persona con demenza e dei suoi familiari
2. La diagnosi tempestiva rappresenta a oggi lo step cruciale e prioritario per tutte le figure coinvolte nella gestione di una persona con demenza, in primis quella del MMG che ricopre un ruolo sostanziale nella prima fase di accoglienza, ascolto e screening e invio allo specialista
3. Formare e informare correttamente la persona con i primi segnali è compito della collettività perché molto si può fare con una diagnosi di demenza, anche e soprattutto nelle fasi iniziali, senza lasciarsi trascinare solo dal timore e dalla paura della diagnosi
4. Pur nella eterogeneità dei servizi, di un sistema sanitario caratterizzato a livello regionale e di un sistema socio-assistenziale pressoché assente, vi sono linee di indirizzo dettate dal Piano Nazionale Demenze che stabiliscono una linea comune di azione per tutti coloro che si trovano ad affrontare la demenza
5. Inoltre, è disponibile una mappa online dell'Istituto Superiore di Sanità sul sito dell'Osservatorio Demenze che consente di individuare su tutto il territorio italiano CDCD, CDI e RSA (demenze.iss.it/mappaservizi)
6. Le associazioni di familiari a livello nazionale (AIMA, Alzheimer Uniti Italia Onlus e Federazione Alzheimer Italia) sono un punto di riferimento per indirizzare, supportare, consigliare e aiutare le famiglie in tutte le fasi del percorso, dalla diagnosi, all'accettazione della stessa, sino ai servizi disponibili nelle fasi avanzate. La Federazione Alzheimer Italia, impegnata nel campo dal 1993, grazie alla linea telefonica Pronto Alzheimer, offre aiuto e supporto
7. www.alzheimer.it
8. Convincersi che tutti, ciascuno nel proprio piccolo, si può giocare un ruolo fondamentale nel conoscere la demenza, per eliminare lo stigma nei confronti dei malati e dei loro familiari, permettendo loro di continuare a condurre una vita dignitosa nella propria Comunità

Complicanze intestinali correlate alla terapia antibiotica: prevenzione & trattamento con probiotici

Marta Di Pasquale, Francesco Blasi

Dipartimento di Fisiopatologia e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano e Dipartimento di Medicina Interna, UOC Broncopneumologia, UOS Centro Fibrosi Cistica dell'Adulto, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Riassunto

Gli antibiotici sono fra le categorie di farmaci più prescritte e più vendute. La diarrea associata all'uso di antibiotici (AAD) rappresenta una comune complicanza delle terapie antibiotiche, sia negli adulti che nei bambini. L'AAD si verifica a causa di un meccanismo definito disbiosi, ovvero uno squilibrio tra la flora microbica "protettiva" e quella "dannosa", con conseguenti alterazioni qualitative, quantitative e metaboliche della stessa. I probiotici, favorendo il ri-equilibrio della flora microbica intestinale, vengono comunemente utilizzati nell'ambito di numerosi disturbi gastrointestinali, specialmente nella diarrea acuta e nell'AAD. L'efficacia dei probiotici è specifica per ogni ceppo. *Lactobacillus rhamnosus* GG e *Saccharomyces boulardii* sono ceppi probiotici documentati, efficaci e sicuri. Linee guida e raccomandazioni internazionali raccomandano specificamente *S. boulardii* e *L. rhamnosus* GG nella prevenzione dell'AAD in adulti e bambini. Un approccio innovativo consiste nel combinare entrambi i ceppi; studi in vitro hanno recentemente dimostrato che i due ceppi possono crescere insieme, con un effetto sinergico che consente di amplificare l'effetto antipatogeno e antitossinico di entrambi e di ristabilire la normale funzionalità del microbiota intestinale.

Introduzione

Il corpo umano ospita miliardi di microrganismi che nel loro insieme sono definiti microbiota. Il 70% del microbiota si trova nel colon, a stretto contatto con la mucosa intestinale. Il microbiota svolge una funzione protettiva, in quanto favorisce la maturazione e lo sviluppo del sistema immunitario a livello della mucosa intestinale e contribuisce a mantenere integra la barriera che impedisce a microbi e agenti patogeni di infettare l'organismo.

Inoltre il microbiota ha proprietà metaboliche, ovvero sintetizza alcune vitamine, fermenta le fibre e produce acidi grassi utili all'assorbimento delle sostanze nutritive e soprattutto acido lattico, contribuendo al

mantenimento di un ambiente favorevole alle specie batteriche benefiche¹.

Gli antibiotici sono fra le categorie di farmaci più prescritte e più vendute, in particolare dal medico di medicina generale. Il consumo di antibiotici nel mondo è cresciuto per anni e continua a crescere. L'elevato uso aumenta l'incidenza di effetti indesiderati e l'uso improprio da cui può derivare lo sviluppo di antibiotico-resistenza².

La diarrea associata all'uso di antibiotici (AAD) è un effetto collaterale comune degli antibiotici che può comparire in tutte le popolazioni fino al 40% dei casi, sia nei pazienti ambulatoriali che ospedalizzati¹.

L'alterazione del microbiota intestinale è la principale causa di AAD. I probiotici sono ben documentati nei disturbi gastrointe-

stinali, specialmente nella diarrea acuta e nella prevenzione dell'AAD³.

Utilizzo degli antibiotici nella pratica comune

Il consumo di antibiotici in Italia è in costante aumento: nel 2019 è risultato pari a 21,4 DDD/1000 abitanti die (superiore alla media europea), la maggior parte erogate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Gran parte dell'utilizzo degli antibiotici avviene a seguito della prescrizione del medico di medicina generale o del pediatra^{2,4}.

Il consumo maggiore di antibiotici si osserva nei mesi invernali, correlato con i picchi di sindromi influenzali e nelle fasce di età estreme (nei primi 4 anni e dopo i 75 anni,

Conflitto di interessi

Marta Di Pasquale e Francesco Blasi dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Di Pasquale M, Blasi F. Complicanze intestinali correlate alla terapia antibiotica: prevenzione & trattamento con probiotici. Rivista SIMG 2021;28(1):48-53.

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



OPEN ACCESS

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

con una prevalenza di circa il 60% nella popolazione con età uguale o superiore agli 85 anni).

Un uso più attento degli antibiotici si osserva nelle aree di maggior utilizzo.

Secondo i dati nazionali, in Italia circa il 40% della popolazione pediatrica ha eseguito almeno un ciclo di terapia antibiotica, raggiungendo il 50% nel primo anno di età. Gli antibiotici più frequentemente prescritti sono le penicilline con e senza inibitori delle beta-lattamasi, seguite dai macrolidi e cefalosporine. L'associazione amoxicillina/acido clavulanico è la più prescritta sia in regime ambulatoriale che ospedaliero.

Negli adulti, oltre alle sopracitate molecole, si aggiungono i fluorochinoloni, che risultano maggiormente prescritti e consumati nelle donne con età compresa tra i 20 e 59 anni e negli anziani con età \geq 75 anni, dove arrivano a più del 20%.

Il rischio di diarrea durante l'utilizzo di terapie antibiotiche

Definizione

La diarrea associata agli antibiotici (AAD) è definita dalla presenza di almeno 3 scariche di feci molli o liquide al giorno per almeno 24 ore, durante un trattamento antibiotico o nei 2 mesi successivi alla sua interruzione e che non può essere spiegata da altre cause³.

Fondamentalmente, qualsiasi antibiotico può favorire l'insorgenza di AAD. Il rischio è maggiore con l'uso di penicilline ad ampio spettro come aminopenicilline con o senza clavulanato, cefalosporine, clindamicina, fluorochinoloni come ciprofloxacina e levofloxacina, e in generale con qualsiasi antibiotico che sia attivo contro gli anaerobi. In ogni caso, quasi ogni antibiotico orale o per via endovenosa può causare AAD³. Questa associazione non si traduce sempre in una reazione avversa immediata all'antibiotico in uso, perché AAD può verificarsi anche dopo qualche settimana e perfino dopo qualche mese dall'assunzione dell'antibiotico³. In quest'ultimo caso, è necessaria cautela nella diagnosi differenziale tra AAD e una gastroenterite infettiva.

Epidemiologia

L'epidemiologia cambia in funzione della classe di antibiotici (l'incidenza è maggiore in chi utilizza penicilline, cefalosporine e macrolidi), dell'età (maggior rischio < 6 anni e > 65 anni), dello stato di salute ed eventuale ospedalizzazione.

Nella popolazione pediatrica, solitamente la prevalenza varia tra il 5% e il 30%, ma eccezionalmente è arrivata fino all'80% nei bambini molto piccoli in regime di ricovero. Tra gli adulti la prevalenza varia tra il 5% e il 70%, la percentuale maggiore si evidenzia nei pazienti ricoverati⁵.

I fattori di rischio per lo sviluppo di AAD sono elencati nella Tabella I, e sono legati sia a fattori associati all'ospite sia a fattori legati alla terapia antibiotica stessa.

Patogenesi

La diarrea associata agli antibiotici si verifica a causa di un meccanismo definito disbiosi. Fino al 100% dei pazienti sono a rischio di disbiosi a seguito di antibiotico-terapia.

La disbiosi rappresenta lo squilibrio tra la flora microbica "protettiva" e quella "dannosa", determinando uno stato infiammatorio intestinale. La flora intestinale viene alterata sia a livello qualitativo che quantitativo che a livello della sua attività metabolica e distribuzione locale¹.

L'insorgenza della disbiosi può essere favorita dalla presenza di fattori genetici che possono alterare la barriera intestinale, causando la crescita smisurata di batteri patogeni. La traslocazione dei batteri pato-

geni o dei loro prodotti crea un'attivazione immunitaria dell'ospite con produzione di citochine pro-infiammatorie. Nei casi più gravi o protratti, l'infiammazione diventa cronica e porta alla distruzione dei tessuti⁶.

Clinica e diagnosi

La presentazione clinica di AAD varia da una diarrea di grado lieve a un quadro di colite fino alla colite pseudomembranosa fulminante. Queste ultime due condizioni si manifestano con dolore addominale, febbre e diarrea ematica.

Solitamente, nessun patogeno viene identificato. Nelle forme più gravi però, e in un numero sempre maggiore di pazienti con patologie croniche come malattie infiammatorie intestinali, fibrosi cistica e tumori, spesso il *Clostridium difficile* viene identificato come agente patogeno⁵.

Prognosi

La disbiosi associata ad antibiotici è un fenomeno che può durare fino a 6 mesi⁶. Le conseguenze più comuni legate alla disbiosi consistono in disturbi digestivi e diarrea associata all'uso di antibiotici. AAD solitamente si auto-risolve, nei casi più gravi invece la disbiosi può causare infezione da *C. difficile* e colite pseudo-membranosa, colite emorragica da *Klebsiella oxytoca* e la sindrome dell'intestino irritabile. Le complicanze della disbiosi possono essere più frequenti e gravi nei soggetti fragili e/o con plurime comorbidità, aumentando il rischio di prolungata ospedalizzazione^{5,7}.

Inoltre, le suddette complicanze compor-

TABELLA I.

Fattori di rischio per diarrea associata agli antibiotici (AAD).

Stato ospite	<ul style="list-style-type: none"> • Età inferiore ai 6 anni • Sesso femminile • Gravità di presentazione della malattia • Ospedalizzazione • Malattie intestinali • Terapia immunosoppressiva • Precedenti episodi di AAD
Terapia antibiotica	<ul style="list-style-type: none"> • Uso di antibiotici a largo spettro • Uso di antibiotici a elevata escrezione biliare • Ciclo di terapia antibiotica di lunga durata • Cicli ripetuti di terapia antibiotica • Terapia antibiotica in combinazione

tano una maggiore prescrizione di esami diagnostici e di terapie e prolungamento dei tempi di ricovero ospedaliero, con aumento della spesa sanitaria ⁷.

Infine, la comparsa di sintomi gastrointestinali legati all'utilizzo degli antibiotici porta i pazienti a interrompere le cure precocemente o a utilizzarli con posologia errata, favorendo l'insorgenza di antibiotico-resistenza.

Possibilità terapeutiche: i probiotici

Le possibilità terapeutiche più efficaci consistono nell'uso dei probiotici durante o dopo il ciclo di terapia antibiotica, favorendo il ri-equilibrio della flora intestinale. I probiotici sono microrganismi vivi che somministrati nella quantità adeguata conferiscono un beneficio alla salute dell'ospite ⁸.

Un ceppo probiotico è identificato da genere, specie, sottospecie e codice alfa numerico che identifica uno specifico ceppo. In base alle linee guida WHO/FAO, i produttori di probiotici dovrebbero registrare il ceppo in una banca dati internazionale ⁹.

Diversi studi clinici randomizzati controllati nell'uomo hanno dimostrato l'efficacia dei probiotici nel ridurre il rischio di AAD nella popolazione generale, soprattutto negli adulti. Una metanalisi del 2012 ha estrapolato dei dati da 63 studi randomizzati controllati condotti su quasi 12000 partecipanti e ha mostrato una riduzione statisticamente significativa dell'insorgenza di AAD nei pazienti che hanno assunto probiotici in confronto al gruppo dei controlli (rischio relativo, RR: 0,58; 95% intervallo di confidenza, IC: 0,50-0,68). L'efficacia dei probiotici è specifica per ogni ceppo ¹⁰.

I probiotici devono essere attivi e vitali a livello intestinale e in quantità tale da causare gli effetti benefici. Per ottenere questo devono sopravvivere al passaggio nel tratto gastrointestinale: devono quindi possedere caratteristiche che li rendano resistenti ai succhi gastrici, agli enzimi intestinali e ai sali biliari. Successivamente devono aderire alle cellule epiteliali della mucosa intestinale e colonizzarla.

Inoltre devono essere resistenti agli antibiotici per poter rimanere vivi ed efficaci.

I probiotici devono avere un profilo di sicurezza molto elevato, non devono possede-

re nessuna patogenicità e/o virulenza ed essere privi di geni portatori di antibiotico-resistenza acquisita e/o trasmissibile.

Numerose sono le condizioni gastrointestinali, sia acute che croniche, in cui vi sono evidenze scientifiche di un beneficio legato all'utilizzo di probiotici, vedi Tabella II. Tuttavia le evidenze sono disponibili solo per alcuni ceppi e non possono essere estese ad altri ceppi o miscele di probiotici non specificamente testati in studi clinici.

Tra i ceppi probiotici più conosciuti e utilizzati vi sono *Saccharomyces boulardii* e *Lactobacillus rhamnosus* GG, vedi Figura 1a e 1b. Sono anche i ceppi probiotici più caratterizzati, documentati, efficaci e sicuri. Sia le linee guida mondiali del 2017 che quelle europee del 2016 raccomandano l'utilizzo di questi probiotici nella prevenzione della diarrea associata agli antibiotici ^{9,11}. *Saccharomyces cerevisiae* variante *boulardii* o *S. boulardii* è un fungo unicellulare, globulare, ellissoidale, capace di fermentare le materie organiche animali o vegetali, appartenente alla famiglia dei lieviti Saccaromiceti. *S. boulardii* cresce a una

temperatura di 37°C, è in grado di moltiplicarsi attraverso il germoglio multipolare ("multipolar budding"), ed è l'unico lievito utilizzato come probiotico ¹². Essendo un lievito, è naturalmente resistente a tutti gli antibiotici.

È stato isolato nel 1923 dal microbiologo francese Henry Boulard in Indocina dal litchi, e successivamente registrato nella *Collection Nationale de Cultures de Microorganismes* (CNCM).

S. boulardii è ben caratterizzato da metodi genetici e nella forma liofilizzata è in grado di sopravvivere a condizioni fisiologiche gastrointestinali resistendo all'acidità gastrica, alla proteolisi e agli acidi biliari. Tramite questi meccanismi può raggiungere un'alta concentrazione nel tratto gastrointestinale e rimanere in una forma attiva. Studi di farmacocinetica hanno dimostrato che dopo somministrazione orale, *S. boulardii* liofilizzato raggiunge il colon (organo bersaglio) vivo e vitale senza essere assorbito, ha un'emivita di 6 ore, le concentrazioni *steady state* vengono raggiunte entro 3 giorni, la massima concentrazione fecale viene raggiunta dopo 36-60 ore e infine il lievito viene eliminato dalle feci entro 2-5 giorni dopo l'interruzione ¹³.

S. boulardii possiede diversi meccanismi d'azione. A livello del lume intestinale ha un effetto antitossinico tramite la produzione di enzimi anti tossine A e B di *C. difficile* e anti tossine *V. cholerae*, un'attività antimicrobica tramite il mantenimento dell'integrità della barriera epiteliale (*tight junctions*) e la riduzione della crescita e adesione di batteri e miceti. Inoltre ha la capacità di modulazione del sistema immunitario locale incrementando la sintesi di immunoglobuline (IgA, IgM, IgG) e dei macrofagi.

È in grado di svolgere un'azione trofica tramite proprietà antisecretorie incrementando la sintesi di saccaridasi in caso di diarrea e un'attività metabolica incrementando la biosintesi di acidi grassi a catena corta, che favoriscono assorbimento di acqua ed elettroliti.

Infine, a livello della mucosa, modula l'infiammazione intestinale riducendo la produzione di NFκB e citochine proinfiammatorie (IL-8, IL-6) e incrementando la produzione di citochine antinfiammatorie ¹³.

FIGURA 1A.
Saccharomyces boulardii.

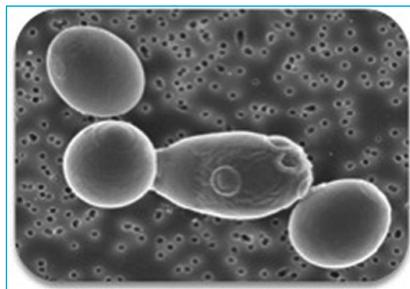


FIGURA 1B.
Lactobacillus rhamnosus.



Diverse evidenze scientifiche raccomandano *S. boulardii* in molte patologie gastroenteriche, soprattutto acute come gastroenteriti e diarrea associata all'uso di antibiotici. In particolare una metanalisi del 2015 evidenzia come *S. boulardii* riduca il rischio di AAD in bambini trattati con antibiotici per comuni infezioni e in pazienti trattati con antibiotici come parte della triplice terapia di eradicazione dell'infezione da *H. pylori*¹⁴. Un'altra metanalisi precedente condotta su popolazione adulta ha mostrato una significativa efficacia terapeutica di *S. boulardii* nella prevenzione dell'AAD (RR = 0,47, 95% IC: 0,35-0,63, p < 0,001), raccomandandone l'utilizzo negli adulti nella prevenzione dell'AAD. Inoltre, *S. boulardii* ha mostrato risultati promettenti nella prevenzione delle recidive delle infezioni da *C. difficile*¹³.

L'efficacia e sicurezza di *S. boulardii* nella prevenzione della diarrea indotta da antibiotici (AAD) è stata valutata in più di 4500 pazienti. Linee guida e raccomandazioni internazionali per l'uso di probiotici nella prevenzione di AAD considerano *S. boulardii* come efficace e sicuro sia negli adulti che nei bambini^{9,11}.

Le controindicazioni ed effetti collaterali consistono in rari casi di fungemia in alcuni pazienti trattati con *S. boulardii*. Non deve essere assunto da pazienti con catetere venoso centrale (CVC), immunocompromessi o in condizioni critiche, a causa del rischio di fungemia.

Lactobacillus rhamnosus è un batterio della famiglia delle *Lactobacillaceae*. I Lactobacilli sono batteri strettamente fermentativi, anaerobici, così chiamati per la proprietà di convertire il lattosio e altri zuccheri (tra cui il ramnosio) in acido lattico mediante fermentazione lattica. Essi sono utilizzati comunemente per la produzione di alimenti fermentati e benefici per la salute umana come probiotici.

L. rhamnosus è un componente naturale della microflora intestinale, vaginale e orale. Grazie alla presenza di pili o *fimbriae*, coinvolte nel legame con il muco, ha una forte proprietà di aderire alla mucosa intestinale. *L. rhamnosus* GG è stato per la prima volta isolato in un individuo sano da 2 ricercatori universitari Sherwood Gorbach e Barry Goldin (-> GG) nel 1987, brevettato e regi-

strato all'*American Type Culture Collection* (ATCC).

Lactobacillus rhamnosus GG è stato selezionato per le sue qualità di adattamento all'ambiente gastrico e intestinale e probiotiche.

È anch'esso ben caratterizzato da metodi genetici. È in grado di sopravvivere a condizioni fisiologiche gastrointestinali, ovvero di resistere all'acidità gastrica, alla proteolisi e agli acidi biliari¹⁵.

L. rhamnosus GG possiede una forte capacità di aderire alle cellule intestinali e alla mucosa intestinale attraverso i pili. Questa capacità porta a un miglioramento della resistenza alla colonizzazione dei microrganismi patogeni. Una volta adeso, *L. rhamnosus* GG produce biofilm e composti antimicrobici: *lectin-like protein 1* e *2* che hanno azione inibitoria sul biofilm prodotto da agenti patogeni, acido lattico e molecole lattiche non acide che hanno effetto inibitorio sui patogeni. Inoltre è in grado di modulare il sistema immunitario innato e adattativo tramite la produzione di citochine e l'attivazione di fattori per la trascrizione e *Toll like Receptors*, con incremento di IgA e IgM secretorie. *L. rhamnosus* GG agisce anche tramite un'elevata attività anti-patogena secondaria alla produzione di composti antibatterici. In particolare è in grado di produrre fattori solubili benefici per l'intestino, poiché migliorano la sopravvivenza della cripta intestinale, diminuiscono l'apoptosi dell'epitelio intestinale e preservano l'integrità del citoscheletro. Infine, ha un'azione sul microbiota intestinale e nelle persone sane migliora l'adesione di bifidobatteri e dei produttori di butirato¹⁶.

Inoltre, *L. rhamnosus* GG sopravvive nell'intestino in presenza di antibiotici in condizioni reali¹⁷.

Vi sono evidenze positive nel trattamento di gastroenterite acuta nei bambini, diarrea associata all'uso di antibiotici, stipsi, malattie infiammatorie intestinali e sintomi gastrointestinali nei bambini. In particolare, *L. rhamnosus* GG è stato valutato nella prevenzione della AAD in più di 1500 adulti e bambini in una metanalisi nel 2015. *L. rhamnosus* GG, aggiunto a terapie antibiotiche per qualsiasi causa, riduce rispetto ai gruppi controllo il rischio di AAD nelle

popolazioni adulte e pediatriche. Nei bambini *L. rhamnosus* GG riduce significativamente il rischio di AAD indipendentemente dal tipo di trattamento antibiotico. Negli adulti solo *L. rhamnosus* GG ha ridotto il rischio di AAD durante terapia antibiotica eradicante per infezione da *H. pylori*¹⁸.

Non è ancora stato identificato il miglior schema di trattamento. Basandosi sui trial pubblicati, sembra adeguato iniziare l'assunzione di *L. rhamnosus* GG precocemente, preferibilmente contemporaneamente con l'inizio della terapia antibiotica, prima che si modifichi il microbiota intestinale e avvenga la crescita dei patogeni. Inoltre, si raccomanda di continuarne la somministrazione per tutta la durata del ciclo antibiotico. Rimane invece non ancora chiaro per quanto a lungo vada proseguita l'assunzione di *L. rhamnosus* GG dopo la sospensione della terapia antibiotica¹⁸.

Anche la dose ottimale di *L. rhamnosus* GG rimane ancora non determinata. Nei bambini l'efficacia maggiore (rischio ridotto del 71%) sembra venir raggiunta con la dose massima (1-2 x10¹⁰) in uno studio, ma la dose non è stata confermata in un altro trial¹⁹.

Negli adulti, non è stata trovata un'associazione tra l'efficacia e la dose utilizzata. Anzi, sembrerebbe che l'effetto maggiore venga ottenuto con una dose più bassa. L'ideale sarebbe poter identificare la popolazione che maggiormente beneficerebbe dall'assunzione di *L. rhamnosus* GG durante la terapia antibiotica. Ad esempio, i pazienti nelle fasce di età più estreme con patologie molto gravi ricoverati in terapia intensiva devono essere ancora meglio caratterizzati. Inoltre una metanalisi del 2015 ha mostrato che nella popolazione più anziana i probiotici potrebbero non ridurre il rischio di AAD e *C. difficile*²⁰.

Un nuovo probiotico

Alla luce delle evidenze scientifiche, è stato sviluppato un nuovo probiotico, composto dall'associazione tra i due ceppi probiotici più noti e la vitamina C.

In particolare la nuova composizione contiene in ogni bustina 4 miliardi di *S. boulardii* CNCM I-1079, 10 miliardi di *L. rhamnosus*

GG CNCM I-4798 e 30 mg di vitamina C (acido L-ascorbico), quantità corrispondente al 37,5% del *reference intake*.

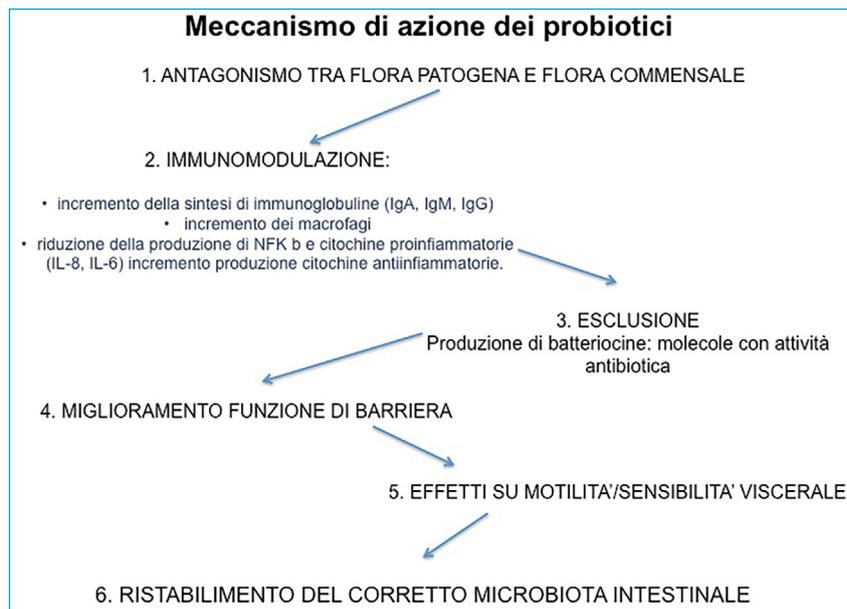
Combinare entrambi i ceppi con le loro modalità d'azione complementari è un approccio nuovo e innovativo nella prevenzione e nel trattamento dell'AAD. Gli studi in vitro sulla combinazione di *L. rhamnosus* GG CNCM I-4798 e *S. boulardii* CNCM I-1079 hanno dimostrato un effetto sinergico in diverse condizioni: assenza di patogeni, con patogeni e con antibioticotera. L'azione dei due ceppi associati è più forte dell'azione della somma di ciascuno dei due ceppi preso separatamente.

Una tecnologia più avanzata (BIO-SUPPORT®) garantisce che il prodotto abbia una durata di vita superiore e una sopravvivenza ottimizzata grazie a una migliore resistenza all'acidità gastrica e alla digestione. Questo avviene tramite la selezione di ceppi naturalmente resistenti all'acidità gastrica e all'aggiunta prima della liofilizzazione di una matrice protettiva costituita da proteine e polisaccaridi. La suddetta tecnologia permette pertanto una sopravvivenza nel tratto gastrointestinale di *S. boulardii* CNCM I-1079 del 97% e *L. rhamnosus* GG CNCM I-4798 dell'88%.

In uno studio del 2019 è stato creato un modello in vitro validato di una situazione di disbiosi con il batterio patogeno *Escherichia coli* enterotossigenico chiamato ETEC, che ha la capacità di produrre tossine batteriche. I risultati hanno indicato che *L. rhamnosus* GG CNCM-4798 e *S. boulardii* CNCM-1079 sono in grado di crescere insieme, e non sono stati osservati effetti antagonisti tra i due ceppi. La co-coltivazione ha mostrato o ha portato al complemento di entrambi i ceppi a livello metabolico, potenziando l'attività anti-patogena e antitossinica. L'attività anti-tossinica è stata dimostrata da una diminuzione della concentrazione di tossine, ovvero da un'inibizione della patogenicità dei batteri ETEC (-64% *S. boulardii* + *L. rhamnosus* GG insieme vs -37% *S. boulardii* da solo e -6% *L. rhamnosus* GG da solo). L'attività anti-patogena corrisponde invece all'attività antibatterica ed è stata dimostrata dalla diminuzione della crescita dei batteri ETEC (-41% *S. boulardii* + *L. rhamnosus* GG insieme vs -27%

FIGURA 2.

Meccanismo di azione di *S. boulardii* e *L. rhamnosus* GG.



S. boulardii da solo e -38% *L. rhamnosus* GG da solo)²¹.

Inoltre, la somministrazione di *S. boulardii* CNCM I-1079 e *L. rhamnosus* GG CNCM I-4798 permette di ristabilire la produzione di acidi grassi a catena corta e dunque di ripristinare l'attività metabolica utile per un microbiota sano, vedi Figura 2.

La vitamina C è una vitamina idrosolubile essenziale e cofattore di molte reazioni biochimiche. La vitamina C può ridurre la maggior parte delle specie reattive attive dell'ossigeno (ROS) e proteggere il corpo dai radicali liberi. La Commissione europea ha autorizzato un claim per la vitamina C: protezione di DNA, proteine e lipidi dal danno ossidativo. L'assunzione giornaliera raccomandata (RDI) di vitamina C in Europa è di 80 mg.

Conclusioni

La diarrea associata agli antibiotici è un effetto collaterale frequente, sia nei bambini che negli adulti, soprattutto durante l'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro, antibiotici per via endovenosa o in pazienti con pregressi episodi di AAD, frequenti addominalgie o stipsi. Numerosi studi clinici e metanalisi hanno evidenziato che i probiotici sono un meto-

do efficace di prevenzione dell'insorgenza di AAD, in particolare nei pazienti a rischio. Riducendo l'incidenza di AAD, l'assunzione di probiotici contribuisce inoltre a una migliore aderenza alla prescrizione del ciclo antibiotico con una conseguente minor diffusione di antibiotico-resistenza.

In particolare, è stato recentemente dimostrato in vitro che *L. rhamnosus* GG CNCM I-4798 e *S. boulardii* CNCM I-1079 non solo sono in grado di coesistere nell'ospite senza effetti antagonisti, ma la coesistenza di entrambi i ceppi ha permesso di ottenere un effetto sinergico antipatogeno e antitossinico e di ristabilire la normale funzionalità del microbiota intestinale, sia negli adulti che nei bambini.

L'effetto risulta essere maggiore nelle condizioni di disbiosi, come durante un trattamento antibiotico, quando il microbiota intestinale è maggiormente sensibile all'attacco da parte dei patogeni. Ulteriori studi saranno necessari per proseguire l'approfondimento di queste ipotesi.

Bibliografia

- 1 Toor D, Wasson MK, Kumar P, et al. Dysbiosis Disrupts Gut Immune Homeostasis and Promotes Gastric Diseases. In J Mol Sci 2019;20:2432.

TABELLA II.

Condizioni gastrointestinali con evidenze scientifiche di un beneficio da parte dei probiotici.

Patologie acute	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea associata agli antibiotici (AAD) • Infezione da <i>Clostridium difficile</i> • Diarrea acuta • Diarrea persistente • Diarrea correlata alla nutrizione enterale • Diarrea del viaggiatore • Infezione da <i>Helicobacter pylori</i>
Patologie croniche	<ul style="list-style-type: none"> • Morbo di Crohn • Colite ulcerativa • Sindrome del colon irritabile • Infezioni parassitarie • Diarrea correlata all'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)

Messaggi chiave

1. La diarrea associata all'uso di antibiotici (AAD) è un effetto collaterale frequente, sia nei bambini che negli adulti, soprattutto durante l'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro.
2. I probiotici sono un metodo efficace di prevenzione dell'insorgenza di AAD ristabilendo la normale funzionalità del microbiota intestinale, in particolare nei pazienti a rischio, fragili e con plurime comorbidità. L'efficacia dei probiotici è specifica per ogni ceppo.
3. L'assunzione di probiotici contribuisce a una migliore aderenza alla prescrizione del ciclo antibiotico con una conseguente minor diffusione di antibiotico-resistenza.
4. Le complicanze dell'AAD comportano una maggiore prescrizione di esami diagnostici e di terapie e prolungamento dei tempi di ricovero ospedaliero, con aumento della spesa sanitaria.
5. *L. rhamnosus* GG e *S. boulardii* sono tra i ceppi probiotici più studiati ed efficaci. Linee guida e raccomandazioni internazionali li considerano efficaci e sicuri nella prevenzione di AAD. Combinare entrambi i ceppi con le loro complementari modalità d'azione è un nuovo e innovativo approccio nella prevenzione e trattamento dell'AAD.

² European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption. In: ECDC. Annual epidemiological report 2017. Stockholm: ECDC 2018.

³ Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9.

⁴ Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco 2020.

⁵ McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis* 1990;162:678-84.

⁶ Feng Y, Huang Y, Wang Y, et al. Antibiotics induced intestinal tight junction barrier dysfunction is associated with microbiota dysbiosis, activated NLRP3 inflammasome and autophagy. *PLoS ONE* 2019;14:e021838.

⁷ Vermeersch SJ, Vandenplas Y, Tanghe A, et al. Economic evaluation of *S. boulardii* CNCM I-745 for prevention of antibiotic associated diarrhoea in hospitalized patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2018;81:269-76.

⁸ Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506-14.

⁹ World Gastroenterology Organisation Global

guidelines, probiotics and prebiotics - February 2017.

¹⁰ Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2012;307:1959-69.

¹¹ Szajewska H, Berni Canani R, Guarino A, et al., on behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *JPGN* 2016;62:495-506.

¹² Edward Ingram LE, Gitsham P, Burton N, et al. Genotypic and Physiological Characterization of *Saccharomyces boulardii*, the Probiotic Strain of *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl Environ Microbiol* 2007;73:2458-67.

¹³ McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010;16:2202-22.

¹⁴ Szajewska H, M. Kołodziej M Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:793-801

¹⁵ Pagnini C. Mucosal adhesion and anti-inflammatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the human colonic mucosa: a proof-of-concept study. *World J Gastroenterol* 2018;24:4652-62.

¹⁶ McFarland LV. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review. *BMJ Open* 2014;4:e005047.

¹⁷ Mantegazza C. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: a review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus* GG during and after antibiotic treatment. *Pharmacol Res* 2018;128:63-72.

¹⁸ Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1149-57.

¹⁹ Arvola T, Laiho K, Torkkeli S. Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999;104:e64.

²⁰ Xie C, Li J, Wang K, Li Q, Chen D. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: a systematic review. *Travel Med Infect Dis* 2015;13:128-34.

²¹ Moens F, Duysburgh C, van den Abbeele P, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces cerevisiae* *boulardii* exert synergistic antipathogenic activity in vitro against enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Benef Microbes* 2019;10:923-35.

La scrittura di questo articolo è stata supportata da Ipsen Consumer Healthcare

Pelargonium sidoides DC. Meccanismo di azione e uso clinico dell'estratto EPs®7630 per le infezioni respiratorie

Marco Biagi

Dipartimento di Scienze Fisiche, della Terra e dell'Ambiente, Università degli Studi di Siena; SIFITLab, Società Italiana di Fitoterapia

Le infezioni respiratorie rappresentano un costante e rilevante problema di sanità pubblica per la loro ampia diffusione e per i conseguenti costi diretti e indiretti che determinano. L'attuale emergenza sanitaria mette in risalto le gravi conseguenze dell'evento pandemico causato dall'infezione da SARS-CoV-2, ma non si può sottovalutare l'impatto che hanno avuto precedentemente altri agenti infettivi pandemici come il MERS-CoV nel 2012, o l'influenza virus A H1N1 nel 2009¹ e, più semplicemente, quello che determinano annualmente le infezioni respiratorie causate principalmente da rhinovirus, coronavirus diversi dal SARS-CoV-2, virus influenzali (A, B e C), parainfluenza virus, il virus respiratorio sinciziale, gli adenovirus e gli enterovirus². L'etiologia virale delle infezioni respiratorie rappresenta oltre l'80% della totalità dei casi, mentre le infezioni batteriche primarie rappresentano una esigua minoranza³.

Le linee guida internazionali alertano per questo verso un uso razionale degli antibiotici, utili solo in caso di infezione batterica o sovrainfezione, il cui abuso costituisce oggi un problema mondiale ed è il maggiore responsabile di insorgenza di resistenza

microbica⁴. Gli antivirali veri e propri sono usati raramente nella terapia delle infezioni da influenza virus: essi agiscono inibendo la replicazione e la penetrazione dei virus nelle cellule dell'ospite tramite diversi meccanismi d'azione, come l'inibizione dei canali protonici M2 (amantadina e rimantadina) e l'inibizione dell'enzima neuraminidasi (oseltamivir e zanamivir). La loro efficacia è stata più volte messa in dubbio a causa bassa compliance, associata al loro utilizzo e al rischio di induzione di resistenza⁵.

La terapia più frequentemente adottata in caso di infezioni respiratorie è quindi di tipo sintomatico. I farmaci più spesso impiegati sono gli antidolorifici e i FANS che agiscono riducendo l'infiammazione e i dolori collegati alla sindrome influenzale, oltre a farmaci antitussivi, decongestionanti e antipiretici in caso di febbre⁶.

Ciò che è poco noto è il ruolo delle piante medicinali nella prevenzione e trattamento delle infezioni virali sempre nel contesto della medicina convenzionale. Il rationale di impiego di una pianta medicinale, o meglio di un suo estratto, nella moderna medicina basata su evidenze cliniche e sperimentali si basa sul peculiare profilo farmacocinetico e

farmacodinamico che possiede ed esprime un "fitocomplesso", cioè l'insieme dei costituenti chimici dell'estratto stesso; l'uso di un fitocomplesso e non di una singola entità molecolare distingue in farmacoterapia ciò che si definisce propriamente farmaco vegetale o fitoterapico⁷. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nelle "Monografie di Piante Medicinali"⁸ descrive oltre quindici specie che trovano collocazione in Farmacopee e hanno l'indicazione specifica della prevenzione o trattamento di supporto per le infezioni respiratorie. **L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) riporta invece oltre trenta piante medicinali che hanno sufficiente storia di utilizzo farmaceutico all'interno della Comunità Europea nell'ampia categoria terapeutica di "tosse e common cold",** che vede una decina di specie con indicazione specifica di "trattamento dei sintomi del *common cold*" ovvero il raffreddore comune nella sua accezione più ampia di malattia infettiva respiratoria non severa⁹.

Uno dei farmaci vegetali più utilizzati in tutta la Comunità Europea con l'indicazione terapeutica di trattamento dei sintomi delle infezioni respiratorie

Conflitto di interessi

Marco Biagi dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Biagi M. *Pelargonium sidoides* DC. Meccanismo di azione e uso clinico dell'estratto EPs®7630 per le infezioni respiratorie. Rivista SIMG 2021;28(1):54-57.

© 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>

e l'unico presente in Italia con lo *status* regolatorio di farmaco vegetale tradizionale autorizzato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2010 è un estratto di radici di *Pelargonium sidoides* DC., comunemente chiamato pelargonio o geranio africano.

Il pelargonio è una specie suffrutescente perenne, appartenente alla famiglia delle Geraniaceae, originaria dell'Africa australe. La droga, cioè la parte della pianta utilizzata, è rappresentata dalle radici di piante sia spontanee che coltivate con almeno 4 anni di età. I principali componenti chimici sono polifenoli, in particolare proantocianidine oligomeriche e polimeriche, gallostannini, acido gallico e suoi derivati metilici. Secondo quanto riportato nella vigente Farmacopea Europea (Ph. Eur. 10) le radici devono contenere non meno del 2% di tannini espressi come pirogallole. Le radici di pelargonio contengono inoltre cumarine metossilate tra cui umckalina (5,6-dimetossi-7-idrossicumarina), artelina e fraxetina e le cumarine idrossilate come la scopoletina. Altri componenti sono flavonoidi, fitosteroli e polisaccaridi¹⁰.

L'estratto idroalcolico standardizzato delle radici di pelargonio (registrato con la sigla univoca EPs®7630), in forma liquida per somministrazione come sciroppo o gocce, o essiccato per essere utilizzato in compresse, è ottenuto secondo la più convenzionale normativa farmaceutica che prevede, nel caso dei farmaci vegetali, rigorosi controlli su tutta la filiera di produzione a partire dalla coltivazione, raccolta e prima lavorazione, secondo le Pratiche di Buona Coltivazione delle Piante Medicinali OMS (GACP)¹¹ e Farmacopea Europea¹², passando dalle pratiche di buona preparazione per l'estrazione fino al preciso controllo della costanza di composizione chimica dell'estratto finito, sempre nel rispetto dei parametri delle Farmacopee vigenti.

L'estratto idroalcolico standardizzato delle radici di pelargonio EPs®7630 è l'esempio perfetto del profilo positivo di un fitocomplesso. Infatti, il meccanismo d'azione alla base dell'attività biologica è multitarget e vede la cooperazione di molti diversi componenti, in primis il complesso polifenolico insieme ai polisaccaridi e le cumarine.

EPs®7630 ha una solida letteratura sperimentale che descrive tre sue principali attività: attività **antivirale (e antibatterica), secretomotoria e immunomodulante**.

L'attività immunomodulante dell'estratto è quella che è stata descritta in maniera più approfondita ed è quella che contribuisce in maniera determinante per l'efficacia clinica del fitocomplesso. **EPs®7630 agisce in maniera prevalente sull'immunità innata, modulando l'attivazione e la produzione di mediatori infiammatori da parte dei monociti e macrofagi tissutali.** L'estratto ha infatti dimostrato *in vitro*, alla bassa concentrazione di 10 µg/ml, di aumentare la produzione di ossido nitrico in macrofagi murini attivati da una infezione simulata da *Leshmania major*¹⁴ e, in una popolazione mista di linfo-monociti umani *ex vivo* (PBMC), a concentrazione ancora più bassa, ha mostrato di attivare la produzione di citochine pro-infiammatorie come IL-6 e TNF-α attraverso la via delle MAPK (chinasi mitogeno-attivate)¹⁵. **Merita sottolineare che l'azione dell'estratto sui monociti/macrofagi è da inquadrarsi correttamente nel contesto della immunomodulazione** perché ha un meccanismo che coinvolge un *signalling* regolatorio come quello della MAPK, diverso ad esempio da quello indotto da un immunostimolante puro come un lisato batterico, che innesca una risposta immunitaria intensa attraverso la classica pathway TLRs/MyD88/Nf-kB. All'indicazione preliminare ottenuta dai lavori degli scorsi anni che suggeriva un *driving* monocitario indotto da EPs®7630 per l'attivazione dei linfociti T, è seguita la recente dimostrazione della capacità dell'estratto di aumentare la produzione di IL-17 e IL-22 da parte delle T-cells con un meccanismo dipendente dall'attivazione monocitaria¹⁶. Questa nuova acquisizione è interessante perché la regolazione della IL-22 a livello dell'epitelio respiratorio è connessa con la produzione di mediatori antimicrobici come la proteina S100A9. In maniera meno fine, ma parimenti efficace, **l'azione immunomodulante di EPs®7630 è stata clinicamente dimostrata in soggetti con rinosinusite: il gruppo trattato con il farmaco vegetale (20 mg per 3 volte al giorno per 10 giorni) ha fatto registrare**

una modulazione dei livelli di MCP-1, IP-10 e MIP-1β (sovra-regolate) e MIP-1α, ENA-78, GROα e IL-8 (sottoregolate) nelle secrezioni nasali, dimostrando di agire regolando la funzione di monociti e neutrofili¹⁷.

L'azione antivirale diretta dell'estratto EPs®7630 è stata studiata in maniera piuttosto approfondita negli ultimi 10 anni. I primi dati sperimentali avevano evidenziato l'attività dell'estratto su un ampio pannello di virus respiratori come virus Respiratorio Sinciziale, il virus influenzale H1N1, quello H3N2, il virus parainfluenzale di tipo 3, il Coronavirus HCoV229E e il Coxsackievirus A9 a concentrazioni comprese tra 30 e 100 µg/ml¹⁸. La buona attività antivirale sui virus influenzali è stata confermata e maggiormente indagata anche *in vivo* in un modello animale dove è stata dimostrata la maggiore sopravvivenza di topi infettati trattati con il farmaco vegetale¹⁹. **I meccanismi d'azione dell'estratto EPs®7630 sui virus influenzali sono specifici e coinvolgono l'interazione con i fattori di virulenza emagglutinina e neuraminidasi, rispettivamente responsabili dell'internalizzazione virale nella cellula ospite e la sua replicazione e uscita²⁰.** Sulla neuraminidasi influenzale è stato condotto un approfondimento che ha mostrato come il fitocomplesso di EPs®7630 sia più efficace delle singole frazioni²¹.

Una recente pubblicazione ha chiarito anche il meccanismo antivirale di EPs®7630 sui rhinovirus: in un modello con cellule bronchiali umane isolate da pazienti sani e con asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), l'estratto, a 10 µg/ml, ha mostrato di ridurre l'infezione virale e la sopravvivenza cellulare, inibendo l'espressione delle proteine di adesione di membrana di adesione virale e aumentando i livelli di difensine²².

Dalle evidenze scientifiche sulle potenzialità antivirali ad ampio spettro EPs®7630, questo farmaco vegetale è stato considerato anche come possibile candidato nella gestione della malattia COVID-19 da SARS-CoV-2. A oggi non sono stati pubblicati studi clinici per cui è difficile speculare sull'efficacia del farmaco nel paziente sintomatico;

tuttavia, importanti review mettono in luce come l'impatto immunomodulante dell'estratto e la sua sicurezza d'uso propongono di valutare più attentamente questa opzione terapeutica^{23,24}.

Un terzo, ma importante meccanismo d'azione che conferisce peculiarità farmacodinamica all'estratto EPs®7630, è la sua capacità di aumentare l'attività ciliare a livello bronchiale, con un effetto diretto quindi sull'attività secremotoria e espettorante²⁵.

Al di là del fascino per la complessa farmacologia riferita al farmaco vegetale di pelargonio, le conferme della sua efficacia non possono che derivare dalla letteratura clinica.

Sono circa trenta gli studi clinici pubblicati fino a oggi presenti su PubMed oltre quelli riportati nell'Assessment dell'EMA che hanno permesso l'approvazione del prodotto come farmaco vegetale tradizionale.

Principalmente il farmaco vegetale è stato indagato nel trattamento dei sintomi del raffreddore comune, rinosinusiti e nel ridurre la severità della bronchite acuta e della BPCO. Lo schema di trattamento seguito nelle valutazioni cliniche si è attenuto perlopiù alla monografia comunitaria EMA che indica l'uso di 20 mg di estratto secco (o 30 gocce) per 3 volte al giorno per 5-10 giorni.

Relativamente al trattamento della sintomatologia del raffreddore comune, l'ultima revisione pubblicata indica un significativo effetto positivo verso l'uso del farmaco rispetto al "no treatment" e ai gruppi placebo²⁶.

Risultati di superiorità del trattamento con EPs®7630 rispetto ai gruppi di controllo sono stati pubblicati anche nella metanalisi relativa all'uso dei farmaci vegetali per la rinosinusite²⁷.

Nel caso dei sintomi da bronchite acuta gli studi clinici pubblicati non sono ritenuti di elevata qualità, ma ciò non ha inficiato sulla valutazione positiva del trattamento con il farmaco vegetale riportata nell'ultima metanalisi sull'argomento²⁸.

Relativamente alla BPCO, la revisione della letteratura indica la strategia migliore di utilizzo di EPs®7630 come integrazione alla terapia standard²⁹.

EPs®7630 è stato esaustivamente impiegato sia nell'adulto che nel bambino, dove risulta particolarmente indicato per la sua rapida efficacia e per il suo profilo di sicurezza³⁰. A tal proposito, una considerazione non marginale da fare per l'impiego clinico di EPs®7630 è data dal fatto che questo farmaco vegetale, per il suo *status* regolatorio, è sottoposto al sistema di farmacovigilanza. Gli effetti collaterali segnalati sono risultati sempre rari e in linea con quanto indicato dal foglietto illustrativo revisionato da AIFA.

Alla luce di quanto descritto, l'utilizzo dell'estratto standardizzato EPs®7630 di radici di *P. sidoides* nel trattamento delle affezioni respiratorie risulta solidamente supportato dai dati clinici e sperimentali presenti in letteratura. Grazie al suo meccanismo d'azione immunomodulante, antivirale e secretomotorio, questo farmaco vegetale ha i presupposti ideali dal punto di vista farmacologico per il trattamento delle infezioni respiratorie virali non complicate, da solo o in abbinamento al classico trattamento sintomatico.

Bibliografia

- 1 Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and influenza A respiratory viruses. *Frontiers in immunology* 2020;11:552909. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.552909>
- 2 Shi T, Arnott A, Semogas I, et al. The etiological role of common respiratory viruses in acute respiratory infections in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2020;222:S563-9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy662>
- 3 Tang J, Chen J, He T, et al. Diversity of upper respiratory tract infections and prevalence of *Streptococcus pneumoniae* colonization among patients with fever and flu-like symptoms. *BMC Infect Dis* 2019;19:24. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3662-z>
- 4 www.aifa.gov.it/-/antibiotico-resistenza-il-nice-propone-due-nuove-linee-guida-l-aifa-riprende-la-campagna-sull-uso-responsabile-degli-antibiotici
- 5 Tappenden P, Jackson R, Cooper K, et al. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation.

Health Technol Assess 2009;13:1-246. <https://doi.org/10.3310/hta13110>

- 6 Fashner J, Ericson K, Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *Am Fam Physician* 2012;86:153-9.
- 7 Biagi M, Pecorari R, Appendino G, et al. Herbal products in Italy: the thin line between phytotherapy, nutrition and parapharmaceuticals; a normative overview of the fastest growing market in Europe. *Pharmaceuticals (Basel)* 2016;9:65. <https://doi.org/10.3390/ph9040065>
- 8 World Health Organization, WHO Consultation on Selected Medicinal Plants, WHO Consultation on Selected Medicinal Plants. 2nd. Ravello-Salerno, Italy 1999; WHO Consultation on Selected Medicinal Plants. 3rd. Ottawa, Ont. 2001; WHO Consultation on Selected Medicinal Plants. 4th. Salerno-Paestum, Italy 2005. WHO monographs on selected medicinal plants. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42052>
- 9 www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Herbal/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Cough%20and%20cold
- 10 www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-pelargonium-sidoides-dc/pelargonium-reniforme-curt-radix-revision-1_en.pdf
- 11 World Health Organization. WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants. World Health Organization 2003. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42783>
- 12 www.edqm.eu/medias/fichiers/cep_content_of_the_dossier_for_herbal_drugs_herbal.pdf
- 13 Kolodziej H. Antimicrobial, antiviral and immunomodulatory activity studies of pelargonium sidoides (EPs® 7630) in the context of health promotion. *Pharmaceuticals (Basel)* 2011;4:1295-1314. <https://doi.org/10.3390/ph4101295>
- 14 Thäle C, Kiderlen AF, Kolodziej H. Antimicrobial activities of *Pelargonium sidoides* (EPs®7630): effects of induced NO production on *Leishmania major* in infected macrophages and antiviral effects as assessed in a fibroblast-virus protection assay. *Planta Med* 2011;77:718-25. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250567>
- 15 Witte K, Koch E, Volk HD, et al. The Pelargonium sidoides Extract EPs 7630 drives the innate immune defense by activating selected map kinase pathways in human monocytes. *PloS one* 2015;10:e0138075. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138075>
- 16 Witte K, Koch E, Volk HD, et al. The herbal

- extract EPs®7630 increases the antimicrobial airway defense through monocyte-dependent induction of IL-22 in T cells. *Journal of molecular medicine* (Berlin, Germany) 2020;98:1493-1503. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01970-3>
- 17 Perić A, Vezmar Kovačević S, Barać A, et al. Effects of *Pelargonium sidoides* extract on chemokine levels in nasal secretions of patients with non-purulent acute rhinosinusitis. *Journal of drug assessment* 2020;9:145-50. <https://doi.org/10.1080/21556660.2020.1838176>
- 18 Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J Jr. Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine* 2011;18:384-6. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.09.008>
- 19 Theisen LL, Muller CP. EPs®7630 (Umckaloabo®), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2012;94:147-56. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.03.006>
- 20 Walther C, Döring K, Schmidtke M. Comparative in vitro analysis of inhibition of rhinovirus and influenza virus replication by mucoactive secretolytic agents and plant extracts. *Complement Med Ther* 2020;20:380. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03173-2>
- 21 Quosdorf S, Schuetz A, Kolodziej H. Different inhibitory potencies of oseltamivir carboxylate, zanamivir, and several tannins on bacterial and viral neuraminidases as assessed in a cell-free fluorescence-based enzyme inhibition assay. *Molecules* (Basel, Switzerland) 2017;22:1989. <https://doi.org/10.3390/molecules22111989>
- 22 Roth M, Fang L, Stolz D, et al. *Pelargonium sidoides* radix extract EPs 7630 reduces rhinovirus infection through modulation of viral binding proteins on human bronchial epithelial cells. *PLoS One* 2019;14:e0210702. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210702>
- 23 Brendler T, Al-Harrasi A, Bauer R, et al. Botanical drugs and supplements affecting the immune response in the time of COVID-19: Implications for research and clinical practice. *Phytotherapy Res* 2020 Dec 29. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1002/ptr.7008>
- 24 Silveira D, Prieto-Garcia JM, Boylan F, et al. COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy?. *Frontiers in pharmacology* 2020;11:581840. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.581840>
- 25 Neugebauer P, Mickenhagen A, Siefer O, et al. A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures--exemplary measurements under *Pelargonium sidoides* extract (EPs 7630). *Phytomedicine* 2005;12:46-51. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.11.005>
- 26 Schapowal A, Dobos G, Cramer H, et al. Treatment of signs and symptoms of the common cold using EPs 7630 - results of a meta-analysis. *Heliyon* 2019;5:e02904. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02904>
- 27 Koch AK, Klose P, Lauche R, et al. A systematic review of phytotherapy for acute rhinosinusitis. *Forsch Komplementarmed* 2016;23:165-9. <https://doi.org/10.1159/000447467>
- 28 Timmer A, Günther J, Motschall E, et al. *Pelargonium sidoides* extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(10):CD006323. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006323.pub3>
- 29 Matthys H, Funk P. *Pelargonium sidoides* preparation EPs 7630 in COPD: health-related quality-of-life and other patient-reported outcomes in adults receiving add-on therapy. *Curr Med Res Opin* 2018;34:1245-51. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1416344>
- 30 Careddu D, Pettenazzo A. *Pelargonium sidoides* extract EPs 7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children. *International journal of general medicine* 2018;11:91-8. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S154198>

Farmaci oppiacei: esploriamo questo mondo

Le risposte agli interrogativi del medico di medicina generale

Introduzione

Alberto Magni

Medico di medicina generale

Il dolore viene definito come una "esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole simile a quella associata a un danno tissutale reale o potenziale. È un fenomeno complesso influenzato da diversi fattori (biologici, psicologici e sociali), che si configura in un'esperienza non solo correlata alla nocicezione. Tra le terapie disponibili che agiscono sulle vie della nocicezione, i farmaci oppiacei rappresentano un'opzione terapeutica fondamentale nel trattamento del dolore.

Con questo primo articolo, inauguriamo una serie di tre, nei quali rivolgeremo domande a esperti con l'obiettivo di far comprendere al medico di medicina generale, in maniera schematica, l'azione dei farmaci oppiacei, in quali patologie più frequenti possono essere utili e dove potrebbero essere necessarie associazioni, facendo esempi sulla tipologia di dolore in cui è appropriato l'impiego di farmaci oppiacei.

Tra le terapie disponibili che agiscono sulle vie della nocicezione, i farmaci oppiacei rappresentano un'opzione terapeutica fondamentale nel trattamento del dolore. Qual è il meccanismo di azione dei farmaci oppiacei, dove agiscono?

Diego Fornasari

Professore Associato di Farmacologia, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano

I farmaci oppiacei agiscono interferendo con l'azione del sistema oppioide endogeno, che è molto diffuso nel sistema nervoso centrale e periferico e presiede a numerose funzioni fisiologiche, tra le quali il controllo del dolore. Il sistema si compone di diversi tipi di recettori e ligandi, ma i recettori mu sono i recettori maggiormente coinvolti nei processi di analgesia e pertanto i farmaci oppiacei agiscono prevalentemente su di

essi. I recettori mu sono strategicamente localizzati a livello della sinapsi spinale, che si forma tra la fibra nocicettiva che veicola gli impulsi dalla periferia e il neurone spino-talamico che trasferisce questi impulsi al talamo, che identifica il primo livello di integrazione superiore. I recettori mu sono localizzati sia a livello della membrana pre-sinaptica, quindi sul terminale spinale del nocicettore, che a livello post-sinaptico

sul corpo e sui dendriti del neurone spino-talamico. A livello pre-sinaptico, l'attivazione dei recettori mu causa la chiusura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti, che si aprono in seguito a depolarizzazione portata dai potenziali d'azione a partenza dalla periferia. L'ingresso di calcio è necessario alla fusione delle vescicole sinaptiche e al rilascio del glutammato, che è il principale neurotrasmettitore coinvolto a livello spina-

Conflitto di interessi

Alberto Magni, Luca Miceli e Renato Vellucci dichiarano nessun conflitto di interessi. Diego Fornasari dichiara di aver ricevuto finanziamenti o hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento con Abiogen, Alfasigma, Astellas, Bayer, Grünenthal, Molteni, Daiichi, SPA, Zambon.

How to cite this article: Magni A, Fornasari D, Luca Miceli L, et al. Farmaci oppiacei: esploriamo questo mondo. Le risposte agli interrogativi del medico di medicina generale. Rivista SIMG 2021;28(1):58-60.

© 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>

le nella trasmissione nocicettiva. Pertanto, l'attivazione dei recettori mu blocca il rilascio di glutammato. A livello post-sinaptico i recettori mu aprono canali del potassio causando la fuoriuscita di questo ione dalla cellula. La perdita di potassio causa la iperpolarizzazione del neurone spino-talamico, che scende a potenziali transmembranari fortemente negativi, diventando difficilmente eccitabile. Con una immagine colorita potremmo dire che gli oppioidi rendono il neurone nocicettivo muto e il neurone spino-talamico sordo, limitando grandemente

il passaggio di stimoli algici dalla periferia alle aree sovra-spinali di integrazione. Gli oppioidi endogeni che causano questi fenomeni sono prodotti e rilasciati prevalentemente da interneuroni spinali, che vengono attivati dalle vie inibitorie discendenti, provenienti dal tronco cerebrale, che hanno proprio la funzione di controllare e modulare il passaggio degli stimoli nocicettivi. I farmaci oppiacei sono molecole sintetiche o semi-sintetiche che mimano l'azione degli oppioidi endogeni, sono cioè farmaci agonisti dei recettori mu, che agiscono

prevalentemente, anche se non esclusivamente, nel midollo spinale. Come detto, il sistema oppioide endogeno è molto diffuso, per esempio nei centri respiratori del tronco cerebrale o nei plessi intestinali del sistema nervoso autonomo e questo spiega in larga misura alcuni dei loro effetti avversi come la stipsi.

Approfondimenti bibliografici

Fornasari D. Pain pharmacology: focus on opioids. Clin Cases Miner Bone Metab 2014;11:165-168.

Esistono però diversi tipi di dolore e una classificazione dello stesso che si basa su diversi fattori alcuni dei quali misurabili attraverso scale specifiche: intensità, impatto sulla qualità della vita e tollerabilità della stessa e durata. In quali tipologie di dolore è indicato l'utilizzo dei farmaci oppiacei? Le scale di valutazione del dolore e dei fattori concomitanti possono aiutare il clinico a un utilizzo appropriato di questi farmaci?

Luca Miceli

Responsabile Medicina del Dolore Clinica e Sperimentale IRCCS CRO, Udine

Gli oppiacei, nonostante la loro efficacia quasi ubiquitaria sul dolore, non sono sempre la prima scelta farmacologica, poiché in alcuni casi esistono altre molecole più efficaci. Ad esempio, in caso di dolore acuto, soprattutto se a genesi infiammatoria (ad es. sciatica in fase iniziale, artriti), è più opportuno utilizzare farmaci antinfiammatori riservando gli oppiacei ai casi più difficili o in caso di dolore persistente o cronico. In caso di dolore moderato-severo si possono usare oppiacei forti a basso dosaggio che, rispetto a quelli deboli ad alto dosaggio, spesso portano al medesimo risultato analgesico con meno effetti collaterali¹. Appare quindi indispensabile riuscire a quantificare il dolore riferito dal paziente utilizzando scale validate. Per l'intensità di dolore possiamo usare la scala a 11 punti NRS (*numerical rating scale*), ricordando che in caso di

dolore lieve (NRS 1-3) gli oppiacei non sono indicati. Per quanto riguarda i tipi di dolore spesso coesiste una componente infiammatoria (ad es. artriti) per cui può essere utile associare all'oppioide un antinfiammatorio steroideo o non steroideo, meglio se per periodi di tempo limitati. A volte invece coesiste una componente "neuropatica", in cui una o più fibre nervose sono coinvolte nel dolore. In questo caso si possono utilizzare specifici farmaci quali antiepilettici (pregabalin e gabapentin) o antidepressivi (duloxetina). Una utile e semplice scala di valutazione per capire se esista una componente neuropatica è la DN 4 (*douleur neuropathique 4*). Classico esempio di dolore misto con tutte tali componenti è la lombosciatalgia, che presenta una componente infiammatoria (FANS e steroidi), una componente algica pura (oppiacei deboli o

forti), una frequente compromissione del nervo sciatico (antiepilettici). Ricordiamo infine che in alcuni tipi di dolore particolare esistono trattamenti topici specifici (ad es. nevralgia postherpetica che beneficia di trattamenti topici a base di lidocaina in e/o di capsaicina all'8%)².

Approfondimenti bibliografici

- 1 Abdulla A, Adams N, Bone M, et al.; British Geriatric Society Guidance on the management of pain in older people. Age Ageing. 2013;42(Suppl 1):i1-57. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs200>
- 2 Attal N, Cruccu G, Baron R, et al.; European Federation of Neurological Societies EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113-e88. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x>. Epub 2010 Apr 9.

I farmaci oppiacei possono essere associati ad altri farmaci in grado di esplicare il loro effetto in punti diversi delle vie della nocicezione. Gli oppiacei possono essere pertanto associati ad altri farmaci ad azione antinfiammatoria e analgesica. Nella pratica clinica quali sono le combinazioni che possono essere impiegate?

Renato Vellucci

Professore a Contratto Università di Firenze, Dirigente Medico, SODc di Cure Palliative e Terapia del Dolore, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

I farmaci oppiacei possono essere associati ad altri farmaci in grado di esplicare il loro effetto in punti diversi delle vie della nocicezione. Gli oppiacei possono essere pertanto associati ad altri farmaci ad azione antinfiammatoria e analgesica. Nella pratica clinica quali sono le combinazioni che possono essere impiegate?

Le ragioni per combinare un oppioide con un secondo principio attivo possono essere molteplici, le principali sono schematizzate nella Tabella I.

TABELLA I.

Principali obiettivi delle combinazioni con oppioidi a dosaggi fissi.

- **Combinazioni per prolungare la durata analgesica**
- **Combinazioni per aumentare o ottimizzare l'efficacia analgesica**
- **Combinazioni per ridurre le dosi dei singoli componenti**
- **Combinazioni per minimizzare la tolleranza**

I vantaggi della combinazione di due farmaci dovrebbero, chiaramente, superare gli inconvenienti dei singoli.

I principi attivi combinati con gli oppioidi possono appartenere a molteplici classi farmacologiche con proprietà distintive differenti. Creare una combinazione esclusivamente per la comodità di prendere una pillola sola non è da considerare una associazione con finalità analgesica.

Le combinazioni analgesiche oggi disponibili in Italia associano oppioidi e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o paracetamolo a dosaggi fissi. Combinare significa sfruttare gli effetti sinergici o la semplice additività dei principi attivi, semplificandone l'assunzione e abbattendo i costi.

In linea generale sono noti gli ambiti prescrittivi dei FANS e il loro utilizzo è soggetto a restrizioni, come la nota 66 dell'AIFA. Come ben noto il trattamento con FANS prevede l'uso del più basso dosaggio efficace, per il minor tempo possibile, tanto più

in presenza di pazienti anziani. Qualunque associazione fissa tra oppioidi e FANS estenderà all'oppioide il carico, almeno potenziale, degli eventi avversi tipici degli antinfiammatori e ne contingenterà l'uso al più breve tempo possibile.

Al contrario l'associazione paracetamolo e oppioidi, a dosi fisse, riduce il rischio di eventi avversi e prolunga le tempistiche del trattamento, rappresentando in molti casi una opportunità da sfruttare anche in assenza di un meticoloso follow-up, auspicabile nel caso dei FANS.

Approfondimenti bibliografici

Beaver WT. Combination analgesics. *Am J Med.* 1984;77:38-53.

Connelly P. The management of chronic pain in older persons. *Guideline 2015* <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1998.tb01084.x>Citations: 354

Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;320:2448-2460.