



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

2021
VOL. 28

Contiene IP - Periodico bimestrale, Poste Italiane SpA - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 conv.in L. 27/02/2004 n°46 art.1, comma 1, DCB PISA
Aut. Min. del. Int. n° 4327 del 12-05-94 - Dir. n° 1724-1375 (Print) - ISSN 1724-1383 (Online)



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Rivista Società Italiana di Medicina Generale

2
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@pacinieditore.it

Divisione Pacini Editore Medicina

Fabio Poponcini

Sales Manager

Office: 050 3130218 • Mail: fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato

Sales Manager

Office: 050 3130239 • Mail: acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori

Digital Publishing & Media Manager

Office: 050 3130217 • Mail: mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli

Office: 050 3130224 • Mail: lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

Office: 050 3130231 • Mail: marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Editoriale

Il tempo dell'incertezza

C. Cricelli.....3

Rassegna

Documento di indirizzo per la malattia renale cronica

A cura di G. Piccinocchi.....5

Un ambulatorio per i poveri e con i poveri. Giornata Mondiale dei Poveri:

Presidio Sanitario a San Pietro

L. Pagano, C. Marchionni, I. Miano, G. Nati.....10

COVID-19

Approfondimenti sulla terapia domiciliare del COVID-19

A cura del Gruppo multidisciplinare collaborativo per il monitoraggio scientifico

di COVID-19 e SIMG12

La fase post-acuta del COVID-19: una nuova sfida per il medico di medicina generale

M. Amoroso, I. Dell'Orco, P. Tasegian, C. Villani, M.D. Dell'Orco, G. D'Ambrosio23

Information technology: un'esigenza in tempi di distanziamento sociale, una prospettiva in campo diagnostico e terapeutico?

R. De Vecchis, C. Ariano28

Pratica Clinica

Arterite temporale o polimialgia?

S. Dubini, M. Monti, A. Montonati30

Polimialgia reumatica e arterite a cellule giganti. Il punto di vista dello specialista

F.P. Cantatore, C. Rotondo.....32

La diagnosi di dolore: il metodo SIMG

C. Bonezzi, G. Ventriglia, P. Lora Aprile, A. Magni34

L'ecografia point of care nello scompenso cardiaco in Medicina Generale

F. Fichera, I. Paolini41

POCUS in Medicina Generale. Il punto di vista dello specialista

F.M. Bovenzi47

Ricerca

Report su organizzazione del lavoro e assistenza in Medicina Generale

durante la prima ondata della pandemia da SARS-CoV-2 nella zona della Versilia

P.L. Franceschi, A. Squillace.....48

L'Angolo dello Specialista

Farmaci oppiacei: esploriamo questo mondo.

Le risposte agli interrogativi del medico di medicina generale - Parte 2

A. Magni, D. Fornasari, L. Miceli, R. Vellucci54

La gestione della terapia dell'ipotiroidismo in Medicina Generale

G. Medea, C. Cappelli.....58

Adattogeni e stress cronico ai tempi del COVID-19.

Opzioni terapeutiche con un medicinale a base dell'estratto di *Rhodiola rosea* WS®1375

G. Palmiotto.....64

Insero Speciale

HS-Newsletter

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Maggio 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.pacinieditore.it/privacy/. La Rivista SIMG viene inviata a soci, medici, operatori sanitari, abbonati solo ed esclusivamente per l'aggiornamento professionale, informare e promuovere attività e prodotti/servizi strettamente inerenti e attinenti alla professione degli utenti, garantendo sempre una forte affinità tra il messaggio e l'interesse dell'utente. Si prega di prendere visione della Privacy Policy al seguente link: www.pacinimedica.it/privacy-policy-informativa-privacy/. Per comunicazioni/informazioni: privacy@pacinieditore.it



www.facebook.com/pacinimedica

www.pacinimedica.it

Il tempo dell'incertezza

"A crisis of identity: what is the essence of general practice?"

Lo confesso: il titolo, scritto così, sarebbe stato copiato. Continuavo a girarci intorno, poiché quello era esattamente il concetto che volevo esprimere, ma qualcuno lo aveva già scritto prima di me. Come al solito gli inglesi, sull'ultimo numero della rivista dei nostri confratelli.



Non ho copiato niente in realtà. Siamo accumulati, tutti e ovunque, da una medesima sensazione e percezione dell'incertezza di ruolo. Mi ha consolato sapere – si fa per dire – che in tutti i paesi del mondo i nostri colleghi ne siano consapevoli e che percepiscano le stesse sensazioni: la Medicina Generale è in profonda crisi di identità e non ha ancora trovato la strada per uscirne.

Una crisi annunciata da sempre e per troppo tempo rimandata. Lo testimoniano la crescente disaffezione, la stanchezza e la voglia di lasciare il lavoro che tutti noi percepiamo, a cominciare dall'Ente Nazionale di Previdenza e Assistenza Medica (ENPAM).

Tutto ciò è il sintomo, ma esprime una malattia profonda. Per molti anni i medici sono rimasti abbarbicati alla loro professione, vedendo la pensione come una perdita o come un lutto. Con la pensione cessava infatti il ruolo di una vita, il riconoscimento sociale e la loro autorevolezza.

Oggi, invece, grazie anche a COVID-19, in tutti i paesi del mondo i medici scappano: una volta ricevuti i conteggi, lasciano la Medicina Generale e l'ospedale.

Non è un fenomeno propriamente nostrale. Nel Regno Unito, circa la metà dei medici ospedalieri lascerebbe il lavoro se potesse farlo. Non faccio stime per quanto riguarda l'Italia, ma probabilmente anche noi otterremmo dei risultati simili.

I giovani non stanno meglio. Essi dovrebbero avere la lucidità e gli strumenti per essere il motore del cambiamento, ma l'incertezza del sistema del Paese si traduce in delle difficoltà concrete nella costruzione di un percorso chiaro, che, una volta individuate le cause della crisi del Servizio Sanitario Nazionale, possa creare i presupposti per una ricostruzione e una ripartenza della Medicina Generale.

Esattamente questo sarà il titolo del nostro Congresso Nazionale del 2021, che contiamo di svolgere in presenza a novembre, nelle forme e nei modi che ci saranno consentiti.

Lo chiameremo **"Progetto Nazionale di Ricostruzione e Ripartenza della Medicina delle Cure Primarie"**, il **PNRR** della Medicina Generale, che lancerà il progetto **NexT Generation MMG della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)**.

How to cite this article: Cricelli C. Il tempo dell'incertezza. Rivista SIMG 2021;28(2):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>

Non stiamo copiando sigle o acronimi. Il parallelismo tra il bisogno di ricostruire il nostro Paese come sistema e la necessità di cambiare radicalmente i sistemi e sottosistemi attuali è infatti sotto gli occhi di tutti. Per questo motivo usiamo le assonanze e le suggestioni delle sigle, per mandare un messaggio chiaro: così non possiamo e non vogliamo più andare avanti. Se il Paese ha deciso di ripartire dandosi alcuni obiettivi e investendo delle risorse, anche noi vogliamo partecipare a questo processo.

In queste settimane sono ritornati i canti delle consuete sirene, che cercano di ammaliare i medici e i cittadini con delle soluzioni tanto altisonanti quanto prive di consistenza: le Case della Comunità, gli Ospedali di Comunità, gli infermieri di famiglia e persino gli psicologi di famiglia sembrano la soluzione a tutti i problemi. Anche alcuni settori della medicina specialistica percepiscono la tentazione di proporsi come i protagonisti del territorio.

Per non parlare poi del passaggio alla dipendenza. Il posto fisso, le ferie garantite, la pianta organica moltiplicata per cinque volte e il controllo della nomenclatura sull'accesso sono la vera attrattiva di chi si fa portavoce della dipendenza della Medicina Generale.

Io personalmente trovo questi temi retorici e stucchevoli. Lo ripeto per l'ennesima volta: esistono degli eccellenti sistemi senza un contratto di dipendenza e, viceversa, dei pessimi sistemi che prevedono la dipendenza. Come esistono delle eccellenze assolute nel privato convenzionato e non e delle eccellenze nel pubblico.

Tutto ciò a conferma che non sono la proprietà o lo stato giuridico a fare la differenza e a determinare la qualità, ma l'organizzazione, la sapiente allocazione delle risorse e la consapevolezza che ciò che conta sono il RISULTATO E IL BENEFICIO SULLA SALUTE PERCEPITI DAI CITTADINI.

Credo allora che sia giunto il momento per tutti di fare le nostre scelte. Chiediamo a noi stessi, ma anche ai nostri colleghi, ai cittadini, alle forze sociali, economiche e politiche di questo Paese, quale tipo di sanità vogliamo, quanto vorremmo un sistema che ci consenta di avere una sanità capillare, vicina agli anziani, alle famiglie, alle comunità e ai cittadini.

Dicano loro cosa vogliono e come ci vorrebbero; noi costruiamo le risposte alle esigenze che loro esprimeranno. Vogliono le cattedrali nel deserto dove andare faticosamente in pellegrinaggio a elemosinare prestazioni, appuntamenti, carte, documenti e tessere sanitarie che arrivano a casa ma che poi vanno attivate presso gli uffici?

Vogliono una ripetizione, mascherata da modernismo digitale, della vecchia sanità gestita dai palazzi o preferiscono la modernità di una delocalizzazione della burocrazia che porti la salute e i servizi sanitari realmente a casa delle persone?

Se continuiamo a dirlo noi, infatti, per quanto buone siano le nostre proposte, diranno che è una visione di parte. Per superare il tempo dell'incertezza, poniamo direttamente il quesito ai cittadini e ai loro rappresentanti. Scelgano loro se liberarsi dalla sanità vetusta, alla quale bisogna recarsi con sussiego per ottenere una prestazione quasi fosse un favore, o se cambiare il mondo, imponendo a lor signori di cominciare a mettersi realmente al servizio dei cittadini.

COVID-19 ha portato allo scoperto il bene e il male di tutti i sistemi e di tutti i comparti del mondo.

Ripartire e reagire sono due azioni che dobbiamo condividere, allargando l'alleanza sociale a tutti i livelli.

Successivamente, però, anche noi medici dovremo cambiare per davvero. Nessuno potrà riproporre i vecchi modelli, le vecchie consuetudini, i vecchi contratti e le vecchie inefficienze che ci affliggono oggi. Confrontarsi a viso aperto vuol dire prendersi tutti la responsabilità di cambiare e di farlo in fretta.

Altro che crisi di identità! C'è da lavorare duramente. Detto tra noi, finalmente cominceremo a divertirci e a ritrovare l'entusiasmo affievolito. Come accade quando si lancia una sfida e i nostri animi e le nostre menti sentono l'orgoglio della ripartenza e del cambiamento.

Documento di indirizzo per la malattia renale cronica

A cura di Gaetano Piccinocchi

SIMG Napoli

Si è concluso il lavoro del tavolo ministeriale sulla stesura del “Documento di indirizzo per la malattia renale cronica” a cui ho partecipato in rappresentanza della SIMG. Il testo integrale del documento è reperibile sia sul sito della SIMG (www.simg.it), sia su quello del ministero (http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=247&area=Malattie_delle_vie_urinarie_e_dei_reni).

Introduzione

La malattia renale cronica (MRC) è definita come “una condizione di alterata funzione renale che persiste per più di 3 mesi” ed è classificata in 5 stadi di crescente gravità. I dati epidemiologici derivati dalla *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) dimostrano che la MRC è una patologia molto diffusa nel mondo, con una prevalenza crescente nella popolazione generale. Si tratta di dati allarmanti che destano molta preoccupazione anche tra i Paesi dell’Unione Europea. Questo fenomeno è osservato uniformemente a livello mondiale e si stima che circa il 10% della popolazione sia dei paesi sviluppati sia di quelli in via di sviluppo, sia affetto da MRC, nella maggior parte dei casi misconosciuta. I motivi di questo incremento, da alcuni sistemi sanitari definito come “epidemico”, sono numerosi:

- l’invecchiamento della popolazione contribuisce a far emergere un numero crescente di soggetti con riduzione della funzione renale, anche solo come conseguenza fisiologica legata all’“invecchiamento del rene” (*ageing kidney*);

- l’aumentata prevalenza nella popolazione generale di condizioni cliniche caratterizzate da un elevato rischio di manifestare un danno renale, (quali il diabete mellito di tipo II, la sindrome metabolica, l’ipertensione arteriosa, l’obesità, la dislipidemia) e l’aumentata sopravvivenza dei pazienti;
- la maggiore attenzione che viene posta alla diagnosi di tale patologia, facilitata dalla disponibilità di strumenti diagnostici semplici, affidabili e di basso costo;
- la mortalità competitiva, legata all’aumento della vita media e a terapie che risolvono;
- situazioni critiche (es.: rivascolarizzazione primaria nell’IM).

La MRC è una condizione clinica pericolosa per due motivi:

1. può essere il preludio allo sviluppo dell’*End Stage Renal Disease* (ESRD), cioè lo stadio finale della malattia renale laddove la dialisi e il trapianto costituiscono i trattamenti di prima scelta;
2. amplifica il rischio di complicanze cardiovascolari (CV).

Sempre maggiori sono inoltre le evidenze della stretta correlazione fra MRC anche nei suoi stadi più iniziali e la comparsa di eventi

CV². Il paziente con MRC rappresenta infatti un paziente ad alto/altissimo rischio CV nel corso naturale della malattia. Questo sfavorevole profilo di rischio è giustificato dalla contemporanea presenza di fattori di rischio CV “tradizionali” (ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito di tipo II ecc.), che costituiscono di per sé causa frequente di MRC, e fattori di rischio CV “peculiarissimi”, più caratteristici del paziente con MRC (disfunzione endoteliale, aumentato stress ossidativo, infiammazione cronica, calcificazioni vascolari, ecc.). La MRC pertanto diviene un fattore di comorbidità rilevante, per molteplici condizioni cliniche ad alta prevalenza nella popolazione generale ed è un marcatore e amplificatore di un rischio ben più ampio di quello tradizionalmente nefrologico legato alla progressione della MRC. L’evoluzione verso stadi sempre più avanzati e in particolare l’inizio della terapia sostitutiva (con tutte le problematiche legate ai costi ed alla complessità organizzativa della terapia dialitica e del trapianto renale) non è infatti un percorso obbligato ed ineluttabile: una parte dei pazienti va incontro molto prima ad eventi fatali per complicanze legate all’età, alle comorbidità, soprattutto CV, e non raggiunge l’ESRD.

Conflitto di interessi

L’Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Piccinocchi G, a cura di. Documento di indirizzo per la malattia renale cronica. Rivista SIMG 2021;28(2):5-9.

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



OPEN ACCESS

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

In ogni caso, i pazienti in uno stadio di MRC tra 4 e 5 presentano un rischio di mortalità per patologie CV di 2-4 volte superiore a quello della popolazione generale, mentre i pazienti con malattia renale all'ultimo stadio hanno un rischio fino a 20 volte superiore². La MRC è, inoltre, molto comune nelle persone con patologie infettive e neoplastiche ed amplifica il rischio di eventi avversi ed i conseguenti costi.

È stato dimostrato che la diagnosi precoce ed una corretta terapia possano prevenire e/o ritardare la progressione della malattia renale verso l'ESRD.

Inoltre, programmi di sorveglianza continuativa permettono di individuare marcatori clinici e biologici che possono far prevedere la velocità di progressione della MRC sulla popolazione dei pazienti con MRC.

L'ESRD ed il conseguente costo dei trattamenti sostitutivi della funzione renale sono ancora in una fase di espansione⁶. L'alta prevalenza della MRC, il suo contributo al rischio CV e ad altre malattie e le sue implicazioni economiche sono ancora in gran parte trascurate dai governi e dalle autorità sanitarie e del tutto ignorate dalla popolazione generale. Infatti, la prevenzione della MRC può contribuire a controllare l'onere derivante dalle malattie CV, che incidono in maniera significativa sulla mortalità per patologie croniche⁷.

Prevenzione della MRC

Si intende per prevenzione l'insieme di tutte le azioni, sanitarie e non, finalizzate ad evitare o ritardare l'insorgenza di patologie o delle loro complicanze. Le azioni di prevenzione devono coinvolgere non solo il settore sanitario, ma anche tutti gli attori che possono contribuire a prevenire quell'evento morboso.

La prevenzione della MRC si colloca in generale nel contesto della prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili (MCNT): malattie CV, diabete, malattie polmonari croniche, tumori, che rappresentano il principale problema di sanità pubblica a livello mondiale, in quanto prima causa di morbosità, invalidità e mortalità, con conseguenti danni umani, sociali ed economici elevati (HEALTH 2020). La MRC ha un forte

impatto sulla salute sia come malattia in quanto tale sia come complicanza di altre MCNT: i pazienti con MRC hanno un rischio CV 10-20 volte maggiore rispetto alla popolazione generale, così come il paziente con malattia CV ha un aumentato rischio di sviluppare la MRC. Quindi la relazione tra malattie cardiache e MRC è un processo a due vie (sindrome cardio-renale): l'insufficienza renale provoca morbilità cardiaca e l'insufficienza cardiaca provoca disfunzione renale.

La MRC, pertanto, si avvale e si avvantaggia di tutte le strategie di prevenzione delle MCNT: in termini di prevenzione primaria, si può agire tramite interventi diretti alla modificazione dei fattori di rischio, e in termini di prevenzione secondaria con l'identificazione precoce della patologia, nella prospettiva dell'attuazione di misure di intervento multifattoriale, che includano modifiche dello stile di vita e interventi terapeutici specifici.

In tale ottica, diventa cruciale stabilire quale sia la popolazione da inserire in programmi di diagnosi precoce della MRC.

Nell'ambito di questo percorso assumono, inoltre, particolare importanza altri due fattori: la definizione dei registri di patologia e la strutturazione della rete organizzativa delle strutture specialistiche, che saranno trattati in altre parti di questo documento.

Strategie di prevenzione

La prevenzione primaria e quella secondaria (diagnosi precoce) della MRC vanno differenziate a seconda che si tratti di prevenire le malattie renali specifiche o quelle secondarie a MCNT (nefroangiosclerosi e nefropatia diabetica).

Prevenzione primaria

La prevenzione primaria delle malattie renali specifiche si basa sulla consulenza del genetista in alcune malattie ereditarie, sull'uso accorto dei farmaci potenzialmente nefrotossici, sull'uso di dosi moderate di mezzo di contrasto iodato, in particolare nel paziente anziano e/o diabetico e, infine, sull'evitare manovre invasive intra-arteriose, non strettamente necessarie, soprattutto

in presenza di ateromasi grave dell'arteria addominale. Per alcune nefropatie a patogenesi immunologica non è possibile attuare una prevenzione primaria.

La prevenzione primaria della nefroangiosclerosi e della nefropatia diabetica

si identifica con la prevenzione primaria delle MCNT che nel nostro Paese si avvale di due importanti strategie: il programma "Guadagnare Salute: rendere facili le scelte salutari" (DPCM del 4 maggio 2007) e i Piani Nazionali della Prevenzione, secondo i principi della "Health in all policies". Tale approccio è sostenuto anche dal "Global action plan for the prevention and control of non communicable diseases 2013-2020", approvato di recente dall'OMS.

L'Italia partecipa, inoltre, al programma internazionale *World action on salt and health* con il progetto della Società italiana di nutrizione umana (Sinu) "Meno sale e più salute ... contro l'ipertensione e le malattie CV" con l'obiettivo di informare e orientare i cittadini verso la scelta di alimenti meno ricchi di sale.

Le MCNT hanno in comune alcuni fattori di rischio legati, in gran parte, a comportamenti non salutari individuali modificabili, ma fortemente condizionati dal contesto economico, sociale e ambientale in cui si vive e si lavora. Fumo, abuso di alcol e sostanze illegali, dieta scorretta e inattività fisica sono comportamenti non salutari che si instaurano spesso già durante l'infanzia o l'adolescenza. Per contrastare tali comportamenti, bisogna programmare azioni di promozione della salute che siano dirette non soltanto a rinforzare le capacità dei singoli ma anche mirate a incentivare e favorire quelle condizioni sociali, economiche e ambientali che garantiscano uno stato di salute migliore.

Le MCNT sono legate, poi, a quelle condizioni che, pur non rappresentando ancora una patologia conclamata ed essendo asintomatiche o paucisintomatiche, sono da considerarsi fattori di rischio intermedi (iperglicemia, ipertensione, dislipidemia, ecc.); tali condizioni già di per sé vanno considerate patologiche, ma se diagnosticate e trattate in tempo sono ancora, almeno in parte, reversibili. Inoltre, spesso si tratta di condizioni tra loro associate, fatto

che di per sé rappresenta un fattore di moltiplicazione del rischio.

È necessaria, quindi, una strategia complessiva di prevenzione che comprenda un intervento multisettoriale e un'azione su fattori di rischio e determinanti.

Per ridurre le morti premature, la morbosità e la morbidità che le MCNT comportano, nonché limitare le disuguaglianze causate da condizioni sociali ed economiche in cui vivono determinati strati della popolazione e che influiscono sullo stato di salute, è essenziale adottare un approccio trasversale per determinanti e strategie complesse che coinvolga tutti i livelli interessati, dalle comunità ai responsabili politici. Vanno, in particolare, adottate strategie che mirino:

- **a contrastare i fattori di rischio modificabili**, creando ambienti che promuovano salute, con la finalità di prevenire l'insorgenza delle MCNT;
- **alla diagnosi precoce**, attraverso l'identificazione di quelle condizioni che rappresentano i fattori di rischio intermedi; in questo modo si incoraggia chi ha un rischio basso a mantenerlo tale, si promuovono cambiamenti dello stile di vita che possono ridurlo o, quando necessario, si attivano percorsi terapeutico-assistenziali per la presa in carico dei soggetti in condizione di rischio aumentato per MNCT.

Diagnosi precoce

La prevenzione della MRC progressiva e quindi dell'insufficienza renale terminale si identifica, nella maggioranza dei casi, con la **diagnosi precoce** dell'evento morboso renale, attuabile mediante l'uso di esami semplici e poco costosi, quali un esame delle urine o una creatininemia. L'insulto

patogeno iniziale non è, infatti, l'unica causa della MRC progressiva, che spesso diventa tale solo quando un numero significativo di glomeruli è stato distrutto fino ad arrivare ad un "punto di non ritorno". Poiché gli interventi ritenuti efficaci andrebbero effettuati prima della fase non più reversibile, è fondamentale l'identificazione della popolazione a rischio.

Diagnosi precoce delle malattie renali specifiche: sono spesso asintomatiche, per cui bisogna tener conto della forte familiarità di tali malattie e praticare periodicamente un esame urine e una valutazione del filtrato glomerulare a tutti i familiari/consanguinei dei soggetti con MRC già diagnosticata o sottoposti a dialisi o trapianto. Ad esempio, ai parenti di soggetti con calcolosi renale sarebbe utile praticare anche un'ecografia renale.

Diagnosi precoce di tutte le altre forme di MRC: è necessario identificare i soggetti che presentino almeno uno dei seguenti fattori di rischio: diabete, ipertensione, malattia CV, anomalie anatomiche dei reni e vie urinarie, ipertrofia prostatica, multisistemiche con potenziale coinvolgimento dei reni (LES), riscontro occasionale di ematuria o proteinuria. In assenza dei summenzionati fattori di rischio, età, sesso, etnia e obesità non sono indicatori di rischio per consigliare il test.

Nel caso di identificazione precoce di MRC, la persona va indirizzata a un percorso diagnostico-terapeutico, che si basa sul miglioramento degli stili di vita (in particolare dieta a basso contenuto di sale, con l'apporto proteico consigliato dalle linee guida nazionali per una sana alimentazione) e sul trattamento delle eventuali patologie concomitanti, pertanto inizialmente non prevede costi aggiuntivi.

Prevenzione della progressione della MRC (prevenzione terziaria)

La stessa insufficienza renale può indurre la comparsa di fattori patogeni (anemia, resistenza all'insulina, iperattività simpatica, iperuricemia, alterazioni del metabolismo calcio/fosforo) in grado di amplificare il danno vascolare e/o metabolico. L'identificazione dell'alterazione renale permette quindi di isolare, nell'ambito dei soggetti a rischio, una sottopopolazione particolarmente suscettibile a sviluppare sia una malattia renale progressiva sia eventi CV mortali.

Per la prevenzione dell'ulteriore progressione della MRC nella popolazione con diagnosi certa è necessario definire specifici percorsi assistenziali al fine di realizzare programmi di gestione integrata della malattia.

Azioni

Per poter realizzare azioni mirate alla prevenzione della MRC è necessario programmare interventi

di salute pubblica che abbiano l'obiettivo di:

- migliorare le conoscenze della popolazione riguardo all'adozione di corretti stili di vita, con particolare riguardo alla riduzione del sale;
- formare i medici di medicina generale (MMG), i pediatri di libera scelta (PLS), gli specialisti e il personale sanitario al fine di identificare precocemente i soggetti in condizione di rischio aumentato per MRC nella popolazione, da indirizzare verso adeguati percorsi di presa in carico;
- identificare precocemente i soggetti allo stadio 1, 2 e 3a con i semplici test diagnostici descritti nell'allegato 1;
- costruire registri di patologia in accordo con la normativa nazionale.

FIGURA 1.

Percorso del paziente per 1° inquadramento di nefropatia.

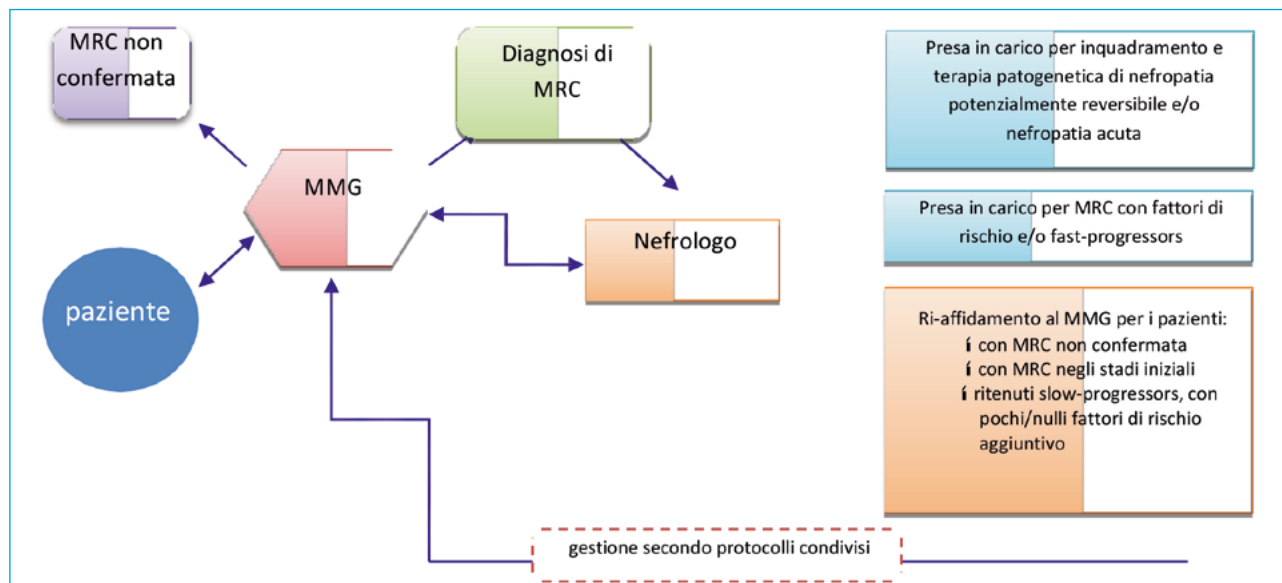


TABELLA 1.

Criteria di invio alla 1ª visita nefrologica.

Caratteristiche dei pazienti da inviare al nefrologo
<p>a. Pazienti con primo riscontro di cVFG < 30 mL/min</p> <p>b. Pazienti con cVFG 30-60 mL/min e almeno una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diabete mellito • progressivo peggioramento della funzionalità renale in tempi brevi (riduzione del cVFG > 15% in 3 mesi) • età < 70 aa <p>c. Pazienti con anomalie urinarie persistenti ¹(ad es. proteinuria isolata o associata a microematuria) e i diabetici con microalbuminuria</p> <p>d. Pazienti con alterazioni all'imaging renale ² (in particolare per pazienti con diabete, ipertensione, malattie CV e/o con quadro rapidamente evolutivo delle alterazioni funzionali).</p>
Caratteristiche dei pazienti da non inviare al nefrologo
<p>a. Le persone anziane (età > 70 anni) con la sola riduzione del VFG (< 80 mL/min) e senza altre anomalie urinarie o senza alterazioni morfologiche/strutturali dei reni, o altri fattori di rischio. Questi soggetti non hanno necessariamente una MRC; in questi casi la riduzione del VFG può riflettere il declino della funzione renale legato all'età, di cui occorre tenere conto soprattutto nella prescrizione di farmaci per non creare sovradosaggi ed effetti tossici</p> <p>b. Le persone con ipotrofia-agenesia renale (vedi nota 3 sotto) e con VFG > 60 mL/min, senza anomalie urinarie e senza altri fattori di rischio. Anche in questo caso occorre tenere presente la condizione di rene unico soprattutto nella prescrizione di farmaci</p>
<p>Note aggiuntive:</p> <p>Qualora si riscontri per la prima volta una riduzione del VFG stimato e/o un'alterazione della microalbuminuria, o della proteinuria o del rapporto albuminuria/creatininuria, è opportuno ricontrollare tale dato nell'arco di circa 3 mesi.</p> <p>¹ Le anomalie urinarie persistenti isolate o in associazione tra loro da considerare sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • proteinuria > 0,5 g/die nei soggetti <u>non diabetici</u> e microalbuminuria nei diabetici • ematuria (micro- o macro) di origine glomerulare, cioè dopo aver escluse le cause urologiche, con qualsiasi grado di proteinuria. <p>² Per alterazioni dell'<i>imaging</i> si intendono i reperti riscontrati in corso di eco o altre indagini strumentali tipo: cisti renali bilaterali in giovani o giovani adulti, cisti complex, asimmetria dei reni, riduzione di volume o dello spessore corticale, cicatrici corticali, ipotrofia-agenesia renale, reflusso vescico ureterale. Vanno escluse le forme di competenza più propriamente urologica (ad es. neoplasia.)</p>

Il paziente inviato al nefrologo dovrebbe effettuare la visita specialistica con le maggiori informazioni cliniche possibili.

TABELLA II.*Set minimo di esami per l'invio a visita specialistica nefrologica.*

<ul style="list-style-type: none"> • Principali esami ematochimici (emocromo, urea, creatinina, uricemia, sodio, potassio, calcemia, fosforemia, glicemia, es. urine, colesterolo, trigliceridi); Hb glicata nei diabetici
<ul style="list-style-type: none"> • Dosaggio della proteinuria di 24 ore, qualora vi sia proteinuria dosabile nell'esame urine standard oppure rapporto proteinuria/creatinuria sul campione di urine del mattino
<ul style="list-style-type: none"> • Determinazione del rapporto microalbuminuria/creatininuria, nelle persone con diabete mellito e malattie CV, specie se la proteinuria è assente all'esame standard delle urine
<ul style="list-style-type: none"> • Elenco dei farmaci che il paziente assume abitualmente e breve storia clinica
<ul style="list-style-type: none"> • Ecografia renale, se disponibile (viste le liste d'attesa per ecografia dell'addome, per non indurre ritardi nella visita specialistica nefrologica, l'esecuzione di questo esame prima della visita non è un pre-requisito)

Nelle Tabelle III e IV sono rappresentati i criteri di invio urgente del paziente alla struttura nefrologica e in Pronto Soccorso.

TABELLA III.*Criteri di invio a visita nefrologica urgente.*

Visita nefrologica urgente (24 ore)
<ul style="list-style-type: none"> • Riscontro di VFG < 30 mL/min, che non era noto in precedenza oppure di creat > 3 mg/dL non nota • Potassiemia tra 6 e 6,5 mEq/L, in paziente già in terapia con ACEi o ARBs e/o anti-aldosteronici
Visita nefrologica urgente differita (7 giorni)
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con IRC già nota, che presentano un rapido deterioramento funzione renale perdita di cVFG > 15% in 3 mesi rispetto al valore precedente ²¹ (insufficienza renale acuta su cronica preesistente) oppure un incremento del valore basale di p. creat 25-30% dopo l'inizio di terapia con ACE-I o sartani ²⁴ • Sindrome nefrosica (o edemi di origine renale) • Nefropatia in corso di malattia sistemica in fase attiva (es. LES) • Ipertensione di difficile controllo farmacologico (PA > 180/100 mmHg in un paziente che assume già > 3 farmaci compreso il diuretico) e con MRC • Stenosi emodinamicamente significativa dell'arteria renale • Ematuria macroscopica dopo aver escluso cause urologiche

TABELLA IV.*Indicatori da rilevare da parte dei MMG.*

Indicatori descrittivi
<ol style="list-style-type: none"> 1. Numero pazienti assistiti (M/F) suddivisi per fasce di età 2. Numero pazienti con fattori di rischio principali ^a per MRC/numero di assistiti 3. Numero pazienti con MRC già accertata o diagnosticata/numero di assistiti
Indicatori di processo
<ol style="list-style-type: none"> 4. Pazienti diabetici con creatinina dosata negli ultimi 12 mesi e/o microalbuminuria/ pazienti diabetici del MMG 5. Pazienti ipertesi con creatinina dosata negli ultimi 12 mesi/pazienti ipertesi del MMG 6. Pazienti con registrazione negli ultimi 12 mesi di: <ol style="list-style-type: none"> a. abitudine al fumo b. BMI c. attività fisica d. controllo pressorio e. proteinuria f. profilo lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi) 7. Pazienti diabetici portatori di MRC (codici ICD9 250 e 585-586 insieme) con almeno un dosaggio della Hb glicata negli ultimi 12 mesi/pazienti diabetici e insufficienza renale progressiva in carico al MMG 8. Pazienti con MRC stadio 3 in carico al MMG con dosaggio creatinina, microalbuminuria, clearance creatinina e stima VFG in un anno/ totale assistiti con MRC stadio 3

^a Fattori di rischio principali: diabete mellito, ipertensione, familiarità per malattie renali, precedenti eventi CV.

Un ambulatorio per i poveri e con i poveri

Giornata Mondiale dei Poveri: Presidio Sanitario a San Pietro

Loris Pagano, Chiara Marchionni, Ilaria Miano, Giulio Nati

SIMG; Sapienza Università di Roma

In occasione della 3ª Giornata Mondiale dei Poveri, fortemente voluta da Papa Francesco, il 10 novembre 2019 il presidio sanitario allestito temporaneamente in Piazza San Pietro ha aperto le sue porte puntualmente alle ore 08.00.

La regia, se così possiamo dire, dell'iniziativa sotto il profilo sanitario era affidata alla Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), che ha coinvolto – oltre a circa 30 medici di medicina generale (MMG) provenienti da diverse regioni italiane – anche diversi neolaureati e studenti della facoltà di Medicina e Chirurgia della Sapienza Università di Roma, tutti all'ultimo anno di studi.

Volendo entrare nel dettaglio dei dati rilevati durante la settimana, sono stati valutati oltre 750 pazienti, provenienti da tutto il mondo, molti dei quali stranieri e/o senza fissa dimora. Un gruppo di persone ad alto rischio di infezioni che normalmente sfuggono alle consuete attività di screening poste in essere verso soggetti che attivamente afferiscono al loro MMG.

Infatti, siamo riusciti a dare un'importanza particolare allo screening infettivologico, avendo la possibilità della presenza precisa e costante di una squadra di specialisti che senza sosta hanno proposto, spiegato ed eseguito test rapidi per HIV, epatite C e TBC (intradermoreazione di Mantoux).

Possiamo dire che complessivamente sono stati eseguiti circa 150 test di HIV e HCV a chi non era già dichiarato affetto da queste patologie con il riscontro di un certo numero di positività. Invece i circa 150 test della Mantoux somministrati hanno evidenziato un 17% di risposte positive a una lettura a distanza di 48/72 h: questi pazienti sono stati inviati presso strutture organizzate per eseguire Rx torace o TB Quantiferon. Da segnalare inoltre che almeno un 10% dei pazienti a cui è stata fatta l'intradermore-

azione non si è presentato alla riletta del test.

Abbiamo proposto a tutte le persone che sono afferite al presidio la vaccinazione antinfluenzale (per la stagione 2019-2020) grazie alla casa farmaceutica Seqirus che ha donato vaccini quadrivalenti, somministrati nel periodo a oltre 500 persone.

Con l'occasione abbiamo a tutti rilevato alcuni parametri vitali essenziali, come la misurazione della pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la saturazione dell'os-



Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Pagano L, Marchionni C, Miano I, et al. Un ambulatorio per i poveri e con i poveri. Giornata Mondiale dei Poveri: Presidio Sanitario a San Pietro. Rivista SIMG 2021;28(2):10-11.

© 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>

sigeno, la misurazione della glicemia (con stick), con relativo invio al diabetologo presente in struttura in caso di riscontro di valori patologici. Avendo a disposizione una squadra da noi chiamata “gli Angeli della Misericordia”, con la loro ambulanza alle porte del presidio, abbiamo ricoverato dieci persone per problematiche importanti che non potevano essere trattate in modo esaustivo nella nostra struttura, con trasporto immediato all’ospedale di zona.

Ma al di là dell’elencazione dei dati, al di là dei “casi clinici”, dietro ogni volto c’era e c’è una storia diversa: persone senza fissa dimora, infreddoliti e affamati, immigrati stanchi e spaesati ma anche qualche turista, soprattutto per le emergenze. Uomini e donne di ogni età. Tutti stretti nel grande abbraccio del colonnato del Bernini, sotto lo sguardo vigile della Basilica di S. Pietro.

È stato un momento di formazione scientifica e umana per i molti studenti e tirocinanti che hanno frequentato il presidio. Volti curiosi di vedere, mani impazienti di fare, orecchie desiderose di ascoltare.

«C’è un mondo, che è al di là di quello che noi studenti viviamo tutti i giorni, e spesso lo dimentichiamo. Poter fare esperienza di questo mondo, e in questo modo, ci introduce a quella che sarà la nostra vita lavorativa. Un servizio per il malato, una carezza per chi ne ha bisogno». Così ha scritto uno degli studenti al termine dell’esperienza, faticosa ma intensa, che si è dipanata per una intera settimana.

Non sono molte, purtroppo, le occasioni che lo studente incontra durante i suoi anni di università per lasciare i sudati libri sulla scrivania o abbandonare per qualche ora il reparto che frequenta e dove, mediamente, è l’ultimo della coda: occasioni per poter vedere, toccare, sentire. Allora il triage del presidio è diventato il luogo dove tentare, spesso in un inglese imperfetto da entrambe le parti, di raccogliere le anamnesi di pazienti davvero molto... pazienti! E così le stanze dedicate alle “prime visite” hanno visto giovani misurare la pressione,

auscultare il torace, palpare l’addome e poi ragionare, discernere e fare ipotesi su quei “casi clinici”, sempre sotto la guida attenta, partecipe e competente di medici più o meno senior.

«Mi ha fatto ricordare il motivo per cui amo il mio lavoro, e cioè che il MMG non è un burocrate, ma è un medico in prima linea che, messo in una rete di collaborazione con altri colleghi, fondamentale per la tutela della salute di molti pazienti che hanno in lui il primo contatto». È solo uno dei tanti commenti lasciato dai diversi MMG che hanno prestato gratuitamente servizio al presidio sanitario. Provenienti come detto da varie regioni d’Italia, ciascuno con il proprio bagaglio professionale e spinti dalla voglia di donare il proprio tempo e le proprie conoscenze, hanno accolto e visitato gli oltre 750 pazienti, di cui almeno il 50% ha effettuato accessi ripetuti durante gli otto giorni di apertura; hanno collaborato con i numerosi volontari delle diverse associazioni presenti a vario titolo al presidio, hanno fronteggiato urgenze e anche emergenze ogni giorno, anche grazie all’instancabile collaborazione degli specialisti presenti.

Riportiamo un breve pensiero di una giovane collega del corso di formazione specifica in Medicina Generale (MG): «È stata un’esperienza indimenticabile. Sinceramente non ho mai considerato questi pazienti speciali, credo che le persone di fronte alla malattia sono tutte uguali. Purtroppo, diversa è la possibilità di accedere al percorso di cura, e non dovremmo dimenticarlo.

Fortunatamente viviamo in uno stato in cui il diritto alla salute è ancora garantito, e dobbiamo impegnarci affinché sia sempre così e si possa fare sempre meglio. Ecco, questo è stato importante. E poi mi hanno colpito i volti dei pazienti, una grande dignità anche nella difficoltà. Ciò che mi ha colpito di più è stato il loro sentirsi curati, accuditi ma soprattutto non lasciati soli, non abbandonati.

In quell’ambulatorio ho capito il significato della parola biblica “ultimi”.

Si respirava un clima di grande collabora-

zione, ho percepito, e credo sia stato un sentimento comune a tutti noi, che stavamo facendo qualcosa di davvero importante per i pazienti. C’erano medici accorsi da tutta Italia, per offrire questo servizio. E poi è stato un bellissimo momento di confronto con i medici “senior” e anche con gli studenti di medicina. Rivedere nei loro occhi la stessa speranza e lo stesso entusiasmo è stato per me motivo di grande stimolo. Sicuramente la professione del medico non è semplice, perché oltre a tentare di curare la malattia bisogna provare a curare il malato, la persona. Credo che i pazienti abbiano fatto a me il dono più grande: la consapevolezza che bisogna lasciarsi alle spalle i timori e impegnarsi con amore in quello che si fa, sempre. Porterò sempre nel cuore questa esperienza. Porterò gli sguardi dei pazienti, gli sprazzi di vita raccontati tra un vaccino e l’altro, le risate tra una battuta e l’altra per stemperare la tensione della visita, i sorrisi di ringraziamento di tutti noi» (Michela Di Lorenzo).

«I poveri acquistano speranza vera non quando ci vedono gratificati per aver concesso loro un po’ del nostro tempo, ma quando riconoscono nel nostro sacrificio un atto di amore gratuito che non cerca ricompensa. [...] A volte basta poco per restituire speranza: basta fermarsi, sorridere, ascoltare.»

(Messaggio del Santo Padre Francesco per la III Giornata Mondiale dei Poveri)

E quell’atto di amore gratuito che non cerca ricompensa, Papa Francesco lo ha fatto davvero: venerdì 15 novembre, in un pomeriggio romano inaspettatamente freddo, con pioggia battente e forti raffiche di vento, si è presentato al presidio. Lo hanno accolto gli occhi lucidi ed emozionati dei pazienti del presidio, le mani tremanti di studenti e medici per quella visita inattesa ma sperata, i cuori increduli e gioiosi di tutti i presenti. Con questa visita, Francesco ha fatto quello che lui stesso aveva chiesto ai volontari nel Messaggio: fermarsi, sorridere, ascoltare.

Approfondimenti sulla terapia domiciliare del COVID-19

A cura del Gruppo multidisciplinare collaborativo per il monitoraggio scientifico di COVID-19* e SIMG

Introduzione

Gianfranco Ferraccioli¹,
Giovanni Lapadula²

¹ Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma;

² Università di Bari

La pandemia da SARS-CoV-2 ha colpito finora oltre 140 milioni di persone nel mondo, superando i 3.000.000 di morti. Pur non potendo stabilire con precisione i tassi di diffusione dell'infezione a causa dell'alta prevalenza di soggetti asintomatici tra quelli infettati, è incontestabile il fatto che si tratta di una infezione che porta alla morte il 2,14% dei soggetti con infezione accertata¹. Le statistiche del *Center for Disease Control* (CDC) in USA, pesantemente colpiti come l'Europa, hanno documentato che il tasso di ospedalizzazione è del 4,6/100.000 contagiati; in Italia il 16% degli ospedalizzati deve ricorrere alla terapia intensiva per malattia severa (polmonite spesso bilaterale, con insufficienza respiratoria progressiva con *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS)². Nell'attesa che la vaccinazione di massa consenta di evitare la malattia sintomatica e l'accesso all'ospedale, l'assistenza viene portata a domicilio con delle terapie sintomatiche. In

rari casi, in pochi giorni se non poche ore il quadro può esplodere rapidamente e in queste situazioni l'accesso in ospedale è inevitabile. La comprensione delle varie fasi della malattia può perciò aiutare a comprendere meglio come impostare le terapie correttamente.

Fasi della malattia

È ormai stabilito che si possono riconoscere almeno tre fasi dal punto di vista biologico-clinico: la **fase 1** è quella dell'infezione delle alte vie respiratorie e, in seguito, delle basse vie respiratorie, e quella della replicazione virale più marcata. I meccanismi che consentono al virus SARS-CoV-2 di penetrare negli pneumociti di tipo 2, mediante il recettore ACE2 e l'attivazione di TMPRSS2 (serinproteasi transmembrana serin proteasi 2), e successivamente nelle altre cellule (endoteliali, macrofagi ecc.) sono stati oggetto di molteplici studi^{3,4} (Fig. 1). Molto importante è stato lo studio del periodo di replicazione in pazienti asintomatici (PA) rimasti tali e pazienti asintomatici divenuti poi sintomatici (PAd). È stato dimostrato che il periodo replicativo è di 7-8 giorni (CI-5-16)⁵. La **fase 2** è quella in cui inizia la risposta infiammatoria, prevalentemente a

livello alveolo-capillare, scatenata dai polimorfonucleati, importanti nella fase iniziale e nel mantenimento della flogosi innata⁶ e dei monociti, richiamati a livello alveolare dalle chemokine ivi liberate. In questa fase può avvenire la *clearance* dell'agente infettivo, che alberga oltre che negli pneumociti di tipo 2 anche nei macrofagi alveolari⁷, oppure prende il sopravvento la cascata citochinica che porta all'ARDS^{8,9}. La malattia può evolvere in una **fase 3**, in cui l'insufficienza respiratoria severa e critica richiede la ventilazione meccanica. Se la terapia della fase 3 ha ormai acquisito un algoritmo terapeutico riconosciuto (*National Institutes of Health*, NIH – ha stilato le proprie raccomandazioni sulla base di precise evidenze)¹⁰, le fasi 1 e 2 non sono oggi altrettanto ben definite. In uno studio su una coorte molto ampia di pazienti (1484 pazienti ospedalizzati, confrontati con una coorte di pazienti con polmonite non-COVID e riconfermati su una coorte indipendente) emerge che i livelli di molte citochine, ma in particolare di IL-6, TNF e IL-8 correlano con l'outcome più severo e con la mortalità, suggerendo uno stretto *link* tra la severità della risposta infiammatoria e il decorso della malattia¹¹. È acclarato che l'infezione da SARS-CoV-2 stimola una cascata

* 111 Specialisti in Reumatologia, Immunologia Clinica, Malattie Infettive, Medicina Interna.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Gruppo multidisciplinare collaborativo per il monitoraggio scientifico di COVID-19 e SIMG, a cura di. La terapia domiciliare del COVID-19. Rivista SIMG 2021;28(2):12-22.

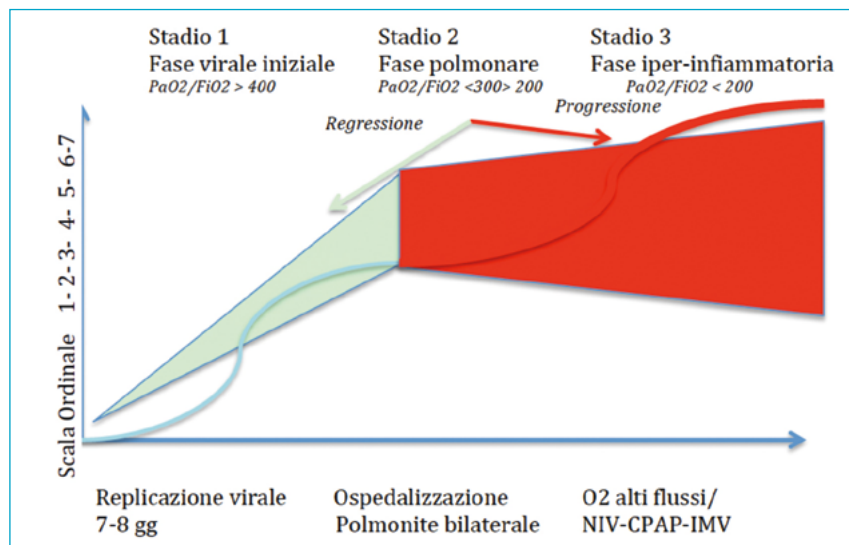
© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

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

FIGURA 1.
Fasi della malattia di COVID-19.



infiammatoria JAK-STAT dipendente, che coinvolge AT2, macrofagi, cellule endoteliali, cellule *natural killer*, linfociti, e la severità dell'infiammazione determina l'evoluzione della malattia¹² (Fig. 1).

È sulle terapie di queste fasi che vorremmo focalizzare la nostra attenzione e portare le nostre conoscenze dei farmaci antinfiammatori, argomentate sulla base delle evidenze in letteratura, considerando cosa avviene in un paziente con una malattia reumatica che presenti un'infezione da SARS-CoV-2. Le linee terapeutiche per questi malati dovrebbero a nostro avviso essere estese alla popolazione generale, per qualsiasi paziente con COVID-19 sintomatico.

Bibliografia

- Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed Coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *Weekly* 2020;69:458-464.
- Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *JAMA* 2020;323:1545-1546.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450-454.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.
- Zhou R, Li F, Chen F, et al. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020;96:288-290.
- Cavalcante-Silva LHA, Carvalho DCM, Lima ÉA, et al. Neutrophils and COVID-19: The road so far. *Int Immunopharmacol* 2021;90:107233.
- Grant RA, Morales-Nebreda L, Markov NS, et al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. *Nature* 2021;590:635-641.
- Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Lessons from arthritis and cell therapy in cancer patients point to therapy for severe disease. *Science* 2020;368:473-474.
- Gremese E, Ferraccioli ES, Alivernini S, et al. Basic immunology may lead to translational therapeutic rationale: SARS-CoV-2 and rheumatic diseases. *Europ J Clin Invest* 2020;50:e13342.
- National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020;26:1636-1643.
- Satarker S, Tom AA, Shaji RA, et al. JAK-STAT pathway inhibition and their implications in

COVID-19 Therapy. *Postgrad Med* 2020;1-19. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1855921>

FANS-acido acetilsalicilico: quando e perché

Elisa Gremese,
Gianfranco Ferraccioli

Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Nella fase della replicazione virale, l'infezione da SARS-CoV-2 può indurre sintomi infiammatori (febbre, mialgie, faringodinia, ipogeusia, anosmia, epigastralgie ecc.) legati alla penetrazione del virus all'interno delle cellule epiteliali delle vie respiratorie e del tratto gastroenterico. In questa fase il paziente può avere una sintomatologia limitata a questi sintomi trattabili a domicilio e, in assenza di insufficienza respiratoria (saturazione di ossigeno nel sangue, SpO₂ > 92%), può rimanere nella sua abitazione. La sintomatologia viene normalmente alleviata con l'uso di farmaci sintomatici, ossia di farmaci analgesici antinfiammatori, e le linee suggerite da SIMG, in collaborazione con SIMIT (Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali), indicano nei farmaci antinfiammatori (inclusi acido acetilsalicilico e ibuprofene) e nel paracetamolo le molecole più adatte.

L'acido acetilsalicilico (ASA) può essere il farmaco di prima scelta, in assenza di esplicite controindicazioni (quali ulcera peptica, rischio di sanguinamento del tratto gastroenterico o del sistema nervoso centrale), per vari motivi:

- l'uso di ASA è associato a una ridotta mortalità e a un minor rischio di ARDS nei pazienti critici non COVID^{1,2};
- una recente metanalisi dimostra che non vi è associazione tra l'uso di ASA e la mortalità nei pazienti COVID, dunque non è certamente un rischio;
- studi retrospettivi sui pazienti in terapia con ASA indicano che nei soggetti con comorbidità vi era un minor rischio di progressione della malattia COVID^{4,5}.

Sono soprattutto le basi biologiche della malattia che fanno pensare a un suo uso motivato e razionale. Un recentissimo studio canadese (in pubblicazione) dimostra

che il polmone dei pazienti che richiedono la ventilazione meccanica, confrontato con soggetti di controllo, presenta una vera tempesta lipidica, con un incremento sia di mediatori eicosanoidi pro-infiammatori (trombossano TXB2 >> prostaglandina PGE2 ~ 12-HHTrE > PGD2, leukotriene LTB4) che antinfiammatori (lipoxina LXA4 >> resolvina RvD4, RvD5, RvD2, RvD1) ⁶. È definitivamente documentata nelle varie fasi COVID una immunotrombosi, con una attivazione piastrinica molto marcata ⁷ che può essere controllata da ASA; l'attivazione piastrinica, infatti, è associata a un rischio aumentato di mortalità cardiovascolare e ASA riduce TXA2, aumenta la fibrinolisi e aumenta la LXA4 ^{8,9}. Il razionale biologico e farmacologico per somministrarla *ab initio* è molto robusto. Il dosaggio di ASA da utilizzare in prevenzione primaria è 75 mg/die, ma il dosaggio di 325 garantisce anche l'attività fibrinolitica, mentre per l'effetto anti-prostaglandinico sono necessari dosaggi di 1 g ogni 6-8 ore ¹⁰. I vari trial oggi in corso chiariranno in via definitiva l'effetto protettivo sul rischio di progressione ¹¹.

Qualora ASA dovesse essere esclusa per controindicazioni, gli altri FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei), tra cui l'ibuprofene, il naprossene e l'acetaminofene, possono essere utilizzati nelle forme lievi di COVID-19 (febbre, artromialgie, cefalea) che non richiedono l'ospedalizzazione.

Durante la prima fase della pandemia di COVID-19, erano emerse alcune perplessità sull'utilizzo dei FANS in questa malattia. Tuttavia, queste nascevano da delle ipotesi patogenetiche, che evidenziavano il ruolo dei FANS nel controllo dei meccanismi delle infezioni virali da SARS-CoV-2 ¹². In particolare, si era ipotizzato che i FANS fossero in grado di modificare l'ACE2 e quindi l'ingresso intracellulare del virus, ma questo è stato poi escluso ^{12,13}. Inoltre, anche la replicazione virale sembrava poter essere influenzata dai FANS, data l'inibizione dell'enzima COX che di per sé gioca un ruolo di regolazione della replicazione virale, inclusa quella dei coronavirus ¹⁴. In questo contesto, i FANS sono stati ritenuti capaci di inter-

ferire con la risposta immunitaria contro SARS-CoV-2, ritardando potenzialmente la risoluzione del quadro clinico ¹³. Le conoscenze scientifiche sui meccanismi patogenetici di SARS-CoV-2 hanno fatto chiarezza sul possibile ruolo efficace dei FANS nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19. Le proprietà antiossidanti dei FANS e la loro azione di modulazione della sintesi di citochine pro-infiammatorie potrebbero non solo controllare la sintomatologia associata all'infezione virale, ma anche esercitare un effetto inibitorio sulla tempesta citochinica ^{15,16}. L'effetto dell'inibizione non selettiva degli enzimi COX sull'immunità innata potrebbe contribuire alla modulazione dell'iperattivazione immunitaria in corso di COVID-19 ^{17,18}. I FANS agiscono inibendo gli enzimi COX-1 e COX-2. Le isoforme COX-1 sono costitutivamente espresse a livello della maggior parte delle cellule, mentre le COX-2 sono espresse dopo l'induzione di un *milieu* pro-infiammatorio. Questi isoenzimi metabolizzano l'acido arachidonico in prostaglandine H2, che sono quindi convertite in vari tipi di prostaglandine aventi differenti azioni immunomodulanti ¹⁹. Alcuni FANS, come il naprossene e l'indometacina, esercitano in modelli sperimentali un'attività antivirale. Il naprossene, ad esempio, in modelli murini, lega la nucleoproteina del virus Influenza A, inibendo pertanto la replicazione virale ^{20,21}. È stata documentata un'attività antivirale anti-SARS-CoV-2 dell'indometacina, sia in vitro sia in vivo in modelli animali ²⁰. L'acetaminofene (paracetamolo) è utilizzato perché agisce sulla sintomatologia lieve eventualmente associata, quale febbre, artromialgie e cefalea. È raccomandato a un dosaggio di 500 mg per os ogni 6 ore (paziente adulto) con un limite di 3 g/die. Ad oggi, nessuno studio ha valutato in modo mirato il ruolo dell'acetaminofene nella possibile modulazione di meccanismi patogenetici del SARS-CoV-2. Alcune evidenze indicano anche delle proprietà antinfiammatorie in modelli animali, per l'inibizione del *pathway* dell'inflammasoma NLRP3 indotta da LPS, oltre che per un'azione di soppressione di citochine pro-infiammatorie tipiche come IL-1β e IL-6 ²². Ad oggi questa *pathway*

non è stata confermata in vivo nell'uomo, per cui l'effetto principale da considerare è quello analgesico antipiretico, privo di effetti significativi sulle piastrine e sul tratto gastroenterico, come i COX-2 inibitori ²³. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) inizialmente raccomandò l'utilizzo dell'acetaminofene invece dei FANS (incluso l'ibuprofene) per la gestione della sintomatologia lieve-moderata da SARS-CoV-2. Più recentemente, la stessa OMS ha raccomandato l'utilizzo non preferenziale di acetaminofene rispetto agli altri FANS. In generale, sembra una scelta prudente preferire l'acetaminofene come scelta terapeutica iniziale, se è controindicato l'ASA. Se questo è controindicato o già utilizzato al massimo dosaggio, non vi è controindicazione a somministrare FANS come l'ibuprofene. Ricordiamo che la dose antipiretica di ibuprofene è sino a 1200 mg/die, quella antinfiammatoria da 1800 a 2400 mg/die.

Sebbene i FANS siano diffusamente utilizzati per alleviare i sintomi correlati a stati infiammatori (febbre, dolore e altri sintomi costituzionali) e infettivi, il profilo di sicurezza è inficiato dalla loro possibile tossicità cardiovascolare, gastrointestinale e renale ²⁴. Inoltre, è raccomandato un utilizzo cauto dei FANS nei pazienti con polmonite acquisita in comunità (CAP), il cui agente più frequente è rappresentato da *S. pneumoniae*. È stato documentato che l'uso prolungato di FANS si associa a un aumentato rischio di complicanze pleuro-polmonari nei pazienti ospedalizzati, maggiormente di giovane età e senza comorbidità, e proprio la CAP rappresenta in questo contesto il fattore di rischio maggiore ²⁵. Ad oggi, una definita associazione tra l'uso di FANS e l'outcome dei pazienti affetti da COVID-19 non è stata ancora documentata ^{26,27}. La scelta terapeutica va pertanto fatta accuratamente, personalizzando la terapia domiciliare dei pazienti affetti da forme lievi-moderate di malattia ²⁸. Alcuni studi di *real-life*, sebbene di breve respiro, hanno documentato l'efficacia dei FANS nei pazienti con una sintomatologia come da sospetta COVID-19 ²⁹. Le raccomandazioni NIH suggeriscono che i pazienti affetti da COVID-19 già in terapia con FANS non devono interrompere la

terapia in atto³⁰. Dati preliminari di *real-life* non hanno documentato differenze di outcome in termini di mortalità e/o necessità di supporto ventilatorio nei pazienti in terapia con FANS/acetaminofene fino a 2 settimane prima della diagnosi definitiva di COVID-19³¹. Certamente è controindicata l'auto-prescrizione di FANS, che può influenzare sia positivamente che negativamente la gestione della malattia per i soggetti senza co-morbidità. Per questo motivo una vigilanza continuativa sul cauto utilizzo di FANS e acetaminofene in auto-prescrizione/somministrazione è necessaria soprattutto nei soggetti che possono più facilmente andare incontro a effetti collaterali (anziani, scompenso cardiaco, cirrosi epatica, insufficienza renale, storia di sanguinamenti gastroenterici, malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), malattia diverticolare del colon, asma, ipertensione arteriosa non controllata ecc.)³².

Messaggi chiave

L'acido acetilsalicilico (ASA) è il primo farmaco da utilizzare, in quanto abbinare le proprietà antipiretiche e antiaggreganti necessarie nella fase iniziale (325 mg).

A dosi medio-elevate l'effetto antinfiammatorio contribuisce a controllare l'infiammazione secondaria all'infezione (1 g ogni 6 ore).

Il paracetamolo può essere utilizzato insieme, o in caso di controindicazioni dell'ASA anche insieme ad altri FANS, quali ibuprofene o naprossene.

Bibliografia

- Du F, Jiang P, He S, et al. Antiplatelet therapy for critically ill patients: a pairwise and Bayesian network meta-analysis. *Shock* 2018;49:616-624.
- Wang L, Li H, Gu X, et al. Effect of antiplatelet therapy on acute respiratory distress syndrome and mortality in critically ill patients: a meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0154754.
- Salah HM, Mehta JL. Analysis of the Effect of Aspirin on Mortality in COVID-19. *Am J Cardiol* 2021;142:158-159.
- Merzon E, Green I, Vinker S, et al. The use of aspirin for primary prevention of cardiovascular disease is associated with a lower likelihood of COVID-19 infection. *FEBS J* 2021;10.1111/febs.15784. <https://doi.org/10.1111/febs.15784>
- 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;132:930-941.
- Archambault AS, Zaid Y, Rakotoarivelo V, et al. Lipid storm within the lungs of severe COVID-19 patients: Extensive levels of cyclooxygenase and lipoxygenase-derived inflammatory metabolites. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.12.04.20242115>
- Canzano P, Brambilla M, Porro B, et al. Platelet and endothelial activation as potential mechanisms behind the thrombotic complications of COVID-19 patients. *JACC* 2021;6:202-218.
- Tehrani S, Antovic A, Mobarrez F, et al. High-dose aspirin is required to influence plasma fibrin network structure in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:404-408.
- Chiang N, Bermudez EA, Ridker PM, et al. Aspirin triggers antiinflammatory 15-epi-lipoxin A4 and inhibits thromboxane in a randomized human trial. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15178-15183.
- Abramson SB. Aspirin: Mechanism of action, major toxicities, and use in rheumatic diseases. *Uptodate* 2020. www.uptodate.com
- Bianconi V, Violi F, Fallarino F, et al. Is Acetylsalicylic Acid a Safe and Potentially Useful Choice for Adult Patients with COVID-19? *Drugs* 2020;80:1383-1396.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8:e21.
- Chen JS, Alfajaro MM, Chow R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs dampen the cytokine and antibody response to SARS-CoV-2 infection. *J Virol* 2021;95:e00014-21. <https://doi.org/10.1128/JVI.00014-21>
- Raaben M, Einerhand AWC, Taminiau LJ, et al. Cyclooxygenase activity is important for efficient replication of mouse hepatitis virus at an early stage of infection. *Virol J* 2007;4:55.
- Caso F, Costa L, Ruscitti P, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev* 2020;19:102524.
- Day M. COVID-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020;368:m1086.
- Song W-C, FitzGerald GA. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *J Clin Invest* 2020;130:3950-3953.
- Conigliaro P, Triggianese P, Perricone C, et al. COVID-19: disCOVERing the role of complement system. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38:587-591.
- Riccioni E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:986-1000.
- Lejal N, Tarus B, Bouguyon E, et al. Structure-based discovery of the novel antiviral properties of naproxen against nucleoprotein of influenza A virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2231-2242.
- Zheng W, Fan W, Zhang S, et al. Naproxen exhibits broad anti-influenza virus activity in mice by impeding viral nucleoprotein nuclear export. *Cell Rep* 2019;27:1875-1885.
- Liu Y, Yao W, Xu J, et al. The anti-inflammatory effects of acetaminophen and N-acetylcysteine through suppression of the NLRP3 inflammasome pathway in LPS-challenged piglet mononuclear phagocytes. *Innate Immun* 2015;21:587-597.
- Graham GG, Davies MJ, Day RO, et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Immunopharmacology* 2013;21:201-232.
- Coxib and Traditional NSAID Trialists' Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-779.
- Basille D, Thomsen RW, Madsen M, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use and Clinical Outcomes of Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:128-131.
- Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and COVID-19. *BMJ* 2020;368:m1185.
- Capuano A, Scavone C, Racagni G, et al. NSAIDs in patients with viral infections, including COVID-19: Victims or perpetrators? *Pharmacol Res* 2020;157:104849.
- Pergolizzi JV Jr, Varrassi G, Magnusson P, et al. COVID-19 and NSAIDs: A narrative Review of knowns and unknowns. *Pain Ther* 2020;9:353-358.
- Yew WW, Chang KC, Chan DP. Is there a place for anti-inflammatory therapy in COVID-19? *J Thorac Dis* 2020;12:7076-7080.
- World Health Organization (WHO). Clinical

management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2020 Jan. www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf

³¹ Park J, Lee S-H, You SC, et al. Non-steroidal anti-inflammatory agent use may not be associated with mortality of coronavirus disease 19. *Sci Rep* 2021;11:5087.

³² Quispe-Cañari JF, Fidel-Rosales E, Manrique D, et al. Self-medication practices during the COVID-19 pandemic among the adult population in Peru: A cross-sectional survey. *Saudi Pharm J* 2021;29:1-11.

Anticorpi monoclonali: quando e perché

Stefano Alivernini¹,
Gianfranco Ferraccioli²,
Giovanni Lapadula³

¹ IRCCS-Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma; ² Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma; ³ Università di Bari

Il genoma di SARS-CoV-2 codifica 4 proteine strutturali: spike (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapside (N), oltre a delle proteine non strutturali definite accessorie. La proteina S è a sua volta splittata in due componenti, S1 e S2, che regolano l'attacco alla cellula ospite e la penetrazione intracellulare. Mediante il *domain* che lega il recettore (RBD), S1 si aggancia ad ACE2 che funge da recettore e il legame inizia un cambiamento della conformazione strutturale di S2, che porta alla fusione virus-cellula ospite e all'ingresso del virus all'interno della cellula. Essendo questo il meccanismo, diveniva logico perseguire la possibilità di bloccare l'ingresso del virus, bloccando RBD e impedendo l'aggancio ad ACE2. Questo è stato ottenuto mediante degli anticorpi monoclonali diretti contro S. La FDA (*Food and Drug Administration*) ha autorizzato EUA (*Emergency Use Authorization*) per un monoclonale (bamlanivimab) ¹ e per una combinazione di due monoclonali (casirivimab-imdevimab) ². Il trial BLAZE-1 ha dimostrato che la carica virale all'11° giorno di trattamento veniva significativamente ridotta da bamlanivimab + etese-

vimab, ma non dal solo bamlanivimab ³. Su queste basi, l'AIFA ha autorizzato in via preliminare bamlanivimab e bamlanivimab-etesevimab ³ nei soggetti con importanti fattori di rischio. La somministrazione è per i pazienti non ospedalizzati, di età > 12 anni e con peso > 40 kg, con una diagnosi confermata da un tampone molecolare e con una malattia lieve-moderata a rischio di progressione e ospedalizzazione, entro 10 giorni dall'esordio dei sintomi ⁴. I pazienti devono avere almeno una delle seguenti condizioni:

- un indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) ≥ 35 ;
- essere sottoposti cronicamente a dialisi peritoneale o a emodialisi;
- avere il diabete mellito non controllato ($HbA_{1c} > 9,0\%$ 75 mmol/mol) o con complicanze croniche;
- avere una immunodeficienza primitiva;
- avere una immunodeficienza secondaria, con particolare riguardo ai pazienti onco-ematologici in trattamento con farmaci mielo/immunosoppressori o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure;
- avere un'età > 65 anni (in questo caso deve essere presente almeno un ulteriore fattore di rischio);
- avere un'età > 55 anni, con: o una malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo), o una broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o un'altra malattia respiratoria cronica (soggetti affetti da fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2);
- avere 12-17 anni e: BMI > 85esimo percentile per età e genere, anemia falciforme, malattie cardiache congenite o acquisite, malattia del neurosviluppo, dipendenza da dispositivo tecnologico (ad es. soggetti con tracheotomia, astrostomia, ecc.), asma o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo.
- COVID-19 deve essere di recente insorgenza (ma da non oltre 10 giorni) e confermata dalla positività dell'esame virologico diretto per SARS-CoV-2.

Messaggi chiave

Gli anticorpi monoclonali possono risultare fondamentali nel bloccare l'evoluzione della malattia da COVID-19, purché somministrati in tempi molto precoci nei soggetti a rischio non ospedalizzati con una malattia di grado lieve-moderato.

Deve essere ricordato che i trial hanno dimostrato un'efficacia dalla combinazione di due monoclonali, non in monoterapia, e che non vi è stato risultato clinico negli ospedalizzati.

È da ricordare che il trial (ACTIV-3) con bamlanivimab ha dimostrato un'assenza di utilità clinica nei pazienti ospedalizzati ⁵. La combinazione di due monoclonali ha dimostrato invece una qualche maggiore efficacia nel ridurre l'ospedalizzazione dei pazienti a domicilio ^{2,3}. Fondamentale è la precocità della diagnosi da parte del medico di medicina generale (MMG), che pone la diagnosi e già per i sintomi lievi-moderati chiede l'intervento terapeutico, entrando in contatto con il centro somministratore in base ai diversi protocolli organizzativi regionali.

Bibliografia

- 1 Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:229-237.
- 2 Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:238-251.
- 3 Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:632-644. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202>
- 4 Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (GU) Serie generale n. 58 del 9-3-2021.
- 5 ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:905-914.

Eparine a basso peso molecolare (EBPM): quando e perché

Ignazio Grattagliano,
Alessandro Rossi,
Pierangelo Lora Aprile,
Gerardo Medea, Claudio Cricelli

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

Nell'aprile 2020, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha incluso le eparine a basso peso molecolare (EBPM) tra i farmaci disponibili per il trattamento del paziente affetto da COVID-19¹. COVID-19 è una malattia particolarmente debilitante, anche per coloro che manifestano 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, può prevenire la disfunzione polmonare micro- e macro-circolatoria e possibilmente limitare il danno d'organo²⁻⁴. 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 $\leq 15-30$ 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 sia in attesa di un ricovero ospedaliero: 80 mg/die (8000 UI) nei pazienti con una funzione renale normale e un peso corporeo normale (45-100 kg) o con una malattia renale cronica da lieve a moderata (> 30 ml/minuto/1,73 m²); 100 mg/die (10.000 UI) nei pazienti con un peso corporeo elevato (> 100 kg); 40 mg/die (4000 UI) nei pazienti con una malattia renale da moderata a grave o con un basso peso corporeo (< 45 kg)⁵⁻⁷. Infine, resta da dimostrare nei soggetti con COVID-19 se l'uso di EBPM possa contribuire a mitigare la tempesta infiammatoria, come supposto in altre situazioni cliniche⁴. Ricordiamo che le raccomandazioni del *National Institutes of*

Health (NIH) sono di utilizzare l'EBPM solo nei pazienti ospedalizzati a dosi profilattiche (non a dosi intermedie o anticoagulanti). Ciò significa un uso personalizzato⁸.

Messaggi chiave

Le EBPM sono da evitare a domicilio, salvo in casi selezionati per i pazienti allettati con comorbidità ben definite.

Le EBPM devono essere normalmente riservate ai pazienti ospedalizzati e utilizzate solo in dosi profilattiche.

Bibliografia

- 1 www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19
- 2 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;18:1094-1099.
- 3 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;13:1087-1095.
- 4 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.
- 5 Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1020-1022.
- 6 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.
- 7 Donno DR, Grattagliano I, Rossi A, et al. How to treat COVID-19 patients at home in the Italian context: an expert opinion. *Infect Dis Rep* 2021;13:251-258.
- 8 National Institutes of Health (NIH). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

Colchicina: quando e perché

Andrea Picchianti Diamanti¹,
Bruno Laganà¹, Antonio Tavoni²

¹ Sapienza Università di Roma, Ospedale S. Andrea, Roma; ² Università di Pisa

Il ruolo dell'immunità innata, dei *polymorphonuclear leukocytes* (PMNs), dei macrofagi alveolari e dei monociti richiamati dalle varie chemochine nell'alveolo è ormai acclarato¹, così come è definito il ruolo dei PMNs nell'innescare il fenomeno della NETosis, che è cruciale nell'indurre il danno microvascolare trombotico che caratterizza la malattia sin dalle prime fasi². Queste premesse biologiche sono state il razionale per utilizzare la colchicina come primo approccio terapeutico nei pazienti sintomatici, a domicilio e oltre. La colchicina è un alcaloide approvato in Italia per il trattamento della gotta e della pericardite acuta e ricorrente, ma è frequentemente utilizzato con dei buoni risultati in alcuni disordini auto-infiammatori, quali la febbre mediterranea familiare e la malattia di Behcet³. Ha un'ampia attività antinfiammatoria, che si esplica in particolare verso le cellule dell'immunità innata con una ridotta migrazione e adesione dei neutrofili, della fagocitosi e del rilascio di anione superossido^{4,5}. Inoltre, attraverso l'inibizione dell'inflammasoma *Nod-Like Receptor Protein 3* (NLRP3), la colchicina è in grado di ridurre il rilascio di IL-1 β , IL-6 e IL-18, citochine che giocano un importante ruolo nella sindrome iper-infiammatoria secondaria all'infezione da SARS-CoV-2^{5,6}. L'efficacia e la sicurezza della colchicina, nei pazienti affetti da forme severe di COVID-19, sono state recentemente analizzate da due revisioni sistematiche della letteratura^{7,8}. Gli studi che sono stati inclusi sono difficili da confrontare, a causa dell'eterogeneità nel disegno dello studio (3 studi randomizzati controllati e 5 osservazionali), nello schema posologico (presenza o meno di una dose di carico giornaliera di 1,2/2 mg, seguita da una dose di mantenimento di 0,5 mg/die, per un periodo variabile tra i 7 e i 28 giorni), nonché nella terapia concomitante (ad es. idrossiclorochina, azitromicina, tocilizumab, remdesivir, ecc.)^{6,9-14}. Tuttavia, come riportato nella revisione sistematica di Hariyanto et al⁶, i dati aggregati dimostrano che la colchicina è associata a una riduzione significativa del tasso di mortalità [odds ratio (OR) 0,43 (95% intervallo di confidenza (IC) 0,34-0,55), p < 0,00001] e a un miglioramento degli

outcome clinici [OR 0,43 (95% IC 0,32-0,58), $p < 0,00001$]. In particolare, i migliori risultati si otterrebbero con l'utilizzo precoce della colchicina (entro 3-6 giorni dall'esordio dei sintomi o all'inizio dell'ospedalizzazione) ⁷.

Tra gli studi controllati randomizzati (RCT), lo studio GRECCO ⁸ ha reclutato 105 pazienti ospedalizzati con COVID-19 moderato/severo, senza necessità di un supporto respiratorio. I pazienti che hanno ricevuto colchicina (dose di carico di 1,5/2 mg e dose di mantenimento di 0,5 mg 2/die) in aggiunta alla terapia consueta (prevalentemente idrossiclorochina e azitromicina) per 3 settimane hanno mostrato un miglioramento significativo del tempo di deterioramento clinico (definito come peggioramento di 2 punti sulla scala ordinale di severità della *World Health Organization*, WHO), rispetto ai controlli fatti durante l'assunzione della terapia standard (1,8% vs 14%; OR 0,11; 95% IC, 0,01-0,96; $p = 0,02$).

A gennaio 2021 è stato pubblicato il trial COLCORONA, che ha analizzato 4488 pazienti non ospedalizzati affetti da COVID-19, randomizzati a ricevere colchicina (1 mg/die per 3 giorni e 0,5 mg/die successivamente) o placebo per 30 giorni totali. Lo studio non ha raggiunto l'end-point primario di riduzione nel tasso composito di morte o di ospedalizzazione. In particolare, si è osservato un OR statisticamente positivo per una riduzione dell'ospedalizzazione di 0,75 (95% IC, 0,57-0,99), ma la riduzione della ventilazione meccanica di 0,50 (95% IC, 0,23-1,07) e della mortalità di 0,56 (95% IC, 0,19-1,66) hanno superato i limiti dell'intervallo di confidenza significativo. Gli eventi avversi seri sono stati riportati nei gruppi colchicina e placebo rispettivamente nel 4,9% e nel 6,3% ($p = 0,05$) ¹⁴.

Diversi RCTs stanno attualmente valutando il ruolo della colchicina nei pazienti affetti da COVID-19 e forniranno ulteriori dati in merito all'efficacia della colchicina in diversi setting di pazienti affetti da COVID-19 (ad es. NCT04472611, NCT04539873, NCT04667780, NCT04510038).

Nessun risultato clinico protettivo è stato documentato con ivermectina, idrossiclorochina, azitromicina, sali di zinco.

Messaggi chiave

La colchicina ha dimostrato di poter ridurre l'ospedalizzazione in un trial randomizzato. Non ha indicazione in pazienti ricoverati.

Bibliografia

- Gremese E, Ferraccioli ES, Alivernini S, et al. Basic immunology may lead to translational therapeutic rationale: SARS-CoV-2 and rheumatic diseases. *Europ.J.Clin.Invest* 2020;50:e13342.
- Gremese E, Ferraccioli G. The pathogenesis of microthrombi in COVID-19 cannot be controlled by DOAC: NETosis should be the target. *J Intern Med* 2021;289:420-421. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it>
- Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, et al. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology* 2018;57:i4i11.
- Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine – Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:341-350.
- Brunetti L, Diawara O, Tsai A, et al. Colchicine to Weather the Cytokine Storm in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Med* 2020;9:2961.
- Hariyanto TI, Halim DA, Jodhinata C, et al. Colchicine treatment can improve outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2021;48:823-830.
- Salah HM, Mehta JL. Meta-analysis of the Effect of Colchicine on Mortality and Mechanical Ventilation in COVID-19. *Am J Cardiol* 2021;145:170-172.
- Deffereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2013136.
- Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalized patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1286-1289.
- Sandhu T, Tieng A, Chilimuri S, et al. A case control study to evaluate the impact of colchicine on patients admitted to the hospital with moderate to severe COVID-19 infection. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2020;2020:8865954.

¹¹ Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. *medRxiv* 2020.

¹² Pinzón MA, Arango DC, Betancur JP, et al. Clinical outcome of patients with COVID-19 pneumonia treated with corticosteroids and colchicine in Colombia. *Research Square* 2020.

¹³ Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv* 2021.

¹⁴ Alunno A, Najm A, Mariette X, et al. Immunomodulatory therapies for SARS-CoV-2 infection: a systematic literature review to inform EULAR points to consider. *Ann Rheum Dis* 2021;2020:219725.

¹⁵ Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1135-1143.

Steroidi: quando e perché

Daniela Marotto¹, Laura Bazzichi², Piercarlo Sarzi Puttini³

¹ Ospedale P. Dettori, Tempio Pausania, Sardegna; ² Università di Pisa; ³ Università di Milano, Ospedale Sacco

In assenza di dati affidabili provenienti da studi clinici randomizzati su larga scala, c'è stata una grande incertezza iniziale circa l'efficacia dei corticosteroidi nel COVID-19 e molte linee guida di trattamento, comprese quelle dell'OMS, NIH, *European Society of Intensive Care Medicine* e *Society of Critical Care Medicine* (ESICM e SCCM), che non ne hanno inizialmente raccomandato l'uso routinario, a meno che i pazienti non fossero in shock refrattario o fossero, precedentemente alla diagnosi di COVID-19, in terapia cronica con corticosteroidi. In aggiunta, le linee guida ESICM e SCCM suggerivano il loro utilizzo nei pazienti COVID-19 con ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) in ventilazione meccanica ¹.

La pandemia da COVID-19 è servita da potente stimolo per lo sviluppo di nuovi trial clinici, fornendo maggiori dati che ad oggi stanno dimostrando una ridotta mortalità associata all'utilizzo dei corticosteroidi nei pazienti affetti da COVID-19 con un'insufficienza respiratoria.

Sin dalla prima fase (i 7-8 giorni dell'inten-

sa replicazione virale), alla base del quadro clinico dell'insufficienza respiratoria, che può evolvere sino alla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), vi sarebbe una disregolazione tra le citochine antinfiammatorie e quelle pro-infiammatorie (IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12 e TNF- α) a favore di queste ultime, conseguente all'attivazione abnorme di un elevato numero di cellule immunitarie, tra cui neutrofili, monociti, macrofagi e infine linfociti B e T¹⁻⁵.

Un ruolo chiave nella cascata infiammatoria è rivestito dal fattore nucleare $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), ubiquitario nella maggior parte delle cellule, che viene rapidamente attivato entro pochi minuti in seguito alla fosforilazione di I $\kappa\beta$, alla poliubiquitinazione e alla degradazione da parte del proteasoma 26S, che libera NF- $\kappa\beta$ dal complesso NF- $\kappa\beta$ /I $\kappa\beta$. Questo avviene a opera di vari ligandi di *Toll like receptors* (TLRs), tra cui lipopolisaccaridi, DNA, RNA, stress chimici e fisici e citochi-

ne infiammatorie. Una volta attivato, NF- $\kappa\beta$ promuove a sua volta il perpetuarsi della cascata infiammatoria, favorendo la trascrizione di diverse citochine infiammatorie, chemochine, molecole di adesione cellulare (ICAM), cicloossigenasi (COX), fosfolipasi A2 (PLA2), ossido nitrico sintasi inducibile (iNOS)⁶. I corticosteroidi, legandosi a degli specifici recettori citoplasmatici GR α (recettore α dei glucocorticoidi attivato), interferiscono attraverso molteplici meccanismi con l'attività del NF- $\kappa\beta$ ⁶, portando alla *down-regulation* dei marcatori di infiammazione, coagulazione e fibroproliferazione attivati dal NF- $\kappa\beta$ sistemico e polmonare⁷⁻⁹, con una risoluzione accelerata della malattia⁸. Alcuni trial clinici hanno dimostrato le potenzialità dei corticosteroidi in quadri di ARDS non virale, prevalentemente secondaria a polmonite o sepsi¹⁰.

I corticosteroidi sono stati ampiamente utilizzati anche nella SARS e nella sindro-

me respiratoria del Medio Oriente (MERS), con risultati però contrastanti¹¹. Le prove per sostenere o scoraggiare l'uso dei corticosteroidi in queste condizioni sono state comunque deboli, per mancanza di dati provenienti da studi randomizzati e controllati sufficientemente potenti.

È probabile che l'effetto benefico dei glucocorticoidi nelle infezioni respiratorie virali gravi dipenda dal timing di somministrazione, dal dosaggio e dalla tipologia di paziente. Anche il loro utilizzo nel COVID-19 è stata oggetto di controversia: se da un lato all'inizio della pandemia Russell et al.¹² ne controindicavano l'utilizzo, Salton evidenziava una riduzione della mortalità e della dipendenza dal ventilatore nei pazienti trattati con metilprednisone¹³.

La migliore evidenza diretta a sostegno della terapia corticosteroidica nel COVID-19 grave è stata recentemente pubblicata su JAMA (Tab. I). Infatti, la metanalisi pro-

TABELLA I.

Vengono riportati i trial randomizzati controllati con steroidi diversi e i dosaggi utilizzati.

Trial	Principio attivo utilizzato	Dosaggio/modalità somministrazione/durata trattamento	N. totale di pazienti arruolati	Bibliografia
RECOVERY Trial	Desametasone (dexa)	6 mg per os o ev per massimo 10 giorni	6425	RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. N Engl J Med 2021; 384:693-704. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436
MetCOVID	Metilprednisone (MP)	0,5 mg/kg/die ev per 5 giorni	416	Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2021;72:e373-e381. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1177
CoDEX	Desametasone (dexa)	20 mg/die ev per 5 giorni poi 10 g/die per altri 5 giorni	350	Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. JAMA 2020;324:1307-1316. https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021
REMAP-CAP	Idrocortisone (hydro)	50 mg ev ogni 6 h per 7 giorni	400	Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. JAMA 2020;324:1317-1329. https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022
Cape COVID	Idrocortisone (hydro)	200 mg/die di idrocortisone per 7 giorni e poi una graduale riduzione, per un totale di 14 giorni di terapia	149	Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020;324:1298-1306. https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761

spettica¹⁴ aveva come obiettivo primario quello di stimare l'associazione tra la somministrazione di corticosteroidi, rispetto allo standard di cura, e la mortalità per tutte le cause a 28 giorni, in pazienti ospedalizzati in condizioni critiche, con COVID-19 sospetto o confermato. L'endpoint secondario era l'insorgenza di eventi avversi. La metanalisi finale ha analizzato i risultati di 7 trial clinici¹⁵⁻¹⁹, per un totale di 1703 pazienti provenienti da paesi di 5 diversi continenti, classificando gli studi in base al farmaco corticosteroidico utilizzato nel gruppo di intervento. I dosaggi utilizzati andavano dai 6 mg/die di dexametazone del RECOVERY trial, ai 20 mg/die per 5 giorni e 10 mg/die per altri 5 giorni del trial DEXA-COVID-19, ai 200 mg/die di idrocortisone per 4 giorni e 100 mg per altri 2 giorni, poi 50 mg/die per 2 giorni del trial CAPE-COVID, ai 40 mg ogni 12 ore di 6-MP per 5 giorni del trial Steroids-SARI⁵. L'utilizzo di dosaggi non equiparabili tra principi attivi con caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche differenti risulta essere un *bias* importante. Nonostante questo, i risultati hanno mostrato che la somministrazione dei corticosteroidi era associata a una più bassa mortalità per tutte le cause a 28 giorni dopo la randomizzazione, anche se solo il RECOVERY trial mostrava una OR statisticamente significativa (OR = 0,59, 95% IC = 0,44-0,78), essendo negli altri la variabilità della OR variabile da 0,46 a 4. Questo ha finito per imporre l'uso del dexametazone nei pazienti critici. È risultata clinicamente rilevante l'osservazione che la OR fosse statisticamente significativa per i soggetti di età > 60 anni di sesso maschile, ma non in quelli con età < 60 anni, con risultati simili negli uomini e nelle donne. Altro dato molto rilevante è che la OR (0,64) risultava significativa in chi aveva una durata dei sintomi > 7 giorni, rispetto a chi (OR = 1,07) aveva una durata dei sintomi < 7 giorni. Questi dati ancora una volta suggeriscono che, nella fase della replicazione virale più marcata (7-8 giorni), gli steroidi sono inutili o persino dannosi. È interessante il fatto che, nonostante le comorbidità, il maggior numero di eventi avversi gravi si sia verificato nel braccio di pazienti randomizzati a ricevere terapie

standard piuttosto che corticosteroidi. Fra i limiti dello studio vengono annoverati la natura non "in cieco" dei trial, la segnalazione e la definizione di eventi avversi gravi, che non hanno consentito un'analisi puntuale per questo endpoint secondario, l'arruolamento di soli pazienti adulti, la conduzione degli studi prevalentemente in contesti nazionali ad alto reddito.

Gli autori dello studio hanno concluso che questa metanalisi prospettica degli studi clinici sui pazienti con COVID-19 in condizioni critiche dimostra che, confrontata con la terapia standard, la somministrazione di corticosteroidi sistemici nei pazienti critici è associata a una più bassa mortalità per tutte le cause a 28 giorni, senza un aumento del rischio di grandi eventi avversi.

Nel settembre del 2020 l'OMS (20,5) esprimeva il suo parere favorevole, suggerendo l'utilizzo dei corticosteroidi nei pazienti con COVID-19 "critico", ovvero nei pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), sepsi, shock settico o altre condizioni che richiedessero supporti come la ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva) o la terapia vasopressoria⁵, e nei pazienti con COVID-19 "grave", dove la severità era riferita alla presenza di segni clinici di polmonite con saturazione di ossigeno < 90% in aria ambiente o una frequenza respiratoria > 30 atti/minuto o a segni di grave distress respiratorio.

Le linee guida riportano poi una "raccomandazione condizionale" al non utilizzo della terapia nei pazienti con forme di COVID-19 non gravi, indipendentemente dall'ospedalizzazione, ma soprattutto nella fase della replicazione virale più intensa.

I dati provenienti dai differenti studi clinici, riguardanti principalmente dexametazone, idrocortisone e in misura minore il metilprednisolone, non permettono di porre un'indicazione preferenziale a un principio attivo rispetto a un altro. Riguardo al dosaggio da utilizzare, al momento non ci sono dati che mostrino una maggiore efficacia delle dosi elevate rispetto alle dosi ridotte. Da indicazione del *Committee for Medicinal Products for Human* (CHMP)²⁰, per il dexametazone il dosaggio raccomandato negli adulti e negli adolescenti è di 6 mg/die per un massimo di 10 giorni. È certo comunque che la potenza farmacologica antinfiamma-

torica e l'emivita farmacologica dovrebbero almeno essere equiparate, per poter confrontare i risultati clinici.

Pertanto, le linee guida IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) e l'AR-CHMP suggeriscono per gli altri corticosteroidi dei dosaggi equivalenti, in particolare metilprednisolone 32 mg, prednisone 40 mg e idrocortisone 160 mg^{20,21}. La somministrazione può essere sia orale che endovenosa, ma, tenendo conto di una possibile riduzione dell'assorbimento nel paziente critico, quest'ultima modalità sarebbe preferibile. La durata del trattamento nella maggior parte degli studi è stata generalmente breve, variando tra un minimo di 5 e un massimo di 14 giorni.

Un particolare interesse è rivolto agli steroidi per via inalatoria. Un recente trial randomizzato ha dimostrato che, con 800 µg/die di budesonide in pazienti a domicilio, essi presentavano meno rischi di ospedalizzazione e di insufficienza respiratoria, se confrontati con pazienti trattati con una cura standard basata su paracetamolo o FANS (ibuprofene o ASA)²². Il supporto biologico a questa via di somministrazione rispetto alla via sistemica risiederebbe nella capacità degli steroidi inalatori di ridurre l'espressione di ACE2 e di TMPRSS2 negli pneumociti di tipo 2 e in una diretta attività antivirale sui *coronaviridae*²³. Per raccomandare a domicilio l'uso di steroidi per via inalatoria, che hanno un effetto diretto sulla sintesi e sull'espressione di interferoni fondamentali nella risposta immune innata precoce, è necessario attendere i trial controllati attualmente in corso (*ClinicalTrialsGov*). Si pone tra l'altro il problema dell'uso *off-label* del farmaco, che presenta un costo non basso, della necessità di prescriverlo dopo una visita medica, della dimostrazione pratica del corretto uso del dispositivo medico al paziente, il quale molto spesso non ne ha mai fatto uso.

Conclusioni

I corticosteroidi rappresentano una terapia a basso costo, globalmente disponibile e facilmente accessibile a tutti. Le iniziali perplessità della comunità scientifica sull'utilizzo dei corticosteroidi nel trattamento del

TABELLA II.

Viene descritta la Scala Ordinale NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), utilizzata in molti trial clinici per descrivere la severità del quadro clinico e l'approccio terapeutico suggerito per quella severità di quadro clinico.

Score Scala Ordinale NIAID: 1. no ospedalizzazione, no limitazione alle attività quotidiane; 2. no ospedalizzazione, limitate le attività quotidiane; 3. ospedalizzazione, no richiesta di ossigeno, ricovero per infezione; 4. ospedalizzazione non richiedente ossigeno, ma necessità di cure per COVID o altre comorbidità; 5. ospedalizzato richiedente ossigenoterapia; 6. ospedalizzazione richiedente ventilazione non-invasiva (NIV) od ossigeno ad alti flussi; 7. ospedalizzazione richiedente Ventilazione Invasiva o ECMO (ossigenazione extracorporea); 8. morte. PRN: Pro-Re-Nata (quando indicato clinicamente).

Pazienti SARS-CoV-2 infetti	Terapie approvate FDA o FDA-EUA (emergency use authorization) Trial randomizzati
Terapie domiciliari	Acido acetilsalicilico 325 mg (sino a 1 g ogni 6 ore) e/o paracetamolo (sino a 3 g/die) (no steroidi) (scala ordinale 1-2/8) Anticorpi monoclonali (scala 1-2/8)

Messaggi chiave

I casi più severi di COVID-19 sono espressione di una massiva tempesta citochinica, che avverrebbe in risposta alla replicazione virale non controllata dall'immunità innata.

I corticosteroidi rappresentano una terapia a basso costo, globalmente disponibile e facilmente accessibile a tutti.

Per il loro potente effetto antinfiammatorio, i corticosteroidi sono stati utilizzati, da soli o in associazione ad altre terapie, in patologie simili a COVID-19, tra cui SARS, MERS, influenza grave o polmonite acquisita in comunità, con risultati controversi.

Recenti trial clinici hanno dimostrato, nei pazienti affetti da COVID-19 con un'insufficienza respiratoria severa, una più bassa mortalità per tutte le cause a 28 giorni, quando la terapia steroidea sia confrontata con la terapia standard, senza un aumento del rischio di grandi eventi avversi. L'OMS li raccomanda nei pazienti con delle forme severe-critiche.

Non vi sono studi di confronto che facciano optare per un principio attivo rispetto a un altro. Lo steroide più utilizzato è il desametasone, al dosaggio di 6 mg/die per 10 giorni di trattamento. Molti dubbi persistono sulla reale efficacia e sulle modalità d'utilizzo degli steroidi per via inalatoria.

COVID-19 sono state cancellate dai dati provenienti da diversi trial clinici, i quali, dimostrando la loro sicurezza ed efficacia nel regolare le vie di infiammazione-coagulazione-fibroproliferazione^{24,25}, hanno portato a una loro raccomandazione nelle forme di malattia severa o critica. Tuttavia, sono necessari ulteriori dati clinici per definire il loro corretto timing, la dose, la modalità di somministrazione, la durata e la riduzione della dose in base alla risposta clinica e per valutare l'impatto dell'interazione tra

la terapia corticosteroidica e altre terapie COVID-19 (Tab. II).

Bibliografia

- 1 Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020;75:1564-1581.
- 2 Gremese E, Ferraccioli ES, Alivernini S, et al. Basic immunology may lead to translational therapeutic rationale: SARS-CoV-2 and rheumatic diseases. *Europ J Clin Invest* 2020;50:e13342.

- 3 Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;46:1294-1297. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06028-z>
- 4 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- 5 Shuto H, Komiya K, Yamasue M, et al. A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19. *Sci Rep* 2020;10:20935. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78054-2>
- 6 Meduri GU, Carratu P, Freire AX. Evidence of biological efficacy for prolonged glucocorticoid treatment in patients with unresolving ARDS. *Eur Respir J Suppl* 2003;42:57s-64s. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00420903>
- 7 Arabi YM, Chrousos GP, Meduri GU. The ten reasons why corticosteroid therapy reduces mortality in severe COVID-19. *Intensive Care Med* 2020;46:2067-2070.
- 8 Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, et al. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest* 2009;136:1631-1643.
- 9 Annane D, Pastores SM, Arit W, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a multispecialty task force of the society of critical care medicine (SCCM) and the European society of intensive care medicine (ESICM). *Intensive Care Med* 2017;43:1781-1792.
- 10 Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:267-276.
- 11 Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:757-767.
- 12 Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395:473-475.
- 13 Salton F, Confalonieri P, Meduri GU, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa421.
- 14 WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020;324:1330-1341. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>

- 15 Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2021;72:e373-e381. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1177>
- 16 Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1307-1316. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>
- 17 Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1317-1329. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022>
- 18 Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1298-1306. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761>
- 19 RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2021;384:693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- 20 https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1123276/Corticosteroidi_06.10.2020.pdf/075c9302-895c-4d7e-11bc-0e2319082ffc
- 21 World Health Organization (WHO). Corticosteroids for COVID-19. WHO 2020.
- 22 Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Rep Med* 2021. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0)
- 23 Finney LJ, Glanville N, Farne H, et al. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:510-519.
- 24 Meduri GU, Chrousos GP. General adaptation in critical illness: glucocorticoid receptor-alpha master regulator of homeostatic corrections. *Front Endocrinol* 2020;11:161.
- 25 Jalkanen J, Pettila V, Huttunen T, et al. Glucocorticoids inhibit type I IFN beta signaling and the upregulation of CD73 in human lung. *Intensive Care Med* 2020;46:1937-1940.

Long-COVID: cosa fare e cosa proporre

Gianfranco Ferraccioli¹,
Giovanni Lapadula²

¹ Università Cattolica del sacro Cuore di Roma;

² Università di Bari

Come in tante infezioni virali, i postumi dell'infezione da SARS-CoV-2 possono persistere anche per mesi e si manifestano con dei sintomi che possono colpire vari organi e apparati. Un recente lavoro, pubblicato su *Nature Medicine*, riporta i sintomi a carico dell'apparato muscolo-scheletrico, quali stanchezza, debolezza muscolare, dolori articolari, declino della qualità di vita, ma anche dispnea, tosse, persistente necessità di ossigeno, palpitazioni e dolori toracici, manifestazioni tardive trombo-emboliche, nefropatia cronica, e, per rendere tutto più complesso, ansia o depressione, disturbi del ritmo del sonno, cefalea, difetti cognitivi e sindromi traumatiche da stress. Dal punto di vista patogenetico, l'infezione diretta delle cellule dell'organo interessato, l'infiammazione sistemica persistente, la neuroinfiammazione e neurodegenerazione e la microangiopatia trombotica sono considerati i meccanismi più importanti¹. È evidente che in quest'ottica necessitiamo di biomarcatori, che possano dare informazioni sul target eventuale da trattare farmacologicamente e questo è oggetto di intensi

studi. I pazienti affetti da malattie autoimmuni infiammatorie e quelli affetti da artriti infiammatorie dovranno continuare ancora di più le loro terapie con la massima aderenza e compliance. Quali sono le percentuali dei sintomi post-COVID? Nella stessa *Review* è riportato che di 488 pazienti, che avevano avuto bisogno di ospedalizzazione e che venivano interrogati per via telefonica per capirne le condizioni a domicilio, il 32,6% riportava dei sintomi persistenti, il 18,9% sintomi nuovi (con il 22,9% che riportava dispnea, il 15,4% tosse e a-ipo-geusia il 13,1%). In uno studio italiano, su 143 pazienti (età media 56 anni, 37% femmine), a 60 giorni dalla dimissione, l'87,4% riferiva ancora sintomi, tra i quali astenia nel 53,1%, dispnea nel 43,4%, artralgie nel 27,3% e dolori toracici nel 21,7%². Si tratta dunque di una quota significativa ed è evidente che il reumatologo in queste sequele ha un ruolo molto importante.

Suggerimenti

Organizzare delle Reuma-COVID clinics per definire delle strategie terapeutiche adeguate e personalizzate, sulla base delle manifestazioni cliniche specifiche e delle comorbidità, che tengano conto di programmi di riabilitazione e di supporto psicologico laddove necessari.

Bibliografia

- 1 Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021;27:601-615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- 2 Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603-605.

Si ringrazia la *ReumaCovidCommunity* per l'intenso lavoro collaborativo e in particolare i colleghi: Chimenti MS, Triggianese P, Caso F, Bosello S per il contributo al capitolo su FANS e ASA.

La fase post-acuta del COVID-19: una nuova sfida per il medico di medicina generale

Mariagiovanna Amoroso¹, Irene Dell'Orco¹, Pietro Tasegian², Chiara Villani³, Mario Domenico Dell'Orco¹, Gaetano D'Ambrosio¹

¹ SIMG BAT; ² SIMG Perugia; ³ SIMG Taranto

La pandemia continua ma, nello stesso tempo, un numero crescente di soggetti supera la fase acuta di COVID-19 e torna alla vita normale, al lavoro, agli affetti familiari. Non sempre, però, la guarigione clinica e virologica corrisponde al pieno recupero di un benessere fisico e psicologico. Aver sconfitto il virus, per molti pazienti, rappresenta solo l'inizio di un lungo cammino di recupero. I pazienti che hanno richiesto una terapia intensiva spesso hanno bisogno di un sostegno fisico, cognitivo e psicologico dopo il trattamento acuto, ma anche in quelli che hanno avuto forme meno severe della malattia possono residuare dei deficit funzionali che, a causa della capacità del SARS-CoV-2 di colpire altri organi oltre alle vie respiratorie, possono avere manifestazioni molto variegata e richiedere un approccio multi-sistemico.

Sulla base di queste osservazioni si è andata configurando la "sindrome post-COVID", dal profilo tuttora incerto, ma richiedente un ulteriore e non trascurabile impegno assistenziale al quale, evidentemente, il medico di medicina generale non può sottrarsi.

Ci sembra, pertanto, opportuno fare il punto su questa complessa problematica, cercando di riassumere alcune indicazioni pratiche nonostante la carenza di solide evidenze scientifiche.

Definizioni

Non esiste un pieno accordo sulla definizione delle fasi post-acute di COVID-19. Secondo le linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ¹ distinguiamo:

- **COVID-19 acuto:** sintomi e segni che durano fino a 4 settimane;
- **COVID-19 sintomatico persistente:** sintomi e segni che durano da 4 a 12 settimane;
- **sindrome post-COVID-19:** sintomi e segni che compaiono durante o dopo la fase acuta e persistono per più di 12 settimane, non essendo attribuibili ad altre patologie.

Altri autori, per indicare la fase immediatamente post-acuta (dopo le 4 settimane) e quella più tardiva (oltre le 12 settimane), parlano rispettivamente di "COVID-19 post-acuto" e di "COVID-19 cronico" ^{2,3}. In alternativa è entrato nell'uso il termine "Long COVID" ^{1,4}, per indicare i sintomi e i segni che persistono a lungo termine, senza distinguere tra una fase precoce e una tardiva.

Prevalenza

La frequenza con cui si manifestano le sequele di COVID-19 è ancora molto incer-

ta, a causa della eterogeneità e delle limitazioni degli scarsi studi disponibili.

La maggior parte di questi studi è condotta su casistiche limitate di pazienti ospedalizzati ⁵ e riporta una elevata frequenza di sintomi. Uno studio condotto in Cina su 1733 pazienti dimessi da un ospedale di Wuhan, una delle più grandi casistiche disponibili, ha evidenziato che il 76% dei pazienti presentava almeno un sintomo attribuibile a COVID-19 a sei mesi dall'esordio della malattia ⁶.

D'altra parte, l'*UK Covid Symptom Study* ⁷, una *survey* condotta utilizzando una App per smartphone che consente ai pazienti di registrare i propri sintomi, ha registrato solo un 10% di soggetti che dichiara di avere ancora dei disturbi dopo tre settimane.

Si ritiene, comunque, che la probabilità di sviluppare COVID-19 a decorso protratto non sia correlata alla gravità dei sintomi nella fase acuta ¹.

Cause

Le cause del *long COVID* non sono ancora state chiarite. Le ipotesi più accreditate sono: viremia persistente dovuta a una debole o assente risposta anticorpale; recidiva/reinfezione; reazione infiammatoria e/o immunologica; decondizionamento fisico;

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Amoroso A, Dell'Orco I, Tasegian P, et al. La fase post-acuta del COVID-19: una nuova sfida per il medico di medicina generale. Rivista SIMG 2021;28(2):23-27.

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



OPEN ACCESS

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

TABELLA 1.

Ambiti	Sintomi/sindromi
Respiratorio	Respiro corto
Cardiovascolare	Dolore toracico, palpitazioni, senso di costrizione toracica
Neurologico	Cefalea, difficoltà di concentrazione, deficit di memoria, stordimento, insonnia, vertigini, parestesie e alterazioni della sensibilità, delirio (soprattutto negli anziani)
Psicologico/psichiatrico	Ansia e depressione, sindrome da stress post-traumatico, altre forme di disturbo mentale/psicologico
Gastroenterologico	Dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, anoressia e inappetenza (soprattutto negli anziani)
ORL	Tinnito, otalgia, faringodinia, anosmia e ageusia
Metabolico	Soprattutto scompenso glicemico nei diabetici
Vascolare	Fenomeni trombo-embolici
Dermatologico	Eruzioni cutanee quali lesioni vascolari, maculo-papulari, pomfi o geloni delle estremità ("covid toe")
Sintomi generali	Fatica, spossatezza, dolori muscolari diffusi

fattori psichici, quali la sindrome post-traumatica da stress.

Sintomi

I sintomi della sindrome post-COVID possono essere molto vari. I più frequenti sono: **tosse**, **febbre** e **astenia ad andamento intermittente**.

Nella Tabella 1 sono riportati altri sintomi/sindromi che possono manifestarsi in varia combinazione.

È importante notare che i sintomi della fase post-acuta possono essere variabili nel tempo e assumere un andamento fluttuante. Nei bambini e negli anziani i sintomi protratti, come quelli della fase acuta, possono essere diversi da quelli comunemente osservati nell'adulto. In particolare, negli anziani si può osservare un graduale declino cognitivo, un peggioramento delle fragilità, una perdita dell'appetito e del senso della sete.

Appare quindi evidente che la valutazione del paziente post-COVID deve essere di tipo multidimensionale e non deve considerare i sintomi in maniera disgiunta dalle ripercussioni che essi possono avere sulla vita sociale e lavorativa del paziente ².

Inquadramento diagnostico

Praticare un approccio olistico che rifletta la natura multi sistemica della sindrome

post-COVID presuppone che l'inquadramento diagnostico – come sarebbe sempre auspicabile nel setting delle cure primarie – debba essere di tipo socio-sanitario integrato, attento a indagare tutti gli aspetti di vita che incidono sulla salute del paziente, dalla sfera propriamente biomedica a quella psico-cognitiva, sociale, relazionale e lavorativa, con una particolare attenzione ad approfondire quanto la malattia abbia impattato sulle attività quotidiane e sull'autonomia del paziente stesso.

Sulla scorta dei sintomi nuovi o persistenti riferiti a tre o più settimane dall'esordio clinico, il medico di medicina generale dovrà in prima istanza verificare che non si tratti di una condizione acuta potenzialmente fatale (ad es. ischemia cardiaca acuta, pericardite, embolia polmonare, polmonite, ischemia cerebrale acuta), tale da richiedere l'accesso ai servizi di emergenza e, in seconda istanza, escludere che i sintomi siano attribuibili a delle diagnosi alternative, prima di inquadrarli come sindrome post-COVID.

A tale scopo sarà necessario personalizzare il percorso diagnostico.

A seconda dei casi bisognerà prendere in considerazione l'opportunità di una valutazione del paziente non solo telefonica, ma anche in presenza o in tele-visita. Ciò potrebbe rendersi necessario soprattutto nel caso di soggetti fragili (per età, comorbidità o condizioni sociali), pazienti per cui si

renda necessario l'esame obiettivo, pazienti di cui si voglia approfondire la sfera psicologica o neurologica, o comunque ogni volta in cui il quadro clinico risulti poco chiaro sulla base del solo contatto telefonico.

Nella maggior parte dei casi non è necessario alcun approfondimento diagnostico. In casi specifici, sulla base di segni e sintomi e con dei definiti obiettivi diagnostici, può essere utile prescrivere degli **esami ematochimici** per documentare o escludere uno stato infiammatorio acuto o pro-trombotico o per orientarsi su delle diagnosi alternative (Tab. II).

In caso di persistenza dei sintomi respiratori, dopo un'anamnesi accurata che ne appuri la severità e un esame obiettivo, se ritenuto opportuno si potrà valutare l'esecuzione di una **radiografia del torace**. L'invio allo specialista pneumologo dovrebbe essere sempre preso in considerazione, essendo la sola immagine radiologica insufficiente per escludere una patologia polmonare.

Nella valutazione dei sintomi respiratori post-COVID, in particolar modo del respiro corto, un ruolo sempre rilevante è svolto dal pulsossimetro, che permette di misurare la **saturazione emoglobinica**, oltre alla **frequenza cardiaca**. Un valore di saturazione superiore o uguale a 96% a riposo e in assenza di desaturazione, dopo l'esecuzione di un test di tolleranza allo sforzo ade-

TABELLA II.

Emocromo con conta leucocitaria	Troponina
Funzionalità renale ed epatica	BNP
Funzionalità tiroidea	D-dimero
PCR	Ferritina
CK	Profilo coagulativo (PT, PTT, fibrinogeno)
Elettroliti	

guato alle possibilità fisiche del paziente, è comunque rassicurante (Box 1).

Un **elettrocardiogramma** e una eventuale visita cardiologica potrebbero essere opportuni in caso di dolore toracico, sintomo frequente nel post-COVID. Una accurata anamnesi, che indaghi soprattutto fattori di rischio e comorbilità, oltre all'esame obiettivo, restano ovviamente indispensabili per escludere altre cause muscolo-scheletriche o non specifiche di dolore toracico, analogamente all'approccio adottato con qualsiasi altro paziente con una tale sintomatologia.

Nei pazienti con sintomi posturali (ad es. palpitazioni o capogiri nell'assumere la posizione eretta) è opportuno valutare la **frequenza cardiaca** e la **pressione arteriosa** in clinostatismo e dopo 3 minuti di ortostatismo (10 minuti se si sospetta una tachicardia posturale).

In ogni caso è necessario riferire il paziente ai servizi di emergenza in presenza dei seguenti **sintomi di allarme**, potenzialmente causati da un nuovo evento o da una complicanza acuta¹:

- ipossemia severa o desaturazione durante lo sforzo;
- segni di compromissione polmonare severa;
- dolore toracico acuto;
- sindrome infiammatoria multisistemica (nel bambino).

Valutazione funzionale

Numerosi studi hanno documentato le conseguenze negative di COVID-19 sulla salute psichica dei soggetti colpiti, con manifestazioni di ansia e depressione: l'analisi di un importante database statu-

nitense (TriNetX Analytics Network, 62354 soggetti colpiti da COVID-19) ha mostrato che l'incidenza di qualsiasi diagnosi psichiatrica nei 14-90 giorni dopo la diagnosi di COVID-19 era del 18,1% e del 5,8% nelle prime diagnosi; l'incidenza di una prima diagnosi di demenza è risultata dell'1,6% nei pazienti > 65 anni⁸.

Alla luce del sempre maggior numero di pazienti con una pregressa infezione da COVID-19 che necessitano di un follow up, uno strumento facile e riproducibile nel setting della Medicina Generale per identificare tutti quei pazienti che soffrono di un lento o incompleto ritorno alla normalità potrebbe essere di aiuto. Uno strumento ottimale per questo intento potrebbe essere una scala ordinaria di valutazione di tutto il range di limitazione funzionale post-COVID, data l'eterogeneità degli *outcomes*, stratificando i pazienti in categorie funzionali che possano indirizzare l'iter degli accertamenti da effettuare nel follow up e fornire un quadro degli esiti dell'infezione. L'idea di usare una scala per COVID-19 non è nuova, dato che già l'OMS il 18 febbraio 2020 propose la *Ordinal Scale for Clinical Improvement*, le categorie della quale erano però princi-

BOX 1.

Test di tolleranza allo sforzo.

Il saturimetro, il cui utilizzo nel monitoraggio dei pazienti in fase acuta di COVID-19 è raccomandato dalle linee guida, resta uno strumento importante anche nella eventuale fase post-acuta, per rassicurare il paziente con sintomi respiratori persistenti o, al contrario, per riconoscere le conseguenze di una importante complicanza respiratoria.

Un test di desaturazione da sforzo dovrebbe essere eseguito nei pazienti con saturimetria basale $\geq 96\%$, che presentano sintomi quali stordimento o dispnea eccessiva durante l'attività fisica. Una caduta del 3% o più nella saturazione dopo uno sforzo è da considerarsi non normale e richiede perciò ulteriori valutazioni.

Sono state proposte diverse metodologie per eseguire lo sforzo, nessuna delle quali è stata ancora validata per COVID-19¹². Le più utilizzate sono:

- cammino per 6 minuti: il paziente è invitato a camminare per sei minuti il più velocemente possibile su una superficie piana, rallentando o fermandosi se lo ritiene necessario; ogni minuto sono registrate la frequenza cardiaca, la saturazione emoglobinica e la distanza percorsa;
- sit-to-stand: il paziente è invitato a sedersi e a rialzarsi il più velocemente possibile da una sedia senza braccioli appoggiata al muro per un minuto¹³;
- 40 passi: il paziente è invitato a percorrere un cammino di 40 passi in piano.

Il primo è il metodo più validato nelle patologie cardiache e respiratorie, ma richiederebbe la disponibilità di un percorso di almeno 30 metri. Inoltre, rappresenta un esercizio piuttosto impegnativo, che potrebbe causare disturbi difficili da controllare al di fuori di un ambiente clinico e in particolare a domicilio, in assenza di monitoraggio da parte del personale sanitario.

Il secondo è considerato più sicuro ed è stato validato nel confronto con il test dei sei minuti.

Il test dei 40 passi è invece il meno impegnativo, ma non ha nessuna validazione clinica¹⁰.

Nel fare eseguire un test da sforzo a un paziente con una patologia acuta o post-acuta bisogna considerare i possibili rischi. Il paziente dovrebbe essere istruito a cessare subito l'attività se si presentano sintomi quali dispnea severa, dolore toracico o capogiri. I test che prevedono l'uso di scalini dovrebbero essere evitati. Il test da sforzo non dovrebbe essere proposto ai soggetti con una saturazione a riposo inferiore al 96% in assenza di supervisione sanitaria.

Infine, bisogna considerare che questi test sono specifici, ma anche poco sensibili. Pertanto, il riscontro di una desaturazione da sforzo rappresenta sicuramente un segnale di allarme, mentre l'assenza di desaturazione non necessariamente è un dato rassicurante.

palmente basate sul tipo di trattamento, in quanto era utilizzata come end-point primario nei trial di fase acuta e, pertanto, focalizzata nel setting ospedaliero⁹. Alcuni autori, sulla base di precedenti esperienze, hanno proposto la *Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) scale*, una scala applicabile dopo la dimissione ospedaliera, a 4 e 8 settimane per monitorare gli esiti del ricovero e le sequele a breve termine e a 6 mesi per valutare le sequele funzionali. Tale scala, seppur poco conosciuta e oggi ancora non validata, potrebbe fornire un aiuto ulteriore e più sistematico come indicatore addizionale di outcome, per valutare le conseguenze di COVID-19 sullo stato funzionale di ogni singolo paziente¹⁰.

Pianificazione delle cure

Le linee guida NICE¹ consigliano di informare tutti i pazienti COVID sulla possibilità che la malattia abbia un decorso protratto e di fornire una serie di informazioni utili per autogestirsi. Puntano inoltre l'accento sulla necessità di coinvolgere pienamente il paziente, in modo che diventi protagonista attivo del suo percorso di cura.

In particolare, è necessario rendere il paziente consapevole che:

- i tempi di recupero possono essere molto differenti da paziente a paziente, ma nella maggior parte dei casi i sintomi si risolvono entro sei settimane;
- la probabilità di un decorso protratto non dipende necessariamente dalla severità della malattia in fase acuta o dall'essere o meno stati ricoverati in ospedale;
- i sintomi possono modificarsi in modo imprevedibile e avere un andamento oscillante o possono comparire nuovi sintomi.

È bene informare i pazienti che non ci sono dati che dimostrino un beneficio derivante dall'utilizzo routinario di supplementi vitaminici.

È inoltre raccomandato incoraggiare dei corretti stili di vita: l'astensione dal fumo e dall'alcol, l'uso limitato di caffeina, un riposo notturno adeguato, una graduale ripresa dell'attività fisica.

Trattamento

L'attuale assenza di studi a lungo termine e di solide evidenze condiziona un atteggiamento empirico prevalentemente sintomatico.

Si raccomanda di considerare l'utilizzo di **antibiotici** solo nell'ipotesi di infezioni acute di cui si sospetti l'origine batterica.

Sembra che la tosse persistente e la dispnea possano essere controllate con dei semplici **esercizi respiratori** (Box 2).

Nei casi in cui vi siano esiti polmonari significativi è necessario ricorrere a delle **strutture riabilitative**; nella maggioranza dei casi è sufficiente un **graduale ricondizionamento fisico**, che può essere gestito dal MMG, il quale, utilizzando le scale di valutazione funzionale, potrà selezionare i pazienti da inviare allo specialista per l'avvio di sedute di fisioterapia, utili a ottenere un pieno recupero funzionale, motorio e psicologico¹¹.

Nei pazienti che sviluppano fatica cronica, nei quali il ruolo dell'esercizio fisico è più controverso, l'attività fisica deve essere proposta gradualmente e sospesa non appena il paziente accusi febbre, dispnea, fatica severa e dolori muscolari.

I sintomi riguardanti la sfera psichica, come l'insonnia, l'ansia e lo stress, seppur frequenti, spesso non richiedono un trattamento specifico. Una minoranza di pazienti, che sviluppa un disturbo post-traumatico da stress, richiede invece di essere indirizzata ai **servizi di salute mentale**.

Ricordiamo che il COVID-19 ha un grande impatto psicologico e sulla qualità della vita. Si pensi alla condizione di isolamento sociale e familiare che spesso determina; alla gestione a distanza che i medici devono operare al fine di minimizzare i contatti e che spesso non è compresa o ben accolta dagli assistiti; all'ansia di poter essere ospedalizzati e di conseguenza privati del supporto dei propri familiari; alla paura delle complicanze (il terrore di non riuscire a respirare); all'impatto sulle attività lavorative o scolastiche; allo stigma sociale percepito nel momento in cui la visita dell'equipe territoriale presso il domicilio desta lo sconcerto del circondario; all'eccesso di informazioni incontrollate (infodemia),

che spesso porta a mettere in discussione l'autorevolezza di ricercatori ed esperti, alimentando un atteggiamento di diffidenza nei confronti dei professionisti a cui si affida la propria salute.

L'esperienza di altri paesi dimostra come le misure e le iniziative di solidarietà sociale, di mutuo sostegno e di partecipazione collet-

BOX 2.

Esercizi respiratori.

La tosse secca e la sensazione di difficoltà respiratoria frequentemente caratterizzano la fase post-acuta del COVID.

Dopo aver escluso che possano essere determinate da una super-infezione batterica o da altre complicanze polmonari, può essere utile consigliare al paziente di compiere ripetutamente degli esercizi respiratori. Dopo una patologia acuta, infatti, il de-condizionamento fisico si può accompagnare a una alterazione della dinamica respiratoria, caratterizzata da una riduzione dei movimenti diaframmatici, che normalmente compiono l'80% del lavoro respiratorio, e da un maggiore utilizzo dei muscoli del collo e delle spalle. Ne consegue una minore efficienza del lavoro respiratorio e una sensazione di mancanza di respiro.

In questi casi si può consigliare al paziente una tecnica di controllo del respiro, che consiste nel sedersi comodamente e respirare lentamente, inspirando dal naso ed espirando dalla bocca, rilassando il torace e le spalle. L'espirazione dovrebbe durare il doppio della inspirazione e avvenire con le labbra socchiuse, come per spegnere una candela. Per ottenere questo risultato si può utilizzare il "metodo del rettangolo": si chiede al paziente di fissare un oggetto rettangolare (come un quadro, una finestra o lo schermo del televisore) e di spostare lo sguardo lungo i lati del rettangolo, inspirando nel lato corto ed espirando nel lato lungo (Fig. 1).

Questo esercizio, della durata di 5-10 minuti o più, dovrebbe essere ripetuto più volte durante la giornata.

Cruciale anche il management della tosse secca: spiegare l'importanza dell'idratazione, consigliare di sorseggiare bevande calde con miele e limone, fare suffumigi e, se si ha l'impellenza di tossire ma non si hanno bevande a disposizione, deglutire ripetutamente. In caso invece di tosse grassa, oltre all'idratazione, spiegare al paziente come effettuare il drenaggio posturale (Fig. 2) per facilitare la mobilitazione del muco e la successiva espettorazione¹⁴.

FIGURA 1.
Il "metodo del rettangolo".

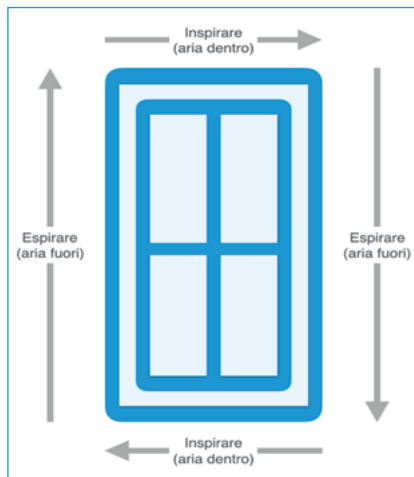
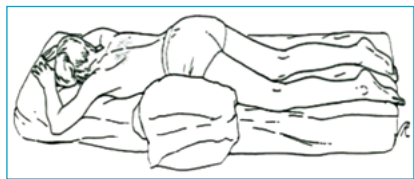


FIGURA 2.
Posizione per il drenaggio posturale.



tiva della comunità possano avere un ruolo decisivo e debbano essere promosse per contribuire alla ricostituzione del benessere psichico di questi pazienti^{1,2}.

Conclusioni

Sebbene le evidenze scientifiche sino ad ora disponibili circa la fase post-acuta siano scarse, appare chiaro che i pazienti con COVID-19 richiedono un follow-up prolungato, indipendentemente dalla severità della malattia in fase iniziale. Ciò determina inevitabilmente un ulteriore carico assistenziale, che grava prevalentemente sulla medicina del territorio.

Intercettare i sintomi e i bisogni dei pazienti guariti da COVID-19 presuppone l'adozione di un approccio multidimensionale, che consenta un corretto inquadramento del disagio, del contesto e delle ripercussioni che l'incertezza e la prostrazione legata a uno stato di salute persistentemente alterato hanno sulla qualità della vita dei pazienti. La risoluzione dei problemi deve partire dall'individuazione dei bisogni: più complessi sono i bisogni di cura più complesse dovranno essere le risposte e maggiore l'integrazione interprofessionale.

Infine, la carenza di conoscenze relative alla epidemiologia e alla gestione del post-COVID, al di là delle selezionate e limitate casistiche ospedaliere, apre un vasto e interessante campo di ricerca nell'ambito delle cure primarie.

Bibliografia

- 1 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
- 2 Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020;370:m3026. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3026>
- 3 National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection. NIH 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
- 4 Perego E, Callard F, Stras L, et al. Why we need to keep using the patient made term "Long Covid". *The BMJ* 2020. <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/10/01/why-we-need-to-keep-using-the-patient-made-term-long-covid/>
- 5 Cennimo DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Medscape* 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-overview>
- 6 Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*

2021;397:220-232. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32656-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32656-8/fulltext)

- 7 COVID Symptom Study. How long does COVID-19 last? Kings College London 2020. https://covid19.joinzoe.com/post/covid-long-term?fbclid=IwAR1Rxlcm-mdL-EFjh_al-
- 8 Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 2021;8:130-140. [http://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](http://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)
- 9 World Health Organization (WHO). WHO R&D Blueprint. Novel Coronavirus. COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis. Geneva, Switzerland: WHO 2020. https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf
- 10 Klok FA, Boon GJAM, Barco S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J* 2020;56:2001494. <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>
- 11 Fichera F, Paolini I, Fichera F, et al. La riabilitazione fisica nel paziente post COVID. *Rivista SIMG* 2020;27(3):25-28. https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2020/03_2020/7.pdf
- 12 The Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM). What is the efficacy and safety of rapid exercise tests for exertional desaturation in covid-19? *CEBM* 2020. <https://www.cebm.net/covid-19/what-is-the-efficacy-and-safety-of-rapid-exercise-tests-for-exertional-desaturation-in-covid-19/>
- 13 Briand J, Behal H, Chenivresse C, et al. The 1-minute sit-to-stand test to detect exercise-induced oxygen desaturation in patients with interstitial lung disease. *Ther Adv Respir Dis* 2018;12:1753466618793028. <https://doi.org/10.1177/1753466618793028>
- 14 Homerton University Hospital NHS Foundation Trust. Post COVID-19 Patient information pack. Helping you to recover and manage your symptoms following COVID-19. <https://www.homerton.nhs.uk/download/doc/doc-m93jjm4n6743.pdf>

Information technology: un'esigenza in tempi di distanziamento sociale, una prospettiva in campo diagnostico e terapeutico?

Renato De Vecchis¹, Carmelina Ariano²

¹ Reparto di Cardiologia, Ambulatorio Medico Polispecialistico "Ospedale S. Gennaro dei Poveri", Napoli;

² Medicina Generale, ASL Napoli 2 Nord, Melito di Napoli

La diagnosi e la prescrizione di terapie da remoto sono state in passato contrastate dagli organismi normativi della comunità medica e sanzionate dalla magistratura. Oggi invece, con i progressi della telemedicina e con l'applicazione delle norme sul distanziamento sociale imposte dalla pandemia da SARS-CoV-2, la gestione da remoto del paziente è avallata, incoraggiata e finanche suggerita. In realtà, i fautori della telemedicina erano visti fino a poco tempo fa come eccessivamente futuristici dai clinici tradizionali. Il "contatto medico-paziente" classico e la visita in presenza, ricchi di umanità e di empatia e rivendicati da alcuni clinici come il fiore all'occhiello della professione medica, sono però andati in crisi con l'avvento della pratica del distanziamento sociale, raccomandata dalle stesse autorità politico-sanitarie per scongiurare il rischio e la diffusione del contagio. Così una sorta di rivoluzione di comportamenti diagnostico-operativi si è profilata all'orizzonte, nell'attesa, tuttora incerta, di essere ratificata dalle associazioni scientifiche.

Consideriamo ora brevemente le 4 classiche modalità dell'esame clinico obiettivo:

l'ispezione, la palpazione, la percussione e l'auscultazione. Sembra che l'ispezione sia stata relativamente poco inficiata dall'avvento della telemedicina, purché sia adeguata la risoluzione dei mezzi comunicativi (foto, video, tele o video-chiamate e televideo riunioni mediante WhatsApp, Skype, Zoom, ecc.). Passando invece alla palpazione, alla percussione e all'auscultazione, i limiti della telemedicina affiorano: è impossibile, ad esempio, con l'ausilio del telefono o delle piattaforme, riprodurre il reperto di un fremito vocale-tattile, la cui ricerca con la mano posata sul dorso del paziente viene affidata dalla semeiotica classica all'ausilio della fatidica frase "dica trentatré". La percussione, pratica indicata per identificare i limiti di un versamento pleurico o per delimitare l'ottusità di una raccolta ascitica oppure per slatentizzare l'iperfonesi di un enfisema polmonare, è un altro elemento del processo conoscitivo semeiotico classico che rimane precluso. Infine, la auscultazione: il rinforzo del secondo tono sul focolaio polmonare (ipertensione polmonare, difetto settale interatriale, ecc.), il rullio diastolico con rinforzo presistolico

alla punta (stenosi mitralica), il murmure vescicolare fisiologico (polmone normale), o il semplice quarto tono (cardiopatologia ipertensiva, ipertrofia ventricolare sinistra, ecc.) sono elementi del processo conoscitivo che rimangono fuori della portata della telemedicina. Per fortuna esiste anche la anamnesi, cioè la raccolta scrupolosa e ponderata delle affermazioni del paziente riguardo ai suoi disturbi. Dalla anamnesi, infatti, è possibile spesso pervenire – almeno nella metà dei casi – al corretto "sospetto diagnostico", che potrà poi essere convertito in una diagnosi vera e propria con l'ausilio delle tecnologie – ematochimiche, istologiche, di *imaging*, ecc. Siamo consapevoli del fatto che il giudizio sulle procedure mediche è in perenne divenire e che quello che un tempo era considerato lacunoso o velleitario o addirittura surreale può risultare oggi appropriato e utile per gestire i problemi dei malati in tempi di emergenza pandemica. Il termine "telemedicina" richiama "telefono", anche se il concetto di telefono applicato alla pratica medica non ha mai trovato consenzienti e indulgenti gli organismi normativi al vertice della comunità medica. In

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: De Vecchis R, Ariano C. Information technology: un'esigenza in tempi di distanziamento sociale, una prospettiva in campo diagnostico e terapeutico? Rivista SIMG 2021;28(2):28-29.

© 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>

passato, inoltre, ci sono stati innumerevoli pronunciamenti della magistratura contro l'uso del telefono per formulare diagnosi a distanza, in danno di medici imputati di avere fatto diagnosi e prescrizioni terapeutiche al telefono per pazienti che non avevano visitato in presenza. Questo è particolarmente vero per i medici di continuità assistenziale, spesso inclini a fornire ai pazienti un responso diagnostico o un consiglio terapeutico a distanza.

Tuttavia, la telemedicina ha velocizzato anche molte pratiche di soccorso: il cardiotelefono nelle ambulanze, ad esempio, è utile per distinguere gli infarti estesi da quelli minimi generalmente subendocardici, con lo strumento applicato al capezzale del paziente o in ambulanza anche dal personale non medico, e la diagnosi di sede e di gravità dell'infarto acuto affidata alla interpretazione dell'ECG non in presenza, ma a distanza, da parte di un cardiologo esperto.

Così solo gli infarti estesi e minacciosi sono smistati in prima battuta verso i centri hub per essere trattati invasivamente, mentre quelli meno gravi e sottoendocardici non complicati sono trattati almeno inizialmente con sola terapia medica. Sempre in campo cardiologico, i pazienti portatori di impianto di pacemaker o cardioverter-defibrillatore possono essere controllati con la telecardiologia in luogo dei controlli ambulatoriali periodici, rappresentando un esempio di telemedicina in vigore oramai da svariati lustri. Infine, veniamo ai giorni nostri: la telemedicina presentata come il nuovo paradigma, la strada che ci consentirà di gestire il paziente in follow-up, semplicemente interrogandolo e analizzando le foto e i video ricevuti dal web inerenti gli esami di laboratorio, le ecografie fatte al letto del paziente, i referti dei fisiatri e le descrizioni rilasciate dagli infermieri. Di certo questa medicina richiede l'*empowerment* del

paziente, che deve imparare ad accedere a piattaforme dedicate per le videoconferenze o, per lo meno, deve familiarizzarsi con WhatsApp; una medicina non più affidata a un contatto clinico-paziente diretto e basata sui kits per il dosaggio di analiti e la misura di parametri vitali in *point of care*, che qualcuno preconizza destinata a permanere oltre l'emergenza pandemica, segnando a suo modo la fine di un'epoca. Dall'epoca degli ambulatori stracolmi, dunque, a una medicina tele-mediata da remoto, più costo-efficace, più sobria e sicuramente più comoda per il paziente: un passaggio epocale che si prepara realmente o è solo una moda del momento? Invero anche gli astronauti sono monitorati a distanza dai medici della NASA nel corso delle missioni spaziali: che non ci si avvii anche noi a una dimensione sempre più "remota", tele-guidata e cibernetica dell'approccio tra medico e paziente?

Arterite temporale o polimialgia?

Silvia Dubini, Massimo Monti, Andrea Montonati

SIMG Varese

Introduzione

La polimialgia reumatica è una patologia infiammatoria caratterizzata da rigidità mattutina e dolori articolari a livello del collo e dei cingoli. I sintomi aspecifici sono astenia, febbricola, calo ponderale e del tono dell'umore, tosse stizzosa^{1,5}. Fino al 20% circa dei casi può essere secondario a una patologia oncologica, tuttavia una durata superiore ai 6 mesi senza un riscontro di malattia associata depone per un'origine reumatica⁹. Può essere associata all'arterite temporale (o a cellule giganti o di Horton). Le due patologie, fenotipicamente diverse, hanno una patogenesi comune: ogni sintomo di coinvolgimento dell'arteria temporale e delle sue branche (cefalea di nuovo riscontro, calo del visus transitorio e monolaterale, claudicatio della mandibola) va indagato e trattato con tempestività, in quanto può condurre a cecità e *ad exitus*^{1,2,5,8}. L'ecografia delle arterie temporali si sta rivelando uno strumento diagnostico sensibile, accessibile e non invasivo: un *imaging* patognomonico, unito alla clinica e alla risposta terapeutica, è in grado di dirimere i dubbi diagnostici e di candidare rapidamente il paziente alla biopsia (Gold Standard), che va eseguita entro due settimane dall'avvio della terapia steroidea per evitare falsi negativi⁷. L'ecografo portatile può, nelle mani del medico di medicina generale (MMG) con interesse particolare, essere uno strumento chiave anche al

domicilio del paziente⁴. La presenza del tipico "HALO" sign, ovvero di un alone circolare ipoecogeno perivasale, connesso alla fase acuta della malattia, e l'assenza del segnale doppler sono reperti correlabili all'arterite di Horton. L'edema di parete scompare con la terapia ed è un indicatore prognostico^{3,6}.

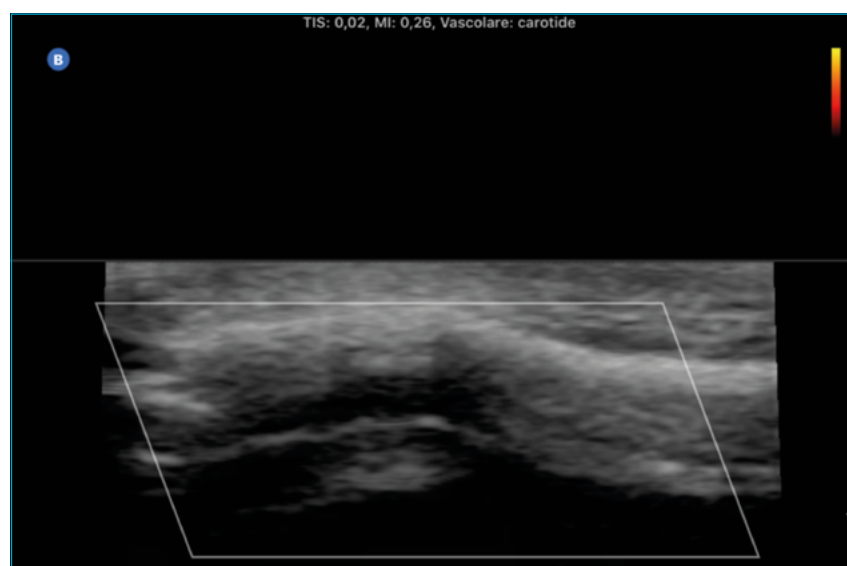
Presentazione del caso

P.C. è una donna di 90 anni, valutata a domicilio in data 17/10/2020 per la com-

parsa da circa 72 h di cefalea temporale destra, vertigine, calo del visus transitorio, non claudicatio mandibolare. Nell'anamnesi patologica remota viene riportato un carcinoma della mammella trattato con chirurgia, radioterapia e terapia ormonale nel 2002, un carcinoma del colon metastatico trattato con chirurgia sulla neoplasia primitiva nel 2018, e ipertensione arteriosa; la paziente presenta un recente decadimento delle condizioni generali. All'esame obiettivo la paziente è collaborativa e i parametri sono i seguenti: PA 120/70, FC 80 R, Sat. 97% AA.

FIGURA 1.

Arteria temporale dx, ecografia B-mode (da Archivio Butterfly IQ Dott.ssa Silvia Dubini).



Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Dubini S, Monti M, Montonati A. Arterite temporale o polimialgia?. Rivista SIMG 2021;28(2):30-32.

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

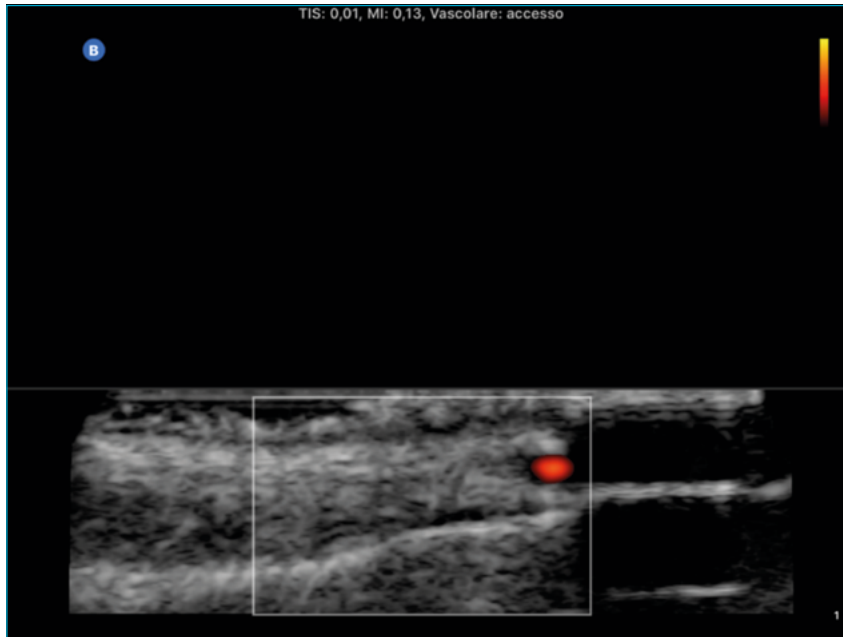


OPEN ACCESS

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

FIGURA 2.

Arteria temporale dx, eco-color-doppler (da Archivio Butterfly IQ Dott.ssa Silvia Dubini).



Non presenta piresia; al torace MV diffuso su tutto l'ambito senza rumori aggiunti e i toni cardiaci sono validi e ritmici; l'addome risulta trattabile con peristalsi valida, segno di Murphy dubbio, ma i segni di Blumberg e Giordano sono negativi; non vengono rilevati edemi declivi. L'esame obiettivo neurologico è negativo e non si rileva nistagmo. Ha assunto betaistina 24 mg 2 cp al dì con uno scarso beneficio. La terapia domiciliare in corso è composta da buprenorfina 5 mcg/h, 1 sistema transdermico ogni 72 h, che assume per l'addominalgia cronica in secondarismi di carcinoma del colon, enalapril maleato/lercanidipina cloridrato 20 + 10 mg, ½ compressa al dì. Viene eseguita una ecoscopia delle arterie temporali con un riscontro dell'arteria temporale destra di aspetto tortuoso, con dubbio halo sign e segnale doppler presente (Figg. 1, 2). Si richiedono degli esami ematici, che vengono eseguiti in data 19/10/2020 (Tab. I) e si imposta una terapia con prednisone 25 mg al dì con beneficio in pochi giorni. A novembre 2020 viene effettuata una valutazione reumatologica, che conferma il sospetto di una polimialgia secondaria a neoplasia del colon. La paziente continua ad assumere prednisone con beneficio fino a gennaio

2020, quando va incontro a una cachessia neoplastica con persistenza di indici di flo-gosi elevati e iponatriemia paraneoplastica (Tab. II); attualmente la paziente è seguita con delle cure palliative domiciliari.

TABELLA I.

Esami ematochimici 19/10/2020.

Emoglobina (Hb)	11,2 g/dl
Volume corpuscolare medio (MCV)	87 fl
Velocità di eritrosedimentazione (VES)	82 mm/h
Proteina C reattiva (PCR)	180 mg/L (valore di riferimento < 5)
Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA)	Negativi

TABELLA II.

Esami ematochimici 07/01/2021.

Emoglobina (Hb)	11,1 g/dl
Volume corpuscolare medio (MCV)	87 fl
Velocità di eritrosedimentazione (VES)	63 mm/h
Proteina C reattiva (PCR)	116 mg/L (valore di riferimento < 5)
Sodio (Na)	124 mmol/L

Discussione del caso

La diagnosi differenziale tra la polimialgia e l'arterite temporale è una sfida ardua, soprattutto nel contesto territoriale. Le caratteristiche di gravità del coinvolgimento delle branche temporali richiedono una tempestiva diagnosi e una precoce impostazione terapeutica, "virtù" ormai rare sia nel contesto intra che extra-ospedaliero. La presentazione aspecifica o con una sintomatologia "mista" tra le due forme, con il coinvolgimento vasculitico di distretti non patognomonici, rendono ancora più difficile porre il sospetto, con il rischio di brancolare nel buio per diversi mesi nei casi subacuti. Se per la polimialgia primitiva la diagnosi *ex adjuvantibus* con terapia steroidea resta un solido pilastro, non permette comunque di inquadrare completamente la malattia^{1,5,8}. Va inoltre sottolineato che, per le forme secondarie, le linee guida invitano a sottoporre il paziente a delle indagini di primo livello, come ecografia dell'addome e Rx del torace, evitando il dosaggio di marker sensibili e poco specifici, eccezion fatta per il PSA. L'ecografia clinica si sta rivelando uno strumento fondamentale per il MMG, basti pensare al suo ruolo nella patologia polmonare, nello scompenso cardiaco e nelle

patologie addominali o dei vasi periferici⁴: la sua affermazione come “stetoscopio del XXI secolo” è già in corso e anche una patologia di interesse specialistico come l’arterite temporale può beneficiarne.

Bibliografia

- Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, et al. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:269-276.
- Jia L, Couce M, Barnholtz-Sloan JS, Cohen ML. Is all inflammation within temporal artery biopsies temporal arteritis? *Hum Pathol* 2016;57:17-21.
- Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, et al. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997;337:1336-1342.
- Fichera F, d’Ambrosio G, Lagolio E, et al. La valutazione ecografica in Medicina Generale: ruolo e significato della *Point Of Care Ultrasonography* (POCUS). *Rivista SIMG* 2020;27(1):21-26.
- Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. *Current Medical Diagnosis & Treatment. LANGE* (McGraw-Hill Education) 2015.
- Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia (SIUMB). Syllabus. Corso teorico di formazione in ultrasonologia.
- Narváez J, Bernad B, Roig-Vilaseca D, et al. Influence of previous corticosteroid therapy on temporal artery biopsy yield in giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007;37:13-19.
- Kermani TA, Warrington KJ. Polymyalgia rheumatica. *Lancet* 2013;381:63-72.
- Haga HJ, Eide GE, Brun J, et al. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol* 1993;20:1335-1339.

Polimialgia reumatica e arterite a cellule giganti Il punto di vista dello specialista

Francesco Paolo Cantatore, Cinzia Rotondo

UOC Reumatologia Universitaria, Policlinico Riuniti Foggia, Università degli Studi di Foggia

La polimialgia reumatica e l’arterite a cellule giganti sono patologie infiammatorie che nel 40% dei casi possono decorrere contemporaneamente e colpiscono soggetti di età superiore ai 50 anni.

La loro diagnosi è molto complessa, per l’assenza di test di laboratorio specifici e per la numerosità di patologie con cui entrano in diagnosi differenziale, come artrite reumatoide a esordio senile (anticorpi anti-citrullina (anti-CCP) positivi, fattore reumatoide positivo, artrite a carattere erosivo, condrocalcinosi (presenza di depositi di pirofosfato di calcio), spondiloartriti indifferenziate (dattiliti, entesiti, uveiti, associa-

zione con malattie infiammatorie croniche intestinali), artrosi (dolore meccanico), miopati o miopatie da statine (aumento degli enzimi muscolari), tendinopatia della cuffia dei rotatori, capsulite adesiva, fibromialgia, ipotiroidismo, insufficienza surrenalica, infezioni croniche (endocarditi batteriche), morbo di Parkinson e vasculiti (arterite di Takayasu, vasculiti cerebrali).

Per facilitare la diagnosi sono stati definiti criteri diagnostici sia per l’arterite a cellule giganti (età > 49 anni, comparsa di mal di testa/cefalea, alterazioni dell’arteria temporale, come rigidità e ridotta pulsatilità, VES > 50 mm/ora, evidenza alla biopsia

dell’arteria temporale di una condizione di infiammazione cronica da vasculite - criteri ACR 1990), che per la polimialgia reumatica (rigidità mattutina maggiore di 45 minuti, dolore o limitazione nel movimento del cingolo pelvico, fattore reumatoide e/o anticorpi anti-citrullina negativi, assenza di dolore articolare, riscontro all’ecografia di: borsite sub-acromion-deltaoidea e/o tenosinovite del bicipite e/o sinovite gleno-omeroale + almeno un’anca con sinovite e/o borsite trocanterica; entrambe le spalle con borsite sub-acromiondeltaoidea, tenosinovite del bicipite o sinovite gleno-omeroale - criteri ACR/EULAR 2012).

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Cantatore FP, Rotondo C. Polimialgia reumatica e arterite a cellule giganti. Il punto di vista dello specialista. *Rivista SIMG* 2021;28(2):32-33.

© 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>

Una scarsa risposta (in termini di miglioramento del dolore e di riduzione degli indici di flogosi) alla terapia con steroide a basse dosi, l'assenza di borsiti all'ecografia dei cingoli scapolare e pelvico e la presenza di forme "atipiche" nella polimialgia reumatica devono far sospettare la presenza di arterite a cellule giganti o di neoplasie associate, per cui è necessario eseguire uno screening oncologico, con attenta anamnesi ed accurato esame obiettivo internistico.

Si deve tener conto che la malattia neoplastica può comparire fino a 2-5 anni dopo l'insorgenza non solo della polimialgia reumatica (69%-75% dei casi), ma anche dell'arterite a cellule giganti (6,5%-16% dei casi), per cui lo screening oncologico va ripetuto nel tempo.

Va considerato, inoltre, che molte neoplasie, quali le leucemie, le sindromi mielodisplastiche e, più raramente, i tumori solidi a carico dei polmoni, del tratto genitourinario e dell'apparato gastro-intestinale, possono complicarsi nel loro decorso con l'insorgenza di vasculiti.

Tra le metodiche strumentali con maggiore risoluzione spaziale nella polimialgia reumatica si distinguono l'ecografia muscolo-tendinea e la RMN muscolo-scheletrica: entrambe, infatti, possono evidenziare borsiti a carico delle spalle, tenosinovite del capo lungo del bicipite, borsite trocanterica e borsite interspi-

nosa a carico del rachide cervicale e lombare. Sebbene si osservi alla 18F-FDG PET un aumentato up-take a carico delle spalle, delle anche e dei processi spinosi, non vi è una stretta indicazione ad eseguire il suddetto esame in assenza di sintomatologia attribuibile all'arterite a cellule giganti.

L'esame diagnostico gold standard per l'arterite a cellule giganti è tutt'ora la biopsia dell'arteria temporale, sebbene l'accessibilità a tale metodica, la necessità di equipe multidisciplinari coordinate (MMG, reumatologo, chirurgo, anatomo-patologo), l'invasività dell'esame e la limitata area del vaso che può essere esaminata potrebbero rendere l'iter diagnostico molto lungo e indaginoso.

L'ecografia delle arterie temporali è stata di recente consigliata come prima metodica nel sospetto di arterite a cellule giganti nelle raccomandazioni EULAR 2018, per la sicurezza di tale metodica, oltre che per la facile accessibilità, la non invasività, la ripetibilità e la possibilità di osservare la gran parte del decorso delle arterie temporali. La caratteristica ecografica con maggiore sensibilità (68-75%) e specificità (83-91%) per la diagnosi di arterite a cellule giganti è la presenza di un ispessimento ipoecogeno concentrico, detto halo sign. La specificità dell'halo sign aumenta al 100% in caso di riscontro bilaterale. Di contro, l'ecografia presenta: bassa

concordanza inter-operatore, l'immagine in bianco e nero, che rende difficile la diagnosi differenziale con l'aterosclerosi e l'impossibilità di poter indagare tutti i distretti arteriosi eventualmente coinvolti, con conseguente deficit nella stadiazione della vasculite.

L'angio-RMN o RMN (con evidenza di edema della parete, enhancement di parete, o ispessimento circonferenziale della parete con stenosi od occlusioni) e la 18F-FDG PET (con caratteristico uptake del FDG nella parete arteriosa) possono aiutare a comprendere l'estensione della patologia vasculitica, in modo da modulare la terapia.

Nel ribadire l'importanza della biopsia delle arterie temporali per la conferma diagnostica dell'arterite a cellule giganti, va comunque sottolineato che l'ecografia (sebbene debba essere ancora del tutto validata) unitamente ad un attento esame obiettivo, ad un'accurata anamnesi, alla valutazione degli indici di flogosi e al giudizio del clinico potrebbero rendere l'iter diagnostico e il follow-up della polimialgia reumatica e, soprattutto, dell'arterite a cellule giganti, molto più rapidi ed efficienti in termini di costo-efficacia, sicurezza e risparmio di invalidità, permettendo, così, l'applicazione di protocolli terapeutici adeguati in tempi più celeri.

La diagnosi di dolore: il metodo SIMG

Cesare Bonezzi, Giuseppe Ventriglia, Pierangelo Lora Aprile, Alberto Magni

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

Abstract

Pain is one of the most frequent condition for patients to seek medical care. Primary care physicians are often called on to manage this condition. Assessment is essential in characterizing pain and identifying the underlying mechanisms providing a guided decision-making process regarding medical therapy. A comprehensive pain history and clinical examination are both very important for pain assessment. Different types of pain, nociceptive, neuropathic and nociplastic, show particular signs and symptoms that must be carefully noted. This document provides an overview of pain types and their underlying mechanisms. A set of diagnostic tools and a pain algorithm are presented to guide the clinician toward the correct diagnosis. The algorithm identifies cases that may require referral to a pain specialist. Once the site of origin of the pain – the “pain generator” – is identified, or a primary pain syndrome is suspected, the accompanying article provides information and rationale to support treatment decisions based on patient characteristics.

Introduzione

Sono ormai molti gli studi che hanno dimostrato da un lato quanto siano numerose le sindromi dolorose nella popolazione, dall'altro quanto sia rilevante il loro impatto sulla salute e sulla qualità di vita delle persone che ne sono affette, in forma sia acuta sia cronica.

In particolare, i medici di medicina generale (MMG) sono chiamati a farsi carico in prima persona di queste problematiche, per le quali molto spesso il loro intervento è richiesto anche con caratteristiche di “non procrastinabilità”.

Eppure viene da più parti denunciata una formazione di base ancora oggi inadeguata in tema di approccio diagnostico ai pazienti con dolore, con la conseguente prescrizione di trattamenti non sempre adeguati e appropriati. E questo, è stato scritto ¹, è conseguente a una idea di

gestione “ancora legata al paradigma precedente che considerava [il dolore] più un sintomo espressione della malattia sulla quale va concentrata l'attenzione, che elemento rilevante di per sé e da trattare indipendentemente e/o in parallelo alla terapia eziologica o stabilizzante”.

Il MMG, in questo campo come del resto in altri campi degli interventi assistenziali con i suoi pazienti, è chiamato ad agire dovendo coniugare la necessità di rispondere – nonostante i limiti formativi a cui abbiamo accennato – in modo rapido ed efficace. Il che richiede per contro un metodo rigoroso e, per quanto possibile, affidabile e applicabile agli svariati contesti patologici in cui può nascere un dolore.

Di qui l'impegno di un gruppo di MMG, operanti nel gruppo “dolore” della SIMG, i quali nell'arco di oltre un decennio hanno studiato il problema con l'aiuto da un lato di

specialisti (terapisti del dolore e farmacologi), dall'altro di un nutrito gruppo di colleghi MMG, che hanno applicato e sperimentato sul campo quanto si andava elaborando a livello teorico. Ne è nata così una proposta di “metodo” che si è rivelata di grande utilità nel *setting* delle Cure Primarie e che in queste pagine riassumeremo, rimandando i lettori alla lettura anche di questi articoli per un maggiore approfondimento della materia ¹⁻⁴.

I limiti dell'approccio “storico” al dolore

Da molti anni la valutazione del dolore dichiarato dal paziente è basata fondamentalmente sulla diagnosi della malattia di cui è sintomo e sulla misura della sua intensità mediante scale numeriche.

Sta di fatto, però, che una stessa malattia

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Bonezzi C, Ventriglia G, Lora Aprile P, et al. La diagnosi di dolore: il metodo SIMG. Rivista SIMG 2021;28(2):34-40

© 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>

può manifestarsi con dolori diversi e che non tutti i pazienti li riferiscono con le stesse caratteristiche e intensità: di qui la necessità di adottare nei confronti del paziente con dolore un diverso approccio diagnostico, nel quale la diagnosi della malattia in causa e l'intensità del dolore non siano i soli punti di riferimento da cui partire.

Nello stesso tempo ci si è resi conto che il valore che il paziente dà al suo dolore è frutto di una personale interpretazione delle afferenze nocicettive che arrivano dalla periferia al cervello in quel determinato momento della sua vita e che tale valore può cambiare per svariati motivi, correlati anche alla sfera psico-sociale, anche se le afferenze nocicettive rimangono costanti.

La rilevazione dell'intensità del dolore è pertanto importante per valutare nel breve periodo di tempo un risultato terapeutico, ma non può essere utilizzata come guida a una scelta terapeutica. I farmaci che utilizziamo o le tecniche antalgiche agiscono cancellando o modulando le afferenze nocicettive e non agiscono, se non a dosaggi elevati, sulla complessa elaborazione delle afferenze, che porta al dolore e alla sofferenza.

È quindi necessario studiare a fondo tutto il processo della nocicezione, dalla trasduzione nei tessuti periferici alla trasmissione a livello spinale e alla conduzione verso il cervello nelle aree in cui gli impulsi diventano dolore e sofferenza (Fig. 1).

In altre parole, dobbiamo seguire una sorta di "percorso a binari paralleli": da un lato ci occupiamo della diagnosi della malattia, dall'altro dobbiamo esaminare i segni e i sintomi che ci permettono di capire i meccanismi grazie ai quali un danno tissutale è in grado di generare impulsi nocicettivi, il loro percorso lungo i nervi e le vie afferenti e se vengono modulati o potenziati a livello del midollo spinale. Ma tutto questo è possibile solo seguendo un metodo che tenga ovviamente conto della perenne mancanza di tempo in cui viene quotidianamente svolta la professione medica. Ed è sulla base dei risultati di questo metodo che noi potremo fare scelte terapeutiche efficaci e appropriate, rispondendo con ordine ai seguenti quesiti:

1. Da dove si originano gli impulsi noci-

cettivi, ovvero quale tessuto del corpo è leso?

2. Con quale meccanismo si originano?
3. Sono presenti fattori di stimolazione?
4. Gli impulsi, lungo il loro percorso dalla periferia ai centri superiori, sono modulati o potenziati?
5. Quali aspetti psico-sociali possono influire sulla elaborazione degli impulsi e quale interferenza con la vita è causata dal dolore e dalla sofferenza?

Fisiopatologia: l'origine degli impulsi e i tipi di dolore

Riteniamo innanzitutto utile tenere ben distinti i due concetti di nocicezione e dolore. Con il termine *nocicezione* si indica la ricezione di segnali per l'attivazione dei nocicettori: comprende tutti gli eventi neurofisiologici e neurochimici relativi alla sensibilità dolorifica che si verificano al di sotto del talamo. La nocicezione esiste anche in assenza del dolore.

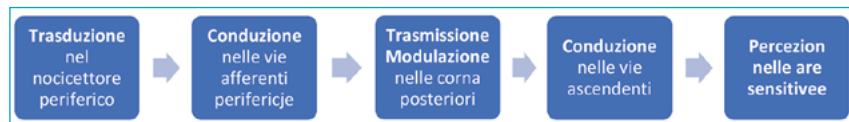
BOX 1.

I tipi di dolore definiti dalla IASP.

- **Dolore nocicettivo:** dolore che si origina a causa di un danno reale o potenziale di un tessuto non neurologico e che è dovuto all'attivazione dei nocicettori. Rappresenta la forma di dolore di più frequente riscontro nella pratica clinica quotidiana. Si distingue in somatico e viscerale, in base al diverso interessamento dei tessuti del corpo, dalla cute, muscoli, articolazioni, osso, o dai visceri addominali o pelvici. Gli stimoli meccanici, termici, chimici sono in grado di generare dolore solo se la loro intensità supera il valore di soglia dei nocicettori. Gli impulsi (ovvero i potenziali d'azione generati per azione degli stimoli) seguono due diversi tipi di fibre nervose: le fibre mieliniche A-delta, a trasmissione rapida, che conducono il "primo dolore", e le fibre amieliniche, a lenta conduzione, che conducono il "secondo dolore". Mentre il primo ha la caratteristica di una scarica elettrica, il secondo è sordo, costrittivo, come bruciore. Il meccanismo fisiopatologico principale è l'ipereccitabilità dei terminali tissutali. Questa condizione di ipereccitabilità è causata dalla liberazione di sostanze sensibilizzanti (prostaglandine, citochine, istamina, ioni idrogeno, ecc.) nella zona di lesione. A causa dell'abbassamento della soglia di stimolazione, stimoli di bassa intensità possono generare dolore fino alla possibilità di una origine spontanea del dolore.
- **Dolore neuropatico:** dolore causato da una lesione o da una patologia che colpisce il sistema nervoso somatosensoriale. Viene suddiviso in *periferico* e *centrale* sulla base della sede della lesione o della patologia che lo coinvolge. In questo tipo di dolore gli impulsi si originano nel punto di lesione della via nervosa, che viene definito "sito ectopico" per differenziarlo dal sito normotopico, corrispondente ai nocicettori tissutali. Il sito ectopico è una zona ipereccitabile della via nervosa, da cui possono partire potenziali d'azione (impulsi) sia spontaneamente sia per stimoli di varia natura, meccanici, chimici, termici. Se il danno della via da una parte genera il sito ectopico, dall'altra comporta una interruzione della conduzione delle fibre, che si traduce in perdita delle diverse sensibilità periferiche. Tra le più frequenti patologie con dolore neuropatico vi sono la polineuropatia diabetica, le neuropatie HIV e quelle correlate a chemioterapie, le radicolopatie e le neuropatie periferiche. Nella pratica clinica si possono trovare quadri caratterizzati da un'eccessiva sensibilità agli stimoli (si pensi alla neuropatia post-erpetica e al dolore generato dallo sfregamento dei vestiti sulla cute) che è causata da una condizione patologica dei recettori posti sui terminali tissutali o dei canali del sodio che regolano la partenza dei potenziali d'azione. Questa condizione di ipereccitabilità è diversa da quella propria del dolore nocicettivo perché non richiede la presenza di sostanze sensibilizzanti ed è legata a una condizione patologica del terminale del neurone stesso.
- **Dolore nociplastico:** dolore che si origina per alterazioni della nocicezione, nonostante l'assenza evidente di danni reali o potenziali dei tessuti in grado di attivare i nocicettori periferici o di lesioni e patologie del sistema somato-sensoriale in grado di generare dolore. Rientra in questa definizione anche il cosiddetto dolore disfunzionale. Come prima accennato, questo tipo di dolore caratterizza il "dolore primario" nelle sue forme come la fibromialgia, il dolore generalizzato, le *Complex Regional Pain Syndromes* (o sindromi regionali complesse, una volta chiamate neuroalgodistrofie)

FIGURA 1.

La nocicezione ovvero il percorso dell'impulso nocicettivo.



Dolore è invece la percezione di una sensazione pericolosa o spiacevole; è cioè l'effetto sensoriale cosciente, l'integrazione del messaggio nocicettivo nelle sfere sensoriali, cognitive, affettive del cervello.

L'*International Association Study of Pain* (IASP terminology) ⁵ sottolinea che sono tre i tipi di dolore: nocicettivo, neuropatico e nociplastico (Box 1).

Nel dolore **nocicettivo** gli impulsi nascono nei nocicettori periferici, posti nei vari tessuti somatici o viscerali del corpo, mentre nel dolore **neuropatico** gli impulsi nascono nel sistema somatosensoriale, a causa di modificazioni o lesioni che lo colpiscono. Il dolore **nociplastico** ha invece origine nei circuiti neuronali centrali, senza la presenza di danni tissutali di qualsivoglia sede o origine di impulsi afferenti.

La stessa IASP ha recentemente introdotto la divisione del dolore cronico in "primario" e "secondario", sulla base della sua durata (> 3 mesi), ma soprattutto sulla presenza o assenza di impulsi afferenti, ovvero di malattie in grado di spiegare le possibili afferenze. In pratica il **dolore primario** è un dolore nociplastico, a cui si aggiungo-

no disturbi della sfera psicosociale e gravi disabilità correlate ⁶.

Anche nel **dolore cronico secondario**, nocicettivo o neuropatico, sono spesso presenti disturbi della sfera psicosociale e livelli diversi di disabilità (come conseguenza del perdurare del sintomo e dei danni causati dalla malattia), ma non così evidenti come nel dolore cronico primario (Box 2). Sulla base di queste importanti considerazioni è opportuno dirigere gli sforzi diagnostici da una parte alla ricerca dei segni e dei sintomi che identificano la presenza o l'assenza di impulsi afferenti e dall'altra all'identificazione della loro origine tissutale e del meccanismo fisiopatologico che li genera.

Può essere inoltre utile, a nostro parere, ricordare qui alcune **definizioni** che meritano una precisazione ⁷.

È definita **centralizzazione del dolore** il processo per cui un dolore acuto (ad es. postraumatico) diventa cronico, con il sopraggiungere di complessi eventi patologici che comprendono alterazioni dello stato psicologico (ansia, depressione), dipendenza, modificazioni dei sistemi di gratificazione e di modulazione.

Sensibilizzazione centrale: è la condizione di aumentata e prolungata ipereccitabilità del sistema nocicettivo centrale e periferico, normalmente reversibile, che porta a manifestazioni cliniche di ipersensibilità, come l'allodinia tattile dinamica (vedi più avanti), l'iperalgia puntoria e pressoria, una aumentata sommazione temporale, una persistenza del dolore nonostante la fine dello stimolo.

Cronicizzazione del dolore: è il processo di mantenimento di una condizione di dolore persistente, che può aumentare di intensità nel tempo. Un processo che può comprendere un aumento dei livelli di depressione e di ansia, che contribuiscono alla sua persistenza o aumentata intensità.

La diagnosi differenziale

Prima di iniziare il percorso diagnostico, è opportuno richiamare alcuni concetti di semeiotica:

- **allodinia primaria:** termine che esprime il dolore provocato da uno stimolo (meccanico, termico) di intensità lieve e non in grado di generare dolore in un'altra parte del corpo diversa da quella interessata al dolore. È il risultato di una condizione di ipereccitabilità del terminale nocicettivo o del sito ectopico. Si riscontra nel dolore nocicettivo nelle aree lese e in presenza di infiammazione e di ipereccitabilità del terminale nocicettivo. È presente nel dolore neuropatico quando uno stimolo interessa il sito ectopico (segno di Tinel);
- **allodinia secondaria:** sintomo generato quando si applica uno stimolo meccanico di minima entità, come lo sfioramento della cute sana con un pennello (allodinia dinamica meccanica) o una pressione lieve su tessuti non lesionati. È evidente che l'errore di "interpretazione" dello stimolo non è periferico, ma avviene a livello spinale e precisamente nei neuroni ad ampio spettro dinamico, denominati *Wide Dynamic Range Neurons* (WDRN). Questi neuroni in condizioni normali ricevono impulsi tattili e propriocettivi, discriminando perfettamente gli impulsi e le loro diverse combinazioni. Nel dolore intenso e prolungato questi neuroni perdono la capacità di discriminare e gli impulsi che vi arrivano sono tutti interpretati come nocicettivi. Anche i neuroni cosiddetti specifici, che in condizioni normali sono stimolati solo da impulsi afferenti di una certa intensità, in condizione di ipereccitabilità possono "scaricare" anche in conseguenza di stimoli meccanici di bassa intensità. Questa situazione viene comunemente definita di "sensibilizzazione spinale". Mentre nel dolore nocicettivo l'area di allodinia secondaria può estendersi ai tessuti circostanti quelli lesionati, nel dolore neuropatico rimane confinata nel territorio d'innervazione del nervo lesso;
- **iperalgia:** sintomo che si ottiene

BOX 2.

Il dolore cronico (persiste o ricompare per un periodo > 3 mesi):

- **primario:** è associato a evidenti aspetti emotivi della sofferenza (ad es. ansia, paure, frustrazioni, depressione) o a evidente disabilità funzionale (interferenza nelle attività quotidiane della vita e partecipazione a ruoli sociali). I sintomi non possono essere spiegati da altre diagnosi. Viene definito come "dolore malattia";
- **secondario:** è associato a una patologia sottostante di cui rappresenta un sintomo e pertanto viene definito come "dolore sintomo".

applicando uno stimolo già di per sé doloroso in una condizione di ipereccitabilità del terminale nocicettivo o del sito ectopico: in questa condizione lo stimolo viene percepito come “più doloroso” di quanto si apprezza in una zona non interessata dal processo patologico infiammatorio che ha determinato l’abbassamento della soglia del terminale nocicettivo.

Il percorso diagnostico

Obiettivo del medico è l’identificazione del tessuto leso, dei meccanismi fisiopatologici e dei fattori di stimolazione⁸. Si distinguono due momenti in questo percorso: il colloquio iniziale e la visita vera e propria.

Il colloquio, ovvero la raccolta dei sintomi dichiarati dal paziente

L’anamnesi è importante perché può rilevare la presenza di una patologia neurologica in grado di fornire un dato significativo nella diagnosi del tipo di dolore.

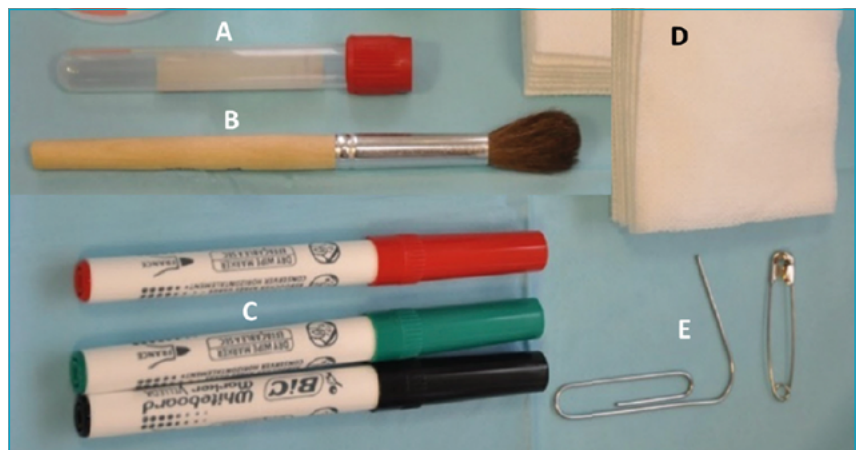
Il dolore che il paziente riferisce è un sintomo caratterizzato da una certa intensità e da una determinata durata. Il dolore può interferire, in vario modo, con la vita di chi lo prova, in quanto, come si è detto, non è solo un sintomo ma è soprattutto un’esperienza, che è condizionata da fattori psicologici e dallo stato sociale in cui il paziente ha vissuto o sta vivendo. È fondamentale richiedere al paziente di identificare l’entità del dolore e insieme della sofferenza che sta provando con un numero o un termine indicativo. A tal scopo vengono impiegate le scale monodimensionali come la Scala Verbale, la Scala Visiva (VAS) e la Scala Numerica (NRS). L’intensità del dolore non ha un valore diagnostico, indicando semplicemente l’entità del dolore e della sofferenza vissuti in quel momento. In uno studio di Ballantyne et al.⁹ si sottolinea che l’intensità del dolore non riflette affatto la situazione clinica del paziente con dolore cronico (ovvero la quantità di impulsi che arrivano dal corpo), in quanto il dolore non è un semplice fenomeno fisiopatologico numericamente quantizzabile, ma uno “star male” da parte del paziente con il coinvolgimento della vita nei suoi aspetti fisici, psicologici e sociali.

Un dato interessante da associare a quello dell’intensità del dolore è la sua interferenza con la vita o meglio con le attività quotidiane.

Il dolore viene descritto dal paziente in vario modo: una scarica elettrica, un morso di cane, un bruciore, un senso di peso, una costrizione, una pugnalata e così via. La raccolta di questi descrittori ha diversi significati. Il primo è quello di ipotizzare un possibile meccanismo patogenetico. Un dolore a scarica elettrica può far pensare a un danno di fibre nervose, come nella nevralgia essenziale del trigemino. Così la sensazione di formicolio può far pensare a una sofferenza delle fibre nervose mieliniche tattili. È però fondamentale accertarsi che il formicolio sia superficiale, sulla cute, e non profondo, come spesso accade. Il bruciore è frequentemente messo in relazione alle lesioni nervose, ma la ricerca di Buonocore et al.¹⁰ ha dimostrato come non vi sia affatto questa relazione e che il bruciore si associa a vari meccanismi e a diversi tipi di tessuti lesionati. Ascoltare la descrizione del dolore da parte del paziente è importante per il paziente che ha paura di non essere creduto nel suo soffrire. Gli strumenti diagnostici che in questi ultimi anni sono stati proposti per la diagnosi di dolore neuropatico si basano sostanzialmente sui sintomi dichiarati dal paziente e hanno pertanto un valore indicativo, ma non certo di conferma diagnostica¹¹.

FIGURA 2.

Semplici strumenti per una valutazione delle sensibilità: A) provetta in vetro; B) pennellino morbido; C) pennarelli da whiteboard 3 colori; D) garza o batuffoli di cotone; E) graffetta metallica o spilla da balia a punta smussa.



La visita vera e propria: la diagnosi differenziale tra dolore nocicettivo e dolore neuropatico

È importante seguire un metodo, ovvero procedere in modo sistematico e con manovre ben precise:

1. **identificare l’area di dolore e la zona di maggior dolore**, chiedendo al paziente dove percepisce il dolore e disegnandole sul corpo con dei comuni pennarelli ad acqua (Fig. 2, Tab. I), se corrisponde ad aree limitate. Può essere utile chiedere se il dolore viene percepito a livello superficiale cutaneo o nei tessuti profondi. In genere il dolore è percepito profondamente, a eccezione di quello provocato da lesioni superficiali o evocato per stimoli non dolorosi (allodinia) o in presenza di condizioni di sensibilizzazione periferica o spinale;
2. valutare se l’area corrisponde al **territorio di innervazione** di un nervo periferico, di un plesso o di una radice spinale. Le comuni mappe dermatomeriche possono essere d’aiuto, ma riportano solo le aree cutanee di innervazione e non certo tutti i tessuti profondi innervati, possibili sedi di dolore. Il dolore conseguente alla lesione delle vie nervose viene generalmente percepito dal paziente in profondità. A livello superficiale il paziente riferisce le parestesie (associate a danno di fibre mieliniche di grosso calibro);

TABELLA I.

*Le fibre nervose del sistema somatosensoriale, la sensazione e il metodo per stimolare*¹².

Fibre	Sensazione	Esecuzione
A β	Tocco Vibrazione	Sfiorare la cute con un cotone o pennello Diapason (128 Hz)
A δ	Puntura	Pungere la cute con punta smussa
C	Caldo	Stimolo caldo

3. valutare la presenza o meno di **deficit del sistema somatosensoriale** (i cosiddetti sintomi negativi, Tab. II), mediante strumenti semplici e applicabili in un ambulatorio (Fig. 2). La cute e la sua innervazione sono oggetto di interesse clinico, sia per quanto riguarda i sintomi positivi (allodinia dinamica meccanica ad esempio, Tab. III), sia per i sintomi negativi (ipo-anestesia tattile, termica e dolorifica). Nella valutazione clinica si possono utilizzare strumenti semplici come una garza, una punta smussa, uno stimolo caldo (provetta con acqua) o la semplice pressione digitale (Tab. I). La presenza di chiari deficit sensitivi ci permette di ipotizzare la presenza di un dolore neuropatico. La conferma definitiva ci viene data da accertamenti strumentali neurofisiologici. Questo è il motivo per cui gli Autori consigliano, in presenza di un sospet-

to di dolore neuropatico emergente dall'esame obiettivo condotto secondo il metodo, di richiedere consulenza specialistica algologica;

4. ricercare i segni di una **ipereccitabilità periferica** nei tessuti nell'area di dolore (**allodinia primaria**), ovvero evocare il dolore del paziente con stimoli non dolorosi. Scopo della valutazione è di evocare lo stesso dolore che affligge il paziente, a dimostrazione che vi è un abbassamento della soglia dei terminali tissutali dei nocicettori. La stessa manovra va effettuata su aree sane per un confronto. Si pensi sempre ai vari tessuti presenti nella zona di dolore, somatici e viscerali, e al modo di valutare la soglia recettoriale. Accanto allo stimolo meccanico (palpazione o movimento) è possibile utilizzare nelle lesioni superficiali lo stimolo termico caldo, appoggiando un oggetto a temperatura

corporea (37-39°C) sulla cute della zona sofferente e confrontando la sensazione evocata in un'area sana. Per la mucosa orale si può indagare sulla temperatura dei cibi o bevande. Il caldo stimola i terminali tissutali di fibre nocicettive e ci indica la presenza di una loro sensibilizzazione. Se consideriamo che in condizione di abbassamento della soglia ogni stimolo può essere causa di dolore, la stessa temperatura corporea può causare dolore, così come i movimenti della ventilazione, la peristalsi intestinale, le variazioni di calibro delle arterie ecc;

5. esaminare la possibilità di una **sensibilizzazione spinale**, ricercando l'allodinia dinamica meccanica. Con il termine di **allodinia dinamica meccanica** si identifica un dolore evocato da uno stimolo non doloroso, come lo sfioramento cutaneo con una garza o un pennello di un'area cutanea priva di ogni lesione. Nel dolore somato-viscerale quest'area cutanea è estesa e interessa un territorio cutaneo appartenente al segmento spinale, a cui afferiscono gli impulsi dal tessuto patologico. Il meccanismo patogenetico che la sostiene è la sensibilizzazione dei neuroni spinali (Figg. 3, 4).

Nota per i lettori

A chi desideri approfondire la conoscenza del metodo qui illustrato in sintesi, consi-

TABELLA II.

I segni negativi, la definizione, il modo per evocarli e la risposta patologica.

Segni/sintomi	Definizione	Come si esegue	Risposta patologica
Negativi			
Da ipoestesia tattile alla perdita della sensibilità tattile (fibre A β)	Ridotta sensazione a uno stimolo non doloroso	Sfiorare la cute dell'area di dolore con un batuffolo, una garza, un pennello	Da una ridotta percezione fino a una sensazione vera e propria di anestesia
Da ipoestesia vibratoria alla perdita della sensibilità vibratoria (fibra A β)	Ridotta sensazione a uno stimolo vibratorio	Appoggiare il diapason in corrispondenza di una struttura ossea o articolare	Da una ridotta percezione fino a una sensazione vera e propria di assenza
Da ipoalgesia ad anestesia (fibre A δ)	Ridotta sensazione a stimolo doloroso	Evocare una sensazione dolorosa con uno stimolo puntiforme senza ledere la cute	Da una ridotta percezione fino a una sensazione vera e propria di anestesia
Da ipoestesia termica a perdita della sensibilità termica calda (fibre C)	Ridotta sensazione a stimolo termico caldo	Appoggiare sulla cute una provetta di vetro (o un oggetto metallico o strumento idoneo) a temperatura di 40°C	Ridotta percezione del caldo fino alla perdita della sensibilità termica

FIGURA 3.
Il metodo diagnostico e i tipi di dolore.

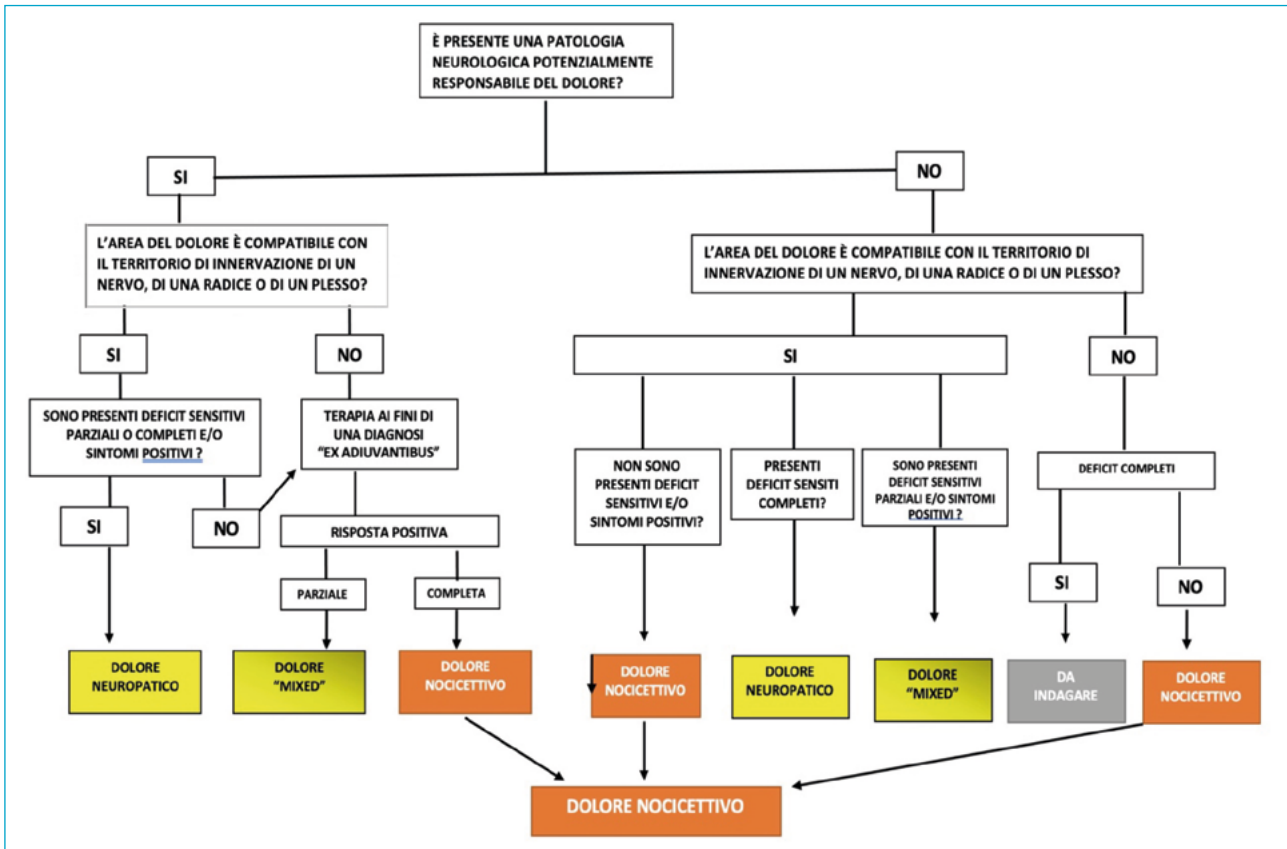


FIGURA 4.
I diversi aspetti del dolore nocicettivo miofasciale e osteoarticolare.

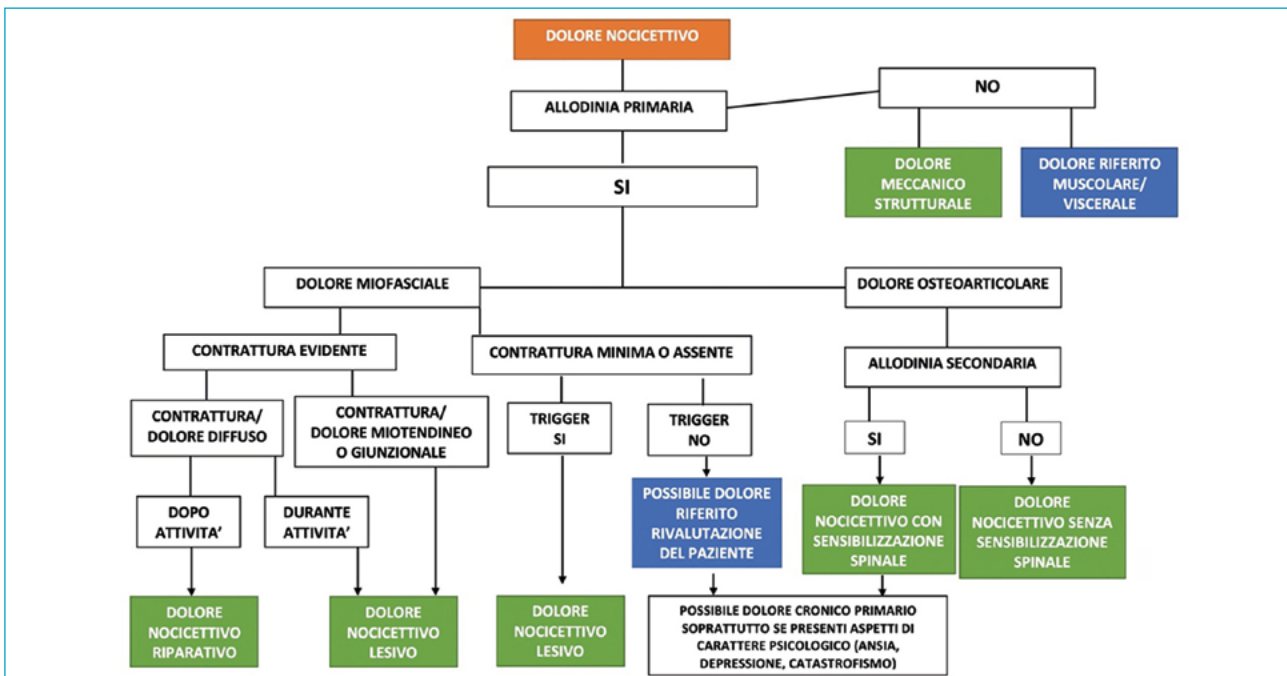


TABELLA III.

I segni positivi, la definizione, il modo per evocarli e la risposta patologica.

Segni/sintomi	Definizione	Come si esegue	Risposta patologica
Positivi (dolore evocato)			
Allodinia statica meccanica	Dolore evocato da uno stimolo pressorio lieve non doloroso	Esercitare una lieve pressione digitale	Dolore nella zona di lesione e abbassamento della soglia del nocicettore
Allodinia dinamica meccanica	Dolore evocato da uno stimolo lieve non doloroso in movimento	Sfiorare la cute con una garza o un pennello	Dolore superficiale presente nella zona lesa ma anche intorno in zona non lesa

Messaggi chiave

- Dolore misto:** non è un tipo di dolore, ma una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di dolore nocicettivo e di dolore neuropatico, come accade nelle lesioni neoplastiche dove vengono coinvolti i diversi tessuti nervosi e non¹³
- Mixed pain:** con questo termine abbiamo identificato il tipo di dolore neuropatico in cui clinicamente non si riscontrano evidenti segni deficitari, pur presentando le caratteristiche di irradiazione e di semantica. Dal punto di vista fisiopatologico vi è una ectopia, ma la lesione non ha provocato un danno di conduzione. Il sito ectopico è stimolato dal processo infiammatorio circostante. Questo evento si verifica frequentemente nelle sciatalgie. In letteratura troviamo altre definizioni, come il “radicular pain” della IASP e il dolore “simil-neuropatico”. Nel nostro caso, il termine “mixed” indica una coesistenza di meccanismi neuropatici e di meccanismi nocicettivi (ectopia e infiammazione)
- Dolore riferito:** dolore che il paziente dichiara di sentire in una parte del corpo diversa da quella coinvolta dalla lesione, ma appartenente allo stesso segmento spinale (si pensi al dolore al braccio nell’infarto miocardico o il dolore alla spalla destra nelle patologie epatobiliari). Nell’area del dolore riferito non sono presenti lesioni di alcun genere. Il dolore riferito accompagna il dolore nocicettivo e mai il dolore neuropatico. Il termine “riferito” si differenzia da quello “localizzato”, con cui viene identificato il dolore nocicettivo, e da quello “irradiato” che caratterizza il dolore neuropatico

gliamo di seguire il Corso in FAD presente sul sito della SIMG “La gestione del paziente con dolore” in: <https://learningcenter.simgdigital.it/index.php?page=login.php#>

Bibliografia

¹ Piccolini G, Pavone P, Turbil E, et al. Italian Pain reSearch: dati preliminari di una ricerca

osservazionale in Medicina Generale. Rivista SIMG 2007;(1):6-11.

² Il dolore Cronico in Medicina Generale. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas) 2013.

³ Bonezzi C, Magni A, Fornasari D, et al. Not all pain is created equal: basic definitions and diagnostic work-up. Pain Ther 2020;9:S1-S15.

⁴ Bonezzi C, Magni A, Fornasari D, et al. Pharmacological management of adults with chronic non-cancer pain in general practice. Pain Ther 2020;9:S17-S28.

⁵ International Association for the study of Pain (IASP). IASP Terminology. <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>

⁶ Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. Pain 2019;160:28-37.

⁷ Borsook D, Linnman C, Faria V, et al. Reward deficiency and anti-reward in pain chronification. Neurosci Biobehav Rev 2016;68:282-297.

⁸ Demartini L, Bonezzi C. All’Origine del Dolore. Edizioni Selecta Medica 2018.

⁹ Ballantyne JC, Sullivan MD. Intensity of Chronic Pain- -The Wrong Metric? N Engl J Med 2015;373:2098-2099.

¹⁰ Buonocore M, Bonezzi C. Are hot-burning sensations produced by the axonal damage of afferent unmyelinated fibres? Minerva Anestesiol 2006;72:321-327.

¹¹ Mathieson S, Maher CG, Terwee CB, et al. Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. J Clin Epidemiol 2015;68:957-966.

¹² Arning K, Baron R. Evaluation of Symptom Heterogeneity in Neuropathic Pain Using Assessments of Sensory Functions. Neurotherapeutics 2009;6:738-748.

¹³ Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. Curr Med Res Opin 2018;35:1-16.

L'ecografia *point of care* nello scompenso cardiaco in Medicina Generale

Fabio Fichera¹, Italo Paolini²

SIMG Area Ecografia

Introduzione

L'insufficienza cardiaca congestizia (CHF) è una sindrome clinica complessa, caratterizzata da episodi ricorrenti di scompenso acuto che richiedono, nella sua storia naturale, frequenti interventi terapeutici e ricoveri.

Essa rappresenta una sfida clinica quotidiana per il medico di medicina generale (MMG), che spesso è chiamato a gestirla al domicilio del paziente e a decidere le variazioni terapeutiche o gli accessi a livello specialistico, per la rivalutazione e ottimizzazione della terapia.

Il MMG valuta la congestione conseguente allo scompenso cardiaco basandosi prevalentemente sulla valutazione clinica. Sappiamo però che l'esame obiettivo ha una bassa sensibilità e specificità per questo scopo.

Anche il dosaggio dei parametri di laboratorio (primo tra tutti il peptide natriuretico cerebrale (BNP) e la radiografia del torace hanno dimostrato di avere molti limiti nel valutare e guidare la gestione della CHF¹.

La POCUS

L'ecografia *point of care* (POCUS) è stata sviluppata come una possibile estensione dell'esame obiettivo in molte situazioni proprie della Medicina Generale.

Sta dimostrando efficacia, rapidità ed è eseguibile al letto del malato o nell'attività ambulatoriale. Inoltre non è invasiva, ha una curva di apprendimento rapida, è poco costosa e riproducibile e consente di ridurre in termini accettabili la variabilità inter-operatore.

Di conseguenza, essa si sta affermando come un prezioso strumento diagnostico nel luogo di cura^{2,3}. L'uso della POCUS è oramai consolidato nei reparti di cardiologia, pneumologia, medicina interna e soprattutto nei dipartimenti di emergenza per la diagnosi e la gestione dello scompenso cardiaco, perché consente di monitorare l'efficacia della terapia e ha un ragguardevole significato prognostico.

Siamo convinti che, anche nelle cure primarie, la metodica possa facilmente diffondersi come valido ausilio nella gestione professionale. Questo nostro convincimento è supportato da una letteratura sempre più corposa, che conferma la POCUS idonea al *setting* della Medicina Generale^{4,5}.

La dotazione di apparecchi portatili e soprattutto di dispositivi palmari di costo contenuto può consentire ai MMG di ampliare considerevolmente le possibilità diagnostiche al letto del paziente. La POCUS migliora sia la soddisfazione del paziente che la soddisfazione professionale del medico che la esegue. Ha lo scopo di rispondere a delle

domande mirate, spesso binarie (tipo sì/no o presente/assente). Nel caso dello scompenso cardiaco, gli scenari clinici più comuni nel contesto delle Cure Primarie sono rappresentati dal paziente con dispnea di nuova insorgenza o in peggioramento, dalla presenza di edemi declivi e dal reperto auscultatorio di rantoli fini basali.

Nella valutazione diagnostica e di follow-up della CHF la POCUS si articola nello studio di vari distretti: **cardiaco, vascolare, polmonare e addominale**.

POCUS cardiaca

La POCUS cardiaca:

- valuta la presenza di versamento pericardico;
- stima in maniera qualitativa la frazione di eiezione ventricolare sn;
- paragona le dimensioni del ventricolo destro con quello sinistro.

L'applicazione della POCUS cardiaca nelle Cure Primarie è validata da numerosi studi, che ne confermano l'utilità e la fattibilità⁶⁻⁸.

Versamento pericardico

La POCUS può diagnosticare un versamento pericardico, che può comprimere il cuore portando a una causa meccanica di shock, con una sensibilità del 96% e una specificità del 98%⁹. Il versamento appare

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Fichera F, Paolini I. L'ecografia point of care nello scompenso cardiaco in Medicina Generale. Rivista SIMG 2021;28(2):41-46.

© 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>

come una falda anecogena pericardiaca. L'acquisizione dell'immagine avviene agevolmente, con una scansione sottocostale ascendente.

Stima qualitativa dell'eiezione ventricolare sinistra

La valutazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra può essere effettuata in modo rapido e accurato utilizzando la POCUS, identificando rapidamente quei pazienti con una causa cardiogenica di shock. La contrattilità del ventricolo sinistro (LV) può essere valutata mediante una valutazione visiva della differenza nel volume del LV, tra la fine della sistole e la fine della diastole. Nella normale contrattilità del LV c'è una variazione significativa del volume tra la sistole e la diastole, in quanto viene espulso in sistole più della metà del suo contenuto e per questo si considera normale una frazione di eiezione superiore al 50%. Viceversa, in un LV che si contrae male, si ha un piccolo cambiamento di volume durante il ciclo cardiaco (Fig. 1a-b).

Dopo aver visionato un numero ragionevole di esami normali e anormali, questa stima può essere effettuata dopo pochi secondi dall'osservazione della funzione del cuore¹⁰. La valutazione visiva qualitativa si correla bene con le tecniche quantitative utilizzate dai cardiologi. Le scansioni sottocostale e parasternale sono preferibili anche per i meno esperti; per la seconda, come per tutte le scansioni trans toraciche, è necessario utilizzare una sonda settoriale.

Dimensione relativa del ventricolo destro

Un cuore con maggiori dimensioni del ventricolo destro (RV) rispetto al sinistro può essere un segno di insufficienza ventricolare destra da embolia polmonare. L'ingrandimento del RV è meglio valutato nella scansione sottocostale a 4 camere. Normalmente il RV è più piccolo del LV, con un normale rapporto RV:LV di 0,6:1. Il rapporto RV/LV maggiore di 1 suggerisce un ingrandimento del RV. Nella scansione parasternale in asse corto l'incurvamento del setto interventricolare verso il LV indica un aumento della pressione nel RV; in sezione trasversa il LV ha normalmente un aspetto rotondeggiante che ricorda la lettera "O", mentre, quando il setto è appiattito dalla dilatazione del RV, assume l'aspetto della lettera "D" (D-Sign).

POCUS vascolare

La POCUS vascolare valuta il calibro e la collassabilità della vena cava inferiore e delle vene giugulari durante l'inspirazione, permettendo di determinare in modo non invasivo una stima del volume intravascolare.

Dimensioni e collassabilità della vena cava inferiore (IVC)

La dimensione e la collassabilità della IVC è correlata alla pressione venosa centrale (CVP) e alla pressione atriale dx (RAP) con una buona sensibilità e specificità¹¹⁻¹³. L'utilizzazione della metodica per stimare la

RAP è incoraggiata dalle maggiori Società Scientifiche di *imaging* ed ecocardiografia¹⁴. Normalmente la IVC ha un diametro inferiore a 20 mm; l'inspirazione provoca una pressione intratoracica negativa, causando un aumento di flusso sanguigno dalla cavità addominale a quella toracica e facendo collassare la IVC. In caso di sovraccarico di volume si osserva spesso la distensione della IVC. In particolare, un diametro inferiore ai 20 mm con un collasso inspiratorio superiore al 50% indica una RAP normale; viceversa, un diametro superiore ai 20 mm con un collasso inferiore al 50% indica una RAP elevata (Fig. 2)¹⁵. Il vantaggio principale della valutazione dell'IVC è rappresentato dalla facilità di acquisizione delle immagini anche per i meno esperti.

Collassabilità delle vene giugulari

Anche le vene giugulari interne possono essere esaminate durante le fasi respiratorie per valutare il collasso inspiratorio, che assume lo stesso significato di quello delle IVC.

POCUS polmonare

La POCUS è in grado di rilevare la presenza di liquido polmonare extravascolare anche prima che la congestione sia clinicamente evidente¹⁶, valutando la presenza e la numerosità delle linee B verticali. È superiore alla radiografia del torace nella diagnosi di edema interstiziale e di versamento pleurico^{17,18}.

FIGURA 1.

A) Ventricolo sn in telediastole. B) Ventricolo sn in telesistole.

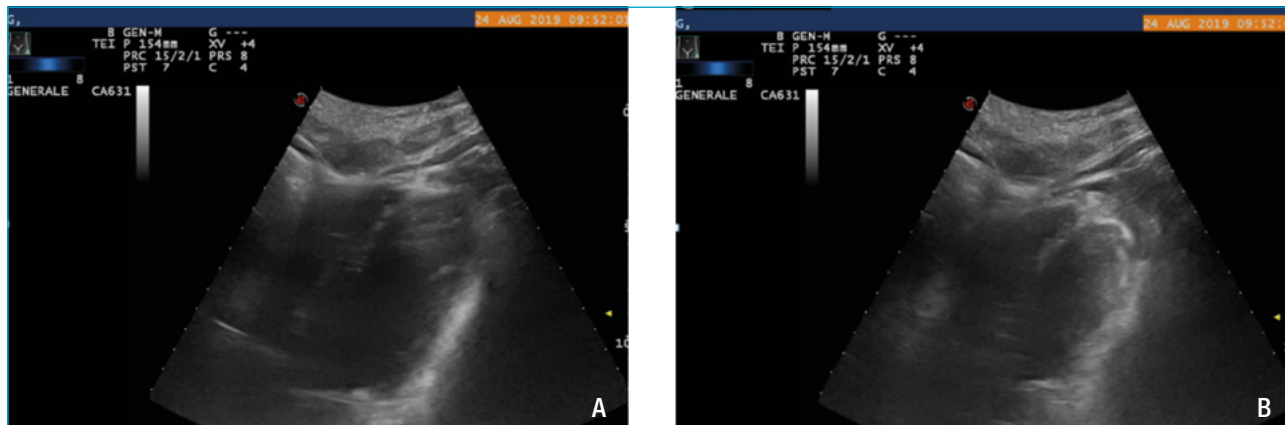


FIGURA 2.
Vena cava inferiore dilatata.



FIGURA 3.
Linee B polmonari.



FIGURA 4.
Versamento pleurico dx.



FIGURA 5.
Epatomegalia.

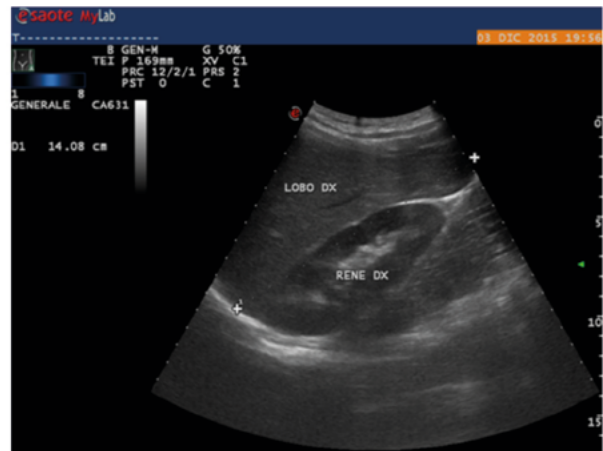


FIGURA 6.
Vena sovraepatica dx dilatata.

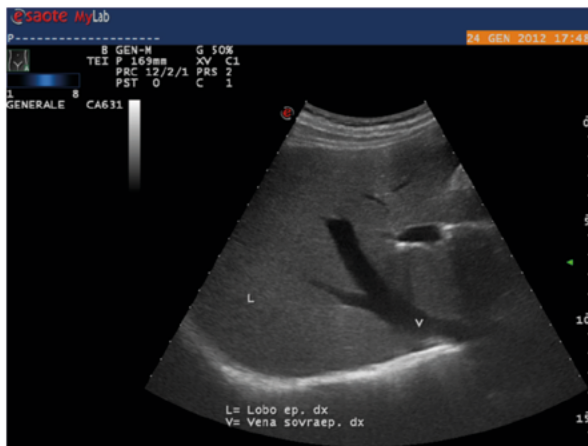
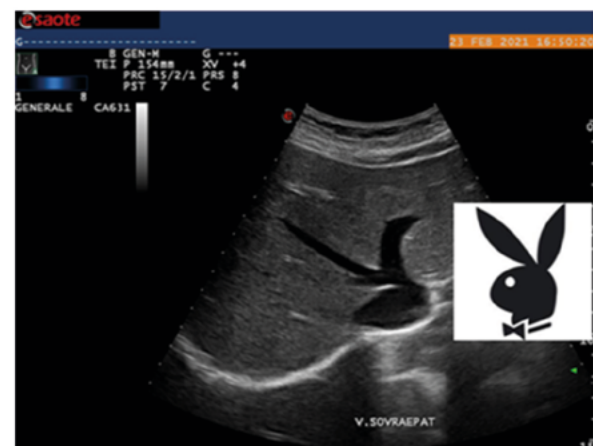


FIGURA 7.
Playboy Bunny Sign.



Linee B

In condizioni di normalità sono rilevabili sia la linea pleurica, che appare come una linea iperecogena e scintillante tra le costole, sia le linee A, artefatti orizzontali, iperecogeni ed equidistanti. Quando il contenuto d'aria del polmone diminuisce a causa del trasudato o dell'essudato nell'interstizio, compaiono le linee B, artefatti iperecogeni, verticali, simili a raggi laser, che si estendono dalla linea pleurica fino al fondo dello schermo e cancellano le linee A.

La presenza di 3 o più linee B per campo polmonare – in due o più campi bilateralmente – definisce in maniera affidabile la presenza di una sindrome interstiziale indicativa di un edema polmonare diffuso¹⁹ (Fig. 3). Il numero delle linee B diminuisce in tempo reale con la terapia diuretica decongestionante; per tale motivo la POCUS può essere utilizzata con successo nella gestione della terapia.

Versamento pleurico

Il versamento pleurico appare come uno spazio anecogeno sovra diaframmatico. I siti ottimali per rilevare un versamento pleurico non localizzato si trovano sulla linea ascellare posteriore destra e sinistra, sopra il diaframma (Fig. 4).

POCUS addominale

Segni ecografici tipici e facilmente rilevabili nell'insufficienza cardiaca congestizia sono l'epatomegalia, la dilatazione delle vene sovraepatiche e l'ascite.

Epatomegalia

Un segno ecografico tipico e facilmente rilevabile nell'insufficienza cardiaca congestizia è l'epatomegalia. Può essere valutata misurando il diametro longitudinale del lobo epatico dx nella scansione passante per il rene dx. Se il diametro è superiore ai 13 cm e l'angolo del margine inferiore è arrotondato o superiore ai 45°, si può definire l'epatomegalia (Fig. 5).

Dilatazione delle vene sovraepatiche (VSE)

La valutazione ecografica delle vene sovraepatiche si sta affermando come marker

di congestione sistemica, a complemento della valutazione della IVC²⁰. L'elevata pressione venosa centrale viene trasmessa direttamente dall'atrio dx alle VSE, a causa di una stretta relazione anatomica (Fig. 6). Un curioso ma suggestivo e affidabile segno ecografico di congestione epatica passiva da insufficienza cardiaca congestizia è il *Playboy Bunny Sign*: la dilatazione della IVC e delle VSE ricordano infatti l'immagine del coniglietto di Playboy (Fig. 7)²¹. L'acquisizione dell'immagine viene facilmente ottenuta con una scansione sottocostale. La valutazione doppler delle forme d'onda delle vene epatiche fornisce ulteriori informazioni sullo stato di volume e di disfunzione d'organo, ma questo esula dalla POCUS ed è riservato a un diverso livello di pratica ecografica.

Ascite

I soggetti con CHF refrattario possono sviluppare un versamento ascitico, che appare come uno spazio anecogeno nella zona sotto diaframmatica, ma anche nello spazio periepatico, nella tasca del Morison, nello spazio perisplenico, nelle docce parietali coliche o nello spazio retto vescicale. L'acquisizione delle immagini è facilmente ottenuta in pochi minuti, applicando la metodica FAST, utilizzata comunemente nei dipartimenti di emergenza, che prevede quattro scansioni: quadrante superiore dell'addome destro e sinistro, scansione sovrapubica e sottotifoidea (Fig. 8).

La formazione

La POCUS è di facile apprendimento; l'acquisizione delle competenze può essere fatta in maniera modulare. Diversi lavori hanno dimostrato che una formazione breve, di poche ore per modulo, e alcune decine di esami supervisionati da esperti sono sufficienti a raggiungere un accettabile livello di competenza²²⁻²⁴.

Limiti

La POCUS non deve mai essere considerata o segnalata come un esame ecografico completo. I pazienti devono essere chiaramente informati del fatto che si tratta di un particolare uso degli ultrasuoni, impiegati solo a completamento dell'esame obiettivo e per rispondere a degli specifici quesiti. Per quanto la POCUS sia di facile e breve apprendimento, deve essere utilizzata solo dagli operatori che hanno completato un adeguato programma di istruzione e formazione e che comprendano e rispettino i limiti della metodica.

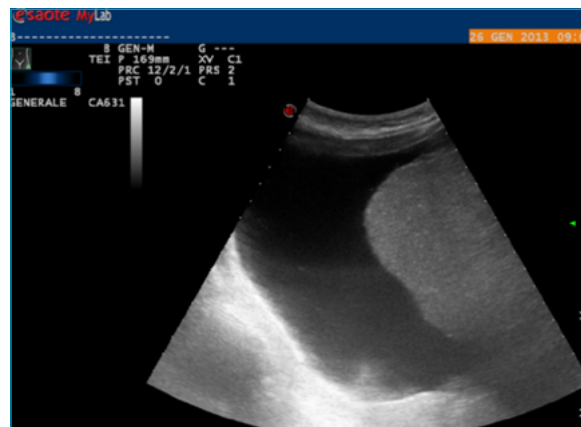
La nostra esperienza

Nell'esperienza personale la situazione più frequente è il riscontro di un versamento pleurico nei soggetti affetti da scompenso con esacerbazione della dispnea e la conseguente valutazione della VCI per la gestione terapeutica. I pochi minuti di valutazione di presenza o assenza di linee B polmonari, di congestione venosa centrale, di versamento e di valutazione qualitativa della contrattilità sono entrate nel nostro schema di lavoro e ci consentono una migliore gestione della patologia cardiaca. Riportiamo in appendice due casi clinici a scopo esemplificativo.

Conclusioni

L'uso della POCUS in Medicina Generale dovrebbe essere incoraggiato. L'adozione

FIGURA 8.
Versamento ascitico.



della metodica rappresenterebbe un rilevante valore aggiunto al set di competenze del MMG. La valutazione combinata dei vari aspetti ecografici è la chiave per una valutazione affidabile e una gestione efficace dei pazienti con scompenso cardiaco.

Bibliografia

- 1 Koratala A, Kazory A. Point of Care Ultrasonography for Objective Assessment of Heart Failure: Integration of Cardiac, Vascular, and Extravascular Determinants of Volume Status. *Cardiorenal Med* 2021;11:5-17. <https://doi.org/10.1159/000510732>
- 2 Koratala A. Focus on POCUS: it is time for the kidney doctors to upgrade their physical examination. *Clin Exp Nephrol* 2019;23:982-984.
- 3 Ultrasound Guidelines: Emergency, Point-of-Care and Clinical Ultrasound Guidelines in Medicine. *Ann Emerg Med* 2017;69:e27-e54. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.08.457>
- 4 Andersen CA, Holden S, Vela J, et al. Point-of-Care Ultrasound in General Practice: A Systematic Review. *Ann Fam Med* 2019;17:61-69. <https://doi.org/10.1370/afm.2330>
- 5 American Academy of Family Physicians (AAFP). Recommended curriculum guidelines for family medicine residents. Point of care ultrasound. AAFP Reprint No. 290D. https://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/medical_education_residency/program_directors/Reprint290D_POCUS.pdf. Published Dec 2016 Accessed Apr 27, 2018.
- 6 Evangelista A, Galuppo V, Méndez J, et al. Hand-held cardiac ultrasound screening performed by family doctors with remote expert support interpretation. *Heart* 2016;102:376-382.
- 7 Mjølstad OC, Snare SR, Folkvord L, et al. Assessment of left ventricular function by GPs using pocket-sized ultrasound. *Fam Pract* 2012;29:534-540.
- 8 Wong F, Franco Z, Phelan MB, et al. Development of a pilot family medicine hand-carried ultrasound course. *WMJ* 2013;112:257-261.
- 9 Mandavia DP, Hoffner RJ, Mahaney K, et al. Bedside echocardiography by emergency physicians. *Ann Emerg Med* 2001;38:377-382. <https://doi.org/10.1067/mem.2001.118224>
- 10 Perera P, Mailhot T, Riley D, et al. The RUSH exam: Rapid Ultrasound in SHock in the evaluation of the critically ill. *Emerg Med Clin North Am* 2010;28:29-56. <https://doi.org/11.1016/j.emc.2009.09.010> (per autore: controllare url)
- 11 Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, et al. Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:857-861. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.01.005>
- 12 Blair JE, Brennan JM, Goonewardena SN, et al. Usefulness of hand-carried ultrasound to predict elevated left ventricular filling pressure. *Am J Cardiol* 2009;103:246-247. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.08.061>
- 13 Ciozda W, Kedan I, Kehl DW, et al. The efficacy of sonographic measurement of inferior vena cava diameter as an estimate of central venous pressure. *Cardiovasc Ultrasound* 2016;14:33. <https://doi.org/10.1186/s12947-016-0076-1>
- 14 Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:412. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew041>
- 15 Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
- 16 Koratala A, Ronco C, Kazory A. The Promising Role of Lung Ultrasound in Assessment of Volume Status for Patients Receiving Maintenance Renal Replacement Therapy. *Blood Purif* 2020;49:643-646. <https://doi.org/10.1159/000505529>
- 17 Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:137-155. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1369>
- 18 Maw AM, Hassanin A, Ho PM, et al. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Lung Ultrasonography and Chest Radiography in Adults With Symptoms Suggestive of Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e190703. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0703>
- 19 Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012;38:577-591. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2513-4>
- 20 Rola P. Bedside Ultrasound. A primer for clinical investigation. 2nd edition. Canada: The Critical Skills Press 2019.
- 21 Hokama A, Arakaki S, Shibata D, et al. "Playboy bunny" sign of congestive heart failure. *West J Emerg Med* 2011;12:433-434. <https://doi.org/10.5811/westjem.2011.2.2226>
- 22 Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, et al. A comparison by medicine residents of physical examination versus hand-carried ultrasound for estimation of right atrial pressure. *Am J Cardiol* 2007;99:1614-1616. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.01.037>
- 23 Girerd N, Seronde MR, Coiro S, et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC Heart Fail* 2018;6:273-285. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.09.023>
- 24 Manasia AR, Nagaraj HM, Kodali RB, et al. Feasibility and potential clinical utility of goal-directed transthoracic echocardiography performed by noncardiologist intensivists using a small hand-carried device (SonoHeart) in critically ill patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:155-159. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2005.01.023>

Appendice

Caso 1

Giuseppe è un impiegato di 68 anni, fumatore; nel 2006 IMA anteriore, nel 2019 IMA NSTEMI, sottoposto in entrambi i casi ad angioplastica coronarica; affetto anche da ipertensione arteriosa, psicosi con disturbo bipolare e IPB. In trattamento con ASA, atorvastatina 40 mg, amlodipina 10 mg, zofenopril 30 mg, litio carbonato 300 mg; ac. valproico 500 mg; dutasteride 0,5 mg, alfuzosina 10 mg. Riferisce da circa un mese la comparsa di dispnea da sforzo anche per le attività fisiche prima svolte facilmente. All'esame POCUS si evidenzia la presenza di multiple linee B, non confluenti, in diversi campi polmonari bilateralmente (Fig. 3) e la vena cava inferiore lievemente dilatata (22 mm) con scarsa collassabilità. Iniziata una terapia con furosemide 25 mg x 2-3/die. Al controllo, dopo 2 settimane, le linee B sono nettamente diminuite, anche se non scomparse del tutto, e la vena cava inferiore appare con un diametro di 20 mm, per cui è stata ridotta la furosemide a una compressa al di.

Caso 2

Cettina è una casalinga di 78 anni affetta da molti anni da cirrosi epatica HCV relata con varici esofagee F1, da scompenso cardiaco classe II NYHA e da ipertensione. Da due mesi lamenta un affaticamento ingravescente con difficoltà a respirare e marcata tensione addominale. All'esame POCUS viene documentato un lieve versamento pleurico bilaterale, un massivo versamento ascitico con il fegato ridotto di volume e ipertrofia del lobo caudato (Fig. 8). La terapia diuretica già assunta dalla paziente è stata aumentata a 125 mg/die di furosemide e 100 mg/die di canrenone, senza modificazione dell'ascite al controllo ecografico dopo sette giorni. Per tale motivo la paziente è stata ricoverata ed è stata sottoposta a paracentesi evacuativa di 5 litri di liquido ascitico. Il poter disporre delle informazioni derivanti dall'esame POCUS ha consentito decisioni terapeutiche relative ai percorsi assistenziali (ricovero ospedaliero) appropriati e condivisi da elementi oggettivi con i colleghi del PS, che hanno ricevuto una situazione decisamente definita.

POCUS in Medicina Generale

Il punto di vista dello specialista

Francesco Maria Bovenzi

Direttore, UOC Cardiologia ed Emodinamica, Ospedale "San Luca", Lucca

La congestione rappresenta il "primum movens" dell'ospedalizzazione nei pazienti con uno scompenso cardiaco, costituendo un importante bersaglio della terapia¹. La corretta valutazione dello stato volemico gioca un ruolo cruciale nel guidare la terapia, ma il solo esame obiettivo convenzionale non è sempre affidabile. Dalla necessità di andare oltre questi limiti e dalla continua ricerca di innovazione, si è sviluppato un interessante strumento diagnostico, l'ecografia *point of care* (POCUS), da eseguire direttamente al letto del paziente, in grado non solo di valutare con maggior accuratezza la volemia, ma anche di monitorare l'efficacia della terapia. Tale metodica consente la valutazione mirata del cuore, della vena cava inferiore e del fluido extravascolare polmonare e addominale, fornendo informazioni utili da

integrare con l'esame clinico per guidare un'efficace terapia².

La POCUS è unica tra gli strumenti diagnostici per diverse ragioni: in primo luogo, essa può essere utilizzata in ogni contesto specialistico di tipo medico o chirurgico; in secondo luogo, può essere eseguita da ogni componente del team, in ospedale come sul territorio, in elezione come nelle condizioni di emergenza-urgenza; infine – elemento forse più importante – fornisce informazioni che possono essere considerate definitive per adeguare persino cambiamenti immediati nella terapia in atto³. Alla luce delle incoraggianti premesse e considerazioni di Fabio Fichera e Italo Paolini su questo numero⁴, POCUS rappresenta un valido strumento diagnostico nelle mani del clinico, perché amplifica la visione del paziente con uno scompenso cardiaco e offre un valido aiuto nel disci-

minare il bisogno di assistenza domiciliare o l'opportunità di un'ospedalizzazione.

Bibliografia

- 1 Gheorghiadu M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med* 2006;119:S3-10.
- 2 Koratala A, Kazory A. Point of Care Ultrasonography for Objective Assessment of Heart Failure: Integration of Cardiac, Vascular, and Extravascular Determinants of Volume Status. *Cardiorenal Med* 2021;11:5-17.
- 3 Raiten J, Kiefer J, Gold A, et al. Point-of-Care Ultrasound – The Wild West of Medicine. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020;34:2865-2866.
- 4 Fichera F, Paolini I. L'ecografia *point of care* nello scompenso cardiaco in Medicina Generale. *Rivista SIMG* 2021;28(2):42-46.

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Bovenzi FM. POCUS in Medicina Generale. Il punto di vista dello specialista. *Rivista SIMG* 2021;28(2):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>

Report su organizzazione del lavoro e assistenza in Medicina Generale durante la prima ondata della pandemia da SARS-CoV-2 nella zona della Versilia

Pier Lorenzo Franceschi¹, Alessandro Squillace^{1,2}

¹ Animatore di formazione MMG, Versilia; ² Coordinatore AFT, Camaiore

Riassunto

La pandemia da SARS-CoV-2 ha messo a dura prova il Sistema Sanitario Nazionale (SSN), in parte per la eccezionalità dell'evento, in parte per delle problematiche legate all'organizzazione sia del settore ospedaliero che del settore territoriale.

Si è dato grande risalto ai problemi di sovraffollamento degli ospedali e delle terapie intensive, considerando solo in parte il lavoro effettuato dalla Medicina Generale (MG).

Lo studio osservazionale retrospettivo, condotto fra i medici di medicina generale (MMG) della Versilia (distretto della ASL – Azienda Sanitaria Locale – Toscana Nord Ovest), ha mostrato, in linea con altre ricerche, che la MG ha preso in cura un numero molto elevato di pazienti affetti da SARS-CoV-2.

Nonostante le difficoltà dovute all'assenza iniziale di indirizzi operativi, alla penuria di dispositivi di protezione individuale (DPI), al ritardo nell'attivazione delle Unità Speciali di Continuità Assistenziale (USCA) per le visite dei pazienti domiciliari, alle difficoltà comunicative con le strutture del SSN, la MG ha saputo riorganizzarsi, contribuendo a evitare il collasso delle strutture ospedaliere, che nel frattempo si erano riconvertite e riorganizzate per far fronte all'emergenza infettiva.

Introduzione

È il 31 dicembre 2019 quando le autorità cinesi riferiscono all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) l'insorgenza di numerosi casi di polmonite atipica a eziologia non nota, correlati al mercato del pesce e di animali vivi a Wuhan, provincia dell'Hubei in Cina. Alcuni medici cinesi cominciano a pensare che i diversi casi di polmonite interstiziale, rilevati già dagli inizi di dicembre 2019, siano dovuti allo stesso agente patogeno.

Il 9 gennaio 2020 il *Center for Disease Control* cinese comunica di aver identificato l'agente causale in un nuovo virus, chiamato SARS-CoV-2, della famiglia dei coronavirus (virus responsabili di varie patologie, che vanno dal comune raffreddore alla SARS, epidemia del 2003/2004). Il 20 gennaio 2020 alcuni scienziati cinesi scoprono che il virus si trasmette da uomo a uomo, non da animale a uomo come si credeva. Per questo motivo, il 23 gennaio, Wuhan entra in lockdown. Il 31 gennaio si scoprono i primi 2 casi in Italia: due turisti cinesi. Il 21

febbraio risulta positivo un uomo di 38 anni residente a Codogno. Scatta la ricerca del "paziente zero" e, poco dopo, muore il primo italiano, un uomo di 78 anni. Il 23 febbraio entrano in vigore le "zone rosse" in 11 comuni della Lombardia e il 9 marzo l'intero Paese è in lockdown. Durerà fino al 18 maggio. Durante questo periodo si cerca di organizzare un sistema di test e tracciamento; gli ospedali, nel nord del Paese, sono in difficoltà, si organizzano dei reparti "COVID", si rilevano i problemi di contagio nelle Residenze Sanitarie Assistite (RSA).

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Franceschi PL, Squillace A. Report su organizzazione del lavoro e assistenza in Medicina Generale durante la prima ondata della pandemia da SARS-CoV-2 nella zona della Versilia. *Rivista SIMG* 2021;28(2):48-52.

© 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 la Medicina Generale (MG), che perde un alto numero di colleghi contagiati durante l'attività lavorativa, si pone il problema di come visitare i pazienti, in studio e a domicilio, in sicurezza. Il 9 marzo 2020 viene emanato il D.L. 14/2020, che all'art. 8 prevede l'obbligo per le regioni di istituire le Unità speciali per la gestione domiciliare dei pazienti affetti da coronavirus (c.d. Unità Speciali di Continuità Assistenziale, USCA), composte da un medico e da un infermiere dotati di opportuni dispositivi di protezione individuale (DPI), che vengono però attivate a livello di ASL in tempi piuttosto lunghi rispetto all'emergenza e in numero inizialmente insufficiente.

Anche il tracciamento del contagio con i test molecolari si rivela difficoltoso, fra i passaggi burocratici della richiesta da parte dei medici, le lunghe attese, i ritardi nella comunicazione dei risultati.

E intanto cominciano le prime considerazioni sulla inadeguatezza della MG, così come organizzata, a sostenere l'impatto della pandemia. Per questo motivo, ci siamo proposti di valutare quali procedure sono state adottate dai medici di medicina generale (MMG) della zona Versilia, relativamente alla organizzazione del lavoro, alle sue criticità e ai dati clinici di epidemiologia e trattamento.

Materiali e metodi

Abbiamo preparato, in formato Excel, due schede di rilevazione (Tab. I, II), che sono state inviate ai medici delle Associazioni Funzionali Territoriali (AFT) della Versilia: hanno aderito alla ricerca il 62,5% dei medici, per un totale di 75 MMG, e 100474 assistiti, corrispondenti al 62,79% della popolazione della Versilia (Tab. III).

La **scheda A-rilevazione dati clinici** (Tab. I) rileva la epidemiologia delle infezioni da SARS-CoV-2, con il numero dei casi accertati, dei ricoveri, dei decessi, dell'utilizzo delle USCA e di alcune terapie che sono state usate nella fase iniziale della pandemia, seguendo le opinioni degli esperti, peraltro senza evidenze di letteratura confermate da trial ben condotti.

La **scheda B-rilevazione criticità** (Tab. II) intende valutare come si erano organizzati i MMG di fronte a un inatteso e complica-

TABELLA I.
Scheda A-rilevazione dati clinici.

N° COVID accertati (tampone positivo)
N° COVID con precedente (< 14 giorni) frequentazione ambienti sanitari con casi accertati
N° COVID con precedente esposizione a casi accertati di familiari e/o colleghi
N° COVID ricoverati in ambiente ospedaliero (AO) dopo l'insorgenza della malattia
N° COVID ricoverati e deceduti in AO
N° COVID ricoverati e guariti (2 tamponi successivi negativi)
N° COVID guariti ma deceduti entro i primi 30 giorni dalla guarigione (per qualsiasi causa)
N° COVID trattati a domicilio senza ausilio delle USCA
N° COVID trattati a domicilio con l'ausilio delle USCA
N° COVID trattati a domicilio e guariti
N° COVID seguiti a domicilio con calcolo MEWS (<i>Modified Early Warning Score</i>)
N° COVID seguiti a domicilio con pulsossimetro e test del cammino
N° COVID trattati a domicilio con idrossiclorochina
N° COVID che hanno presentato effetti collaterali gravi da idrossiclorochina
N° COVID che hanno associato azitromicina a idrossiclorochina
N° COVID trattati a domicilio con EBPM (eparine basso peso molecolare)
N° COVID sospetti per clinica e/o diagnostica ma risultati negativi al tampone
N° COVID deceduti in RSA
N° COVID ricoverati e guariti in RSA

to stravolgimento della loro attività, con un aumento vertiginoso delle richieste di consulenza telefonica e con l'enorme difficoltà di continuare la normale gestione delle cronicità e delle richieste di altro genere non differibili.

La rilevazione dei dati ha interessato il periodo **1 febbraio - 31 maggio 2020**, che è stato, per diversi aspetti, il più difficile.

I dati sono stati ricercati a posteriori dai MMG partecipanti nelle schede cliniche presenti sul proprio database e sul portale regionale, che forniva i dati dei tamponi effettuati e del loro esito (Sistema Informativo Sanitario Prevenzione Collettiva, SISPC).

Risultati

L'elaborazione dei dati è stata condotta dagli animatori di formazione e presentata in un successivo incontro con i MMG.

I risultati cumulativi per le 6 AFT, e quindi 75 MMG e 100474 assistiti, sono riportati nelle Figure 1 e 2.

Nella scheda di **rilevazione A-dati clinici** (Fig. 1) si può notare come il numero complessivo dei pazienti affetti da COVID nel periodo marzo-maggio 2020, "intercettati" dalla MG, sia stato 489, cioè lo 0,48% della popolazione: nella "prima ondata" la diffusione del virus in Toscana è stata limitata, inferiore ad altre regioni. I sospetti risultati negativi al tampone sono stati 859 su 1348. I ricoverati sono stati 122, ovvero il 24,9% dei contagiati, e i deceduti sono stati 62 (di cui 13 ricoverati in RSA), con una letalità apparente del 12,67%.

Il ricorso alle USCA, anche per il ritardo nella loro attivazione, vi è stato per il 24,9% dei positivi. È stata usata la valutazione con il saturimetro e il test del cammino nel 34,1%

TABELLA II.**Scheda B-rilevazione criticità.**

Organizzazione lavoro	Si	No
Lavoro su appuntamento		
Triage telefonico con limitazione degli accessi e risoluzione telefonica problemi minori		
Triage telefonico per COVID sospetti		
Registrazione dati su scheda triage MW (MilleWin gestionale)		
Triage telefonico per cronicità		
Registrazione dati cronicità (scompenso, diabete, BPCO) su problema MW		
Monitoraggio telefonico COVID sospetti		
Registrazione dati COVID sospetti su scheda monitoraggio MW		
Materiale informativo ai pazienti (mail, SMS, Whatsapp)		
Materiale informativo in sala di aspetto		
Disattivazione e controllo impianti areazione		
Percorsi e/o sanificazione Sala aspetto e Ambulatorio		
Uso dispositivi protezione individuale		
Criticità		
Mancanza mascherine FFP2		
Mancanza camici		
Mancanza tamponi		
Mancanza saturimetri		
Impossibilità a prescrivere direttamente tamponi		
Ritardo nella attivazione USCA		
Difficoltà prescrizione dematerializzata		
Difficoltà sanificazione ambulatorio		
Difficoltà gestione telefonica appuntamenti		
Difficoltà a reperire farmaci		
Difficoltà a gestire malati fragili e domiciliari		
Difficoltà a gestire cronicità		

dei positivi, probabilmente in relazione alla gravità del caso, alla carenza dei saturimetri e alle difficoltà logistiche della prima fase. Alcuni pazienti, i più impegnati, sono stati seguiti anche con il calcolo MEWS, una scala di valutazione di stabilità clinica del paziente.

Si è usata la terapia secondo le indicazioni degli esperti, successivamente confermate solo in parte, nel 15,9% dei pazienti. L'utilizzo è stato effettuato in relazione alla gravità del caso, ma in modo limitato per la mancanza di indicazioni in letteratura. Le terapie considerate sono state idrossi-

clorochina, azitromicina e EBPM, utilizzate secondo le raccomandazioni per la terapia farmacologica dei pazienti a domicilio indicate dalla Regione Toscana.

Nella scheda di rilevazione delle modalità organizzative (Fig. 2) si può notare come l'87,5% dei MMG abbia adottato immediatamente il sistema di ricevimento su appuntamento.

La totalità dei MMG ha continuato, anche se con molte difficoltà, il controllo dei pazienti cronici (diabete, insufficienza cardiaca, BPCO, ma anche dolore cronico, disturbi della tiroide e oncologici) e la registrazione dei dati in cartella.

È stato un lavoro di enorme importanza, considerando che gli ospedali avevano deviato tutte le proprie risorse sulla gestione dell'emergenza COVID-19, riducendo drasticamente le visite specialistiche ambulatoriali e gli accertamenti non urgenti.

Tutti i MMG hanno adottato le buone pratiche di sanificazione raccomandate e hanno utilizzato DPI, in gran parte acquistati personalmente, considerando le difficoltà nella fornitura da parte delle ASL.

La Tabella IV mostra la percentuale per le diverse criticità affrontate nella "prima ondata" della pandemia. Si può notare come, pur con alcune differenze fra le AFT, si siano avute criticità, che hanno ovviamente pesato sulla gestione dei casi, nella fornitura dei DPI, nell'accesso ai tamponi, nella disponibilità dei saturimetri, nella continuità assistenziale dei pazienti fragili domiciliari, nella gestione telefonica degli appuntamenti. Meno critica è stata la risposta delle USCA, che si sono dimostrate un valido aiuto per i MMG, e la possibilità, attesa da molto tempo, della prescrizione dematerializzata delle ricette.

Discussione

La MG, in Versilia come nel resto d'Italia, durante il periodo della prima ondata di pandemia da SARS-CoV-2 è stata messa a dura prova.

Ha dovuto reinventare procedure di presa in carico dei pazienti, adottando con molte difficoltà la consulenza telefonica. Ha dovuto imparare sul campo e senza il supporto di LG (Linee Guida), almeno per le prime settimane, il triage telefonico dei pazien-

TABELLA III.

Numero di MMG coinvolti e pazienti arruolati.

	N° MMG	N° pazienti arruolati
AFT1	15	19870
AFT2	15	19450
AFT3	8	10632
AFT4	15	21418
AFT5	9	12534
AFT6	13	16570
Tot	75 su 120	100474 su 160649 ca.

FIGURA 1.

Dati cumulativi scheda A.

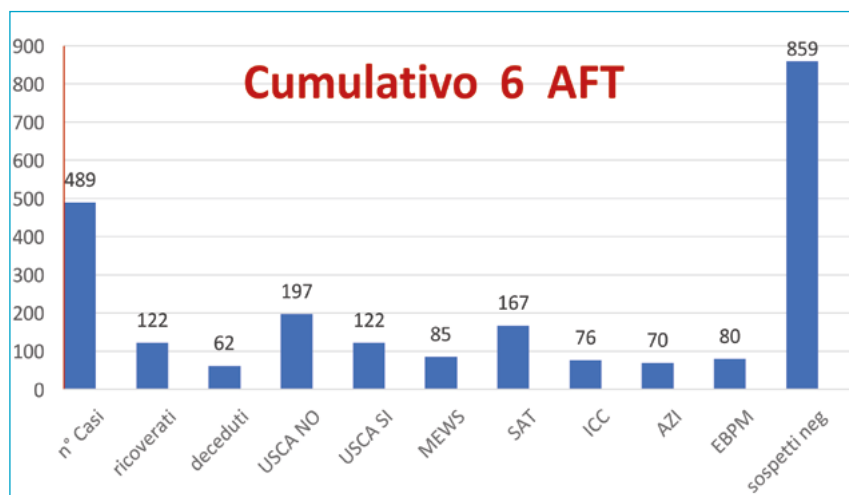
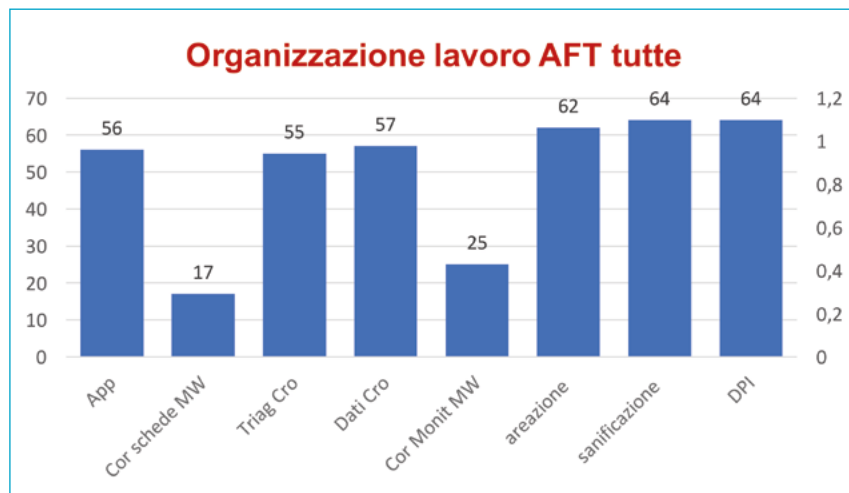


FIGURA 2.

Dati cumulativi scheda B 1ª parte.



ti con disturbi compatibili con COVID-19, per evitare l'accesso in ambulatorio e la possibile diffusione del virus, prendendo decisioni difficili, anche dal punto di vista medico-legale, possibili solo attraverso la conoscenza del paziente e un lungo rapporto di fiducia.

Ha dovuto anche strutturare procedure per continuare la presa in carico dei pazienti cronici, quasi sempre senza possibilità di riferimento al secondo livello.

La difficoltà di poter richiedere e avere in tempi utili le risposte agli esami di approfondimento è stata attenuata, anche qui, dalla profonda conoscenza del paziente e da un esteso utilizzo della valutazione clinica.

È da notare anche una certa dispersione di comportamento fra MMG e fra AFT, spiegabile certamente con delle differenze di organizzazione e di contesto.

Tuttavia, appare evidente quanto migliore poteva essere la presa in carico della popolazione utilizzando procedure standardizzate, costruite su linee guida nazionali condivise fra ospedale e territorio e praticate dalla intera MG, in cui fosse indicato chiaramente un percorso diagnostico terapeutico-assistenziale.

Tutto questo mostra come sia necessario rimodulare l'organizzazione della MG, investendo risorse economiche per aumentare il numero, o meglio, per fornire a tutti i MMG delle indennità adeguate per assistenti di studio e infermieri, dedicati ai pazienti del MMG singolo o del gruppo e in quotidiano contatto con il/i MMG della struttura, oltre a delle ulteriori risorse per locali idonei e per una minima strumentazione "point of care". Si potrebbe così disegnare una MMG moderna, diffusa, vicina al paziente, in grado di seguire le cronicità e pronta a sfide complesse come un evento pandemico.

Fra le tante difficoltà, ci sembra opportuno sottolineare la ritardata attivazione delle USCA, le estenuanti procedure per richiedere tamponi e per avere delle risposte in tempi clinicamente utili, le complicazioni certificative.

I MMG della Versilia sono riusciti comunque a tenere a domicilio un grandissimo numero di pazienti affetti da COVID-19, contribuendo in modo fondamentale alla lotta alla pandemia.

TABELLA IV.*Dati cumulativi scheda B 2ª parte*

Criticità	AFT1	AFT2	AFT 3	AFT 4	AFT 5	AFT 6
FP2	70	100	90	100	100	90
Camici	50	95	90	33	100	60
Tamponi	100	100	90	73	100	80
Saturimetri	60		100	60	100	60
Precr tamp	100	45	62	63	55	70
USCA ritardo	12	80	12	40	55	30
Dema	50	30	37	20	22	2
Sanificazione	60	70	40	65	33	30
Diff app tel	30	30	37	65	33	40
Farmaci	10	48	37	60	100	50
Dom frag	40	40	50	40	100	40

Conclusioni

Questa ricerca osservazionale, anche se può presentare qualche difetto di registrazione, indica come nel complesso la MG della Versilia (ma crediamo che la considerazione sia estendibile a tutta la MG toscana) abbia retto l'impatto della prima ondata della pandemia da SARS-CoV-2 e come, continuando con attenzione e disponibilità a seguire i pazienti cronici e ad affrontare i problemi urgenti, abbia contribuito a evitare il collasso delle strutture ospedaliere.

La ricerca è stata possibile grazie all'aiuto degli altri coordinatori delle AFT della Versilia – **Giuseppe Cavarani, Massimo Del Mutolo, Massimo Pardini, Paola Pucci, Riccardo Sarti**, che si sono rivelati indispensabili nella raccolta dei dati – e di tutti i MMG che hanno partecipato allo studio.



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.2 Vol.28 Marzo-Aprile 2021

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Prevalenza d'uso della terapia contraccettiva ormonale e d'emergenza in Medicina Generale	2
Pattern di utilizzo dei corticosteroidi orali nei pazienti con asma grave in carico alla Medicina Generale Italiana	7
Collaborazioni e Progetti Nazionali/Internazionali	10-12
Health Search Dashboard	13

ANALISI IN MEDICINA GENERALE

Prevalenza d'uso della terapia contraccettiva ormonale e d'emergenza in Medicina Generale

La contraccezione è una tematica estremamente complessa nel nostro Paese; circa il 42% delle donne Italiane con meno di 25 anni non fa uso di alcun metodo contraccettivo durante la prima esperienza sessuale.

A cura di *Loris Pagano, Ilaria Miano e Ilaria Mordacchini*

[continua a pag. 2](#)



RICERCA INTERNAZIONALE

Pattern di utilizzo dei corticosteroidi orali nei pazienti con asma grave in carico alla Medicina Generale Italiana

L'asma colpisce ad oggi circa 300 milioni di persone in tutto il mondo, con una prevalenza nella popolazione generale in costante aumento negli ultimi decenni.

A cura di *Davide L. Vetrano, Alberto Zucchelli, Elisa Bianchini, Ettore Marconi, Francesco P. Lombardo, Claudio Cricelli, Francesco Lapi*

[continua a pag. 7](#)



CONTATTI

HEALTH SEARCH (SIMG)

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

IQVIA (Contact Center) Assistenza Tecnica

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

Prevalenza d'uso della terapia contraccettiva ormonale e d'emergenza in Medicina Generale

A cura di **Loris Pagano**¹, **Ilaria Miano**² e **Ilaria Mordacchini**²

¹ MMG SIMG Roma

² Università La Sapienza Roma

Panorama

La contraccezione è una tematica estremamente complessa nel nostro Paese; circa il 42% delle donne Italiane con meno di 25 anni non fa uso di alcun metodo contraccettivo durante la prima esperienza sessuale. L'Italia risulta essere inoltre il fanalino di coda per quanto concerne l'uso di contraccettivi ormonali rispetto agli altri paesi europei.

I farmaci a base di estrogeni e/o progestinici possono essere somministrati per via orale (pillola anticoncezionale e minipillola) o attraverso specifici dispositivi come l'anello a rilascio ormonale intravaginale, il cerotto transdermico, l'impianto ormonale sottocutaneo e le spirali intrauterine.

In Italia, la contraccezione ormonale viene scelta solo dal 16,2% delle donne - un dato fra i più bassi a livello europeo considerando una media pari al 21,4% - con marcate differenze a livello regionale. Il basso utilizzo di tale approccio contraccettivo è dovuto a svariati fattori, tra cui: disinformazione, timori correlati a motivi di salute/estetici, costo. **Tutto questo, associato ad una limitata considerazione del tema contraccezione a livello generale, si riflette sull'elevato numero di gravidanze indesiderate nel nostro Paese: in Italia si stima che 1 gravidanza su 4 sia indesiderata.**

Oltre alla contraccezione ordinaria, esiste anche la contraccezione d'emergenza; lo scopo è di fornire un ulteriore strumento volto a ridurre il rischio

di una gravidanza indesiderata, agendo in seguito all'eventuale rapporto a rischio, scongiurando così l'eventuale ricorso all'interruzione volontaria. Difatti, tale contraccezione consiste nel tentativo di ritardare o bloccare l'eventuale ovulazione, senza però avere effetti abortivi.

Proprio il termine emergenza suggerisce che l'uso di tale approccio terapeutico dovrebbe rappresentare una misura occasionale, e non dovrebbe mai sostituire un metodo contraccettivo abituale.

Ad oggi, in Italia sono state approvate per la contraccezione d'emergenza due diverse molecole: il levonorgestrel (conosciuta anche come pillola del giorno dopo) e l'ulipristal acetato (cosiddetta "pillola dei cinque giorni dopo"). Tuttavia, questa terminologia è impropria e può indurre in errore, in quanto la percentuale di successo dei farmaci decresce all'aumentare delle ore trascorse dal rapporto a rischio, nonostante sia possibile utilizzarli fino a 72 (levonorgestrel) e 120 ore (ulipristal acetato).

Attualmente, entrambe le terapie possono essere acquistate senza prescrizione medica dalle donne maggiorenni in farmacia e nelle parafarmacie (l'obbligo di ricetta è stato cancellato dalle determinazioni AIFA del 2015 e 2016). Inoltre, nell'ottobre 2020, AIFA ha abolito la necessità di ricetta medica per l'acquisto della pillola con ulipristal acetato anche per le minorenni.

Considerando quanto precedentemente

riportato, nonché a causa della scarsità di studi pubblicati sul tema contraccezione ormonale e d'emergenza, risulterebbe di estremo interesse ed utilità riuscire ad inquadrare dal punto di vista epidemiologico l'uso di tali approcci contraccettivi a livello italiano.

Sulla base di tali premesse, il seguente studio di farmacoutilizzazione si è posto l'obiettivo di analizzare la prevalenza d'uso della terapia contraccettiva ormonale e d'emergenza a partire dai dati della Medicina Generale, presenti all'interno del database Health Search.

Costruzione degli indicatori

A partire dalla popolazione attiva di sesso femminile 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 d'uso (%) di contraccettivi ormonali, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti di sesso femminile con almeno una prescrizione di contraccettivi ormonali (ATC: G03AA15; G03AC09; G03AA09; G03AB05; G03AA16; G03AA12; G03AB08; G03AA14; G03AA13; G03AC08; G03AA10; G03AB06; G03AA07) nell'anno;
- **denominatore:** numero di pazienti di sesso femminile presenti e attivi nella popolazione dei medici ricercatori HS nel medesimo anno.

Tabella 1. Prevalenza d'uso (%) di contraccettivi ormonali, con relativa quota di generici, e di contraccettivi orali d'emergenza nella popolazione di sesso femminile attiva del campione degli 800 Medici HS. Anni 2010 - 2019.

Anno	Contraccezione ormonale	% generici	Contraccezione d'emergenza
2019	2,74	4,81	0,03
2018	2,77	3,74	0,03
2017	2,82	2,73	0,05
2016	3,24	2,00	0,06
2015	3,21	1,33	0,13
2014	3,47	0,82	0,14
2013	3,70	0,55	0,15
2012	3,90	0,28	0,15
2011	4,09	0,13	0,14
2010	4,35	0,07	0,15

Prevalenza d'uso (%) di contraccettivi orali d'emergenza, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti di sesso femminile con almeno una prescrizione di contraccettivi d'emergenza (ATC: G03AD*) nell'anno;
- **denominatore:** numero di pazienti di sesso femminile presenti e attivi nella popolazione dei medici ricercatori HS nel medesimo anno.

Tutte le analisi sono state stratificate per fascia d'età e regione di residenza.

Risultati dell'analisi

A partire dalla popolazione di assistiti degli 800 MMG ricercatori HS, tra il 2010 ed il 2019 emergeva una progressiva riduzione nella prevalenza d'uso della terapia contraccettiva ormonale, dal 4,35% nel 2010 al 2,74% nel 2019, nonché della contraccezione d'emergenza che si attestava allo 0,03% nel 2019 rispetto allo 0,15% riscontrato nel 2010.

In merito alla frequenza d'uso di generici

per i contraccettivi ormonali, emergeva un netto aumento a partire dal 2015 (1,33%), raggiungendo una quota pari al 4,81% nel 2019 (**Tabella 1**).

Analizzando la prevalenza d'uso di contraccettivi ormonali stratificata in base alle classi d'età, la stima più elevata si riscontrava per la fascia d'età compresa tra i 15 ed i 24 anni (8,50%) per poi decrescere progressivamente fino a valori inferiori all'1% a partire dalla fascia 55-64 anni (**Figura 1**).

Figura 1. Prevalenza d'uso (%) di contraccettivi ormonali nella popolazione di sesso femminile attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per classi d'età. Anno 2019.

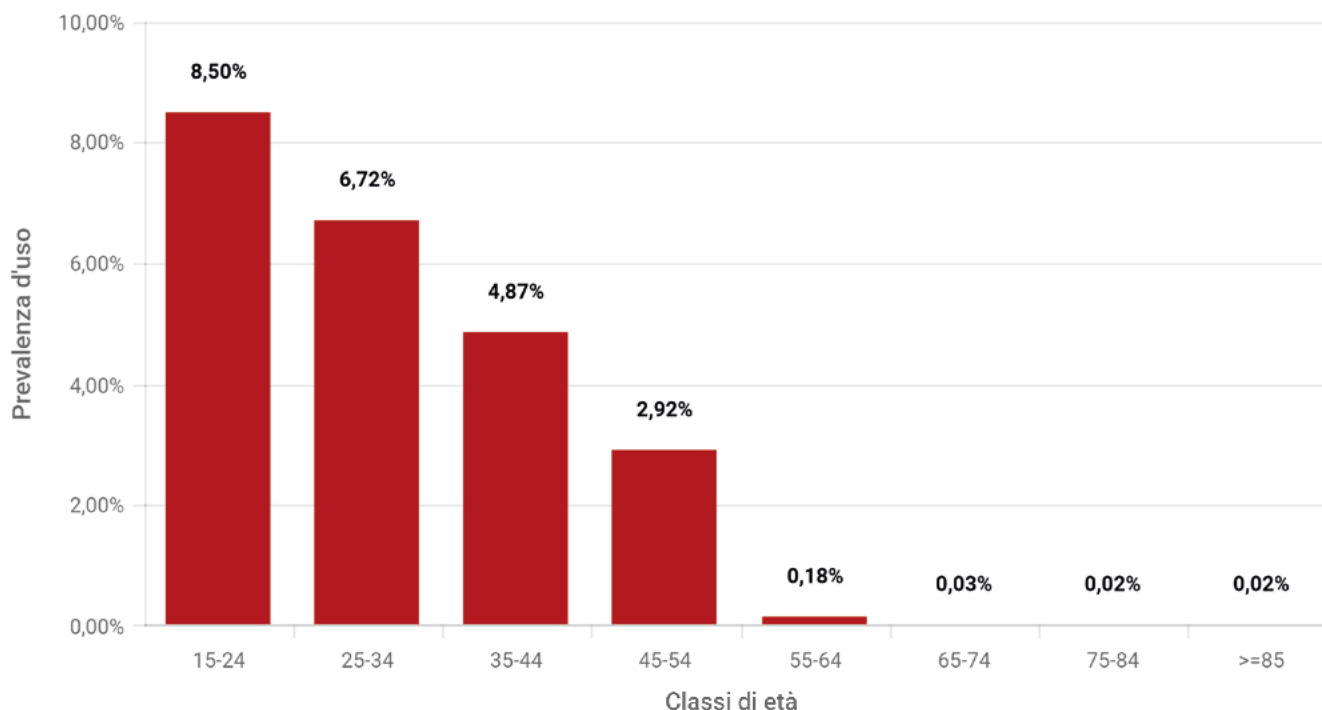


Figura 2. Prevalenza d'uso (%) di contraccettivi orali d'emergenza nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per classi d'età. Anno 2019.

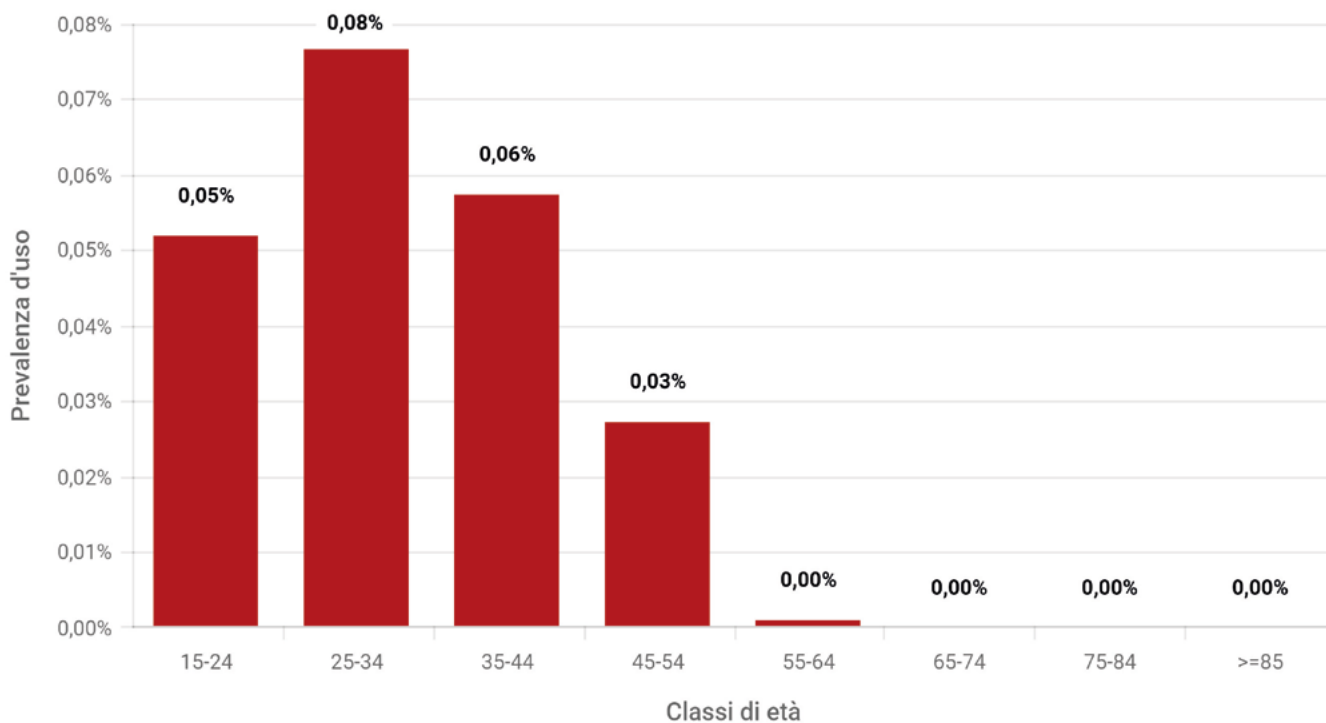


Figura 3. Prevalenza d'uso (%) di contraccettivi ormonali nella popolazione di sesso femminile attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per regione. Anno 2019

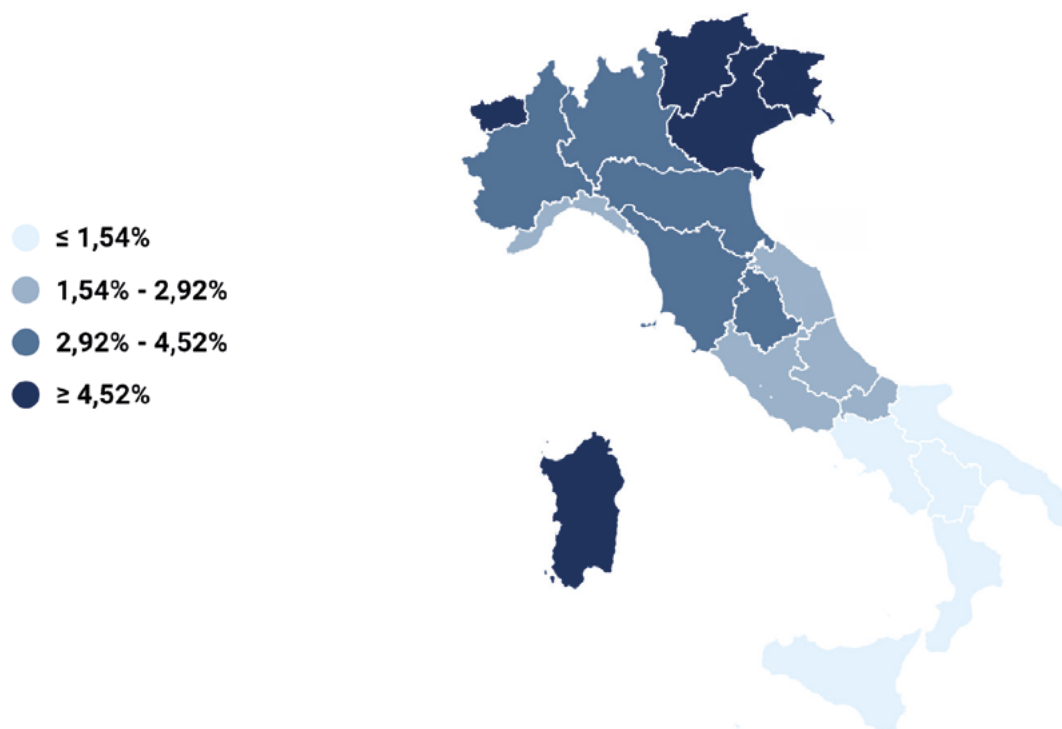
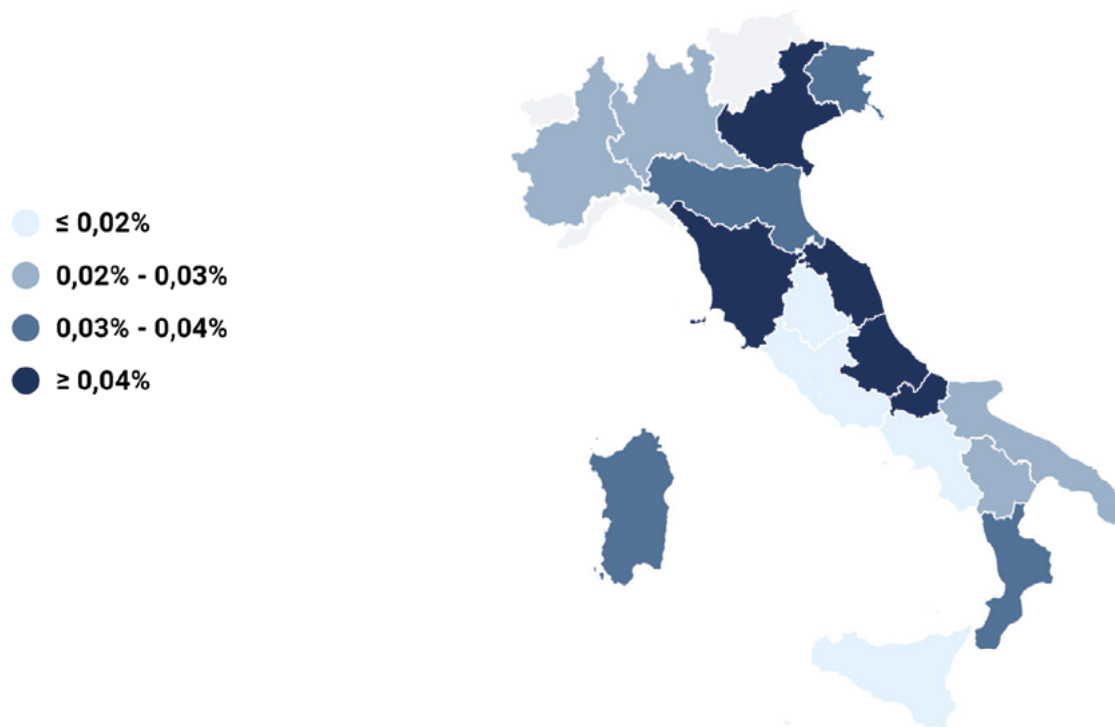


Figura 4. Prevalenza d'uso (%) di contraccettivi orali d'emergenza nella popolazione di sesso femminile attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per regione. Anno 2019



Un trend simile si osservava anche per la contraccezione d'emergenza.

Difatti, le fasce d'età caratterizzate da una maggiore prevalenza d'uso risultavano quelle comprese tra i 15 ed i 54 anni, con il picco nelle pazienti tra i 25 ed i 34 anni (0,08%) (Figura 2).

Analizzando la prevalenza d'uso di contraccettivi ormonali nel 2019 con dettaglio regionale, si osservava un certo gradiente d'uso Nord-Sud, **con l'eccezione della Sardegna la quale era caratterizzata dalla stima di prevalenza più elevata a livello italiano (7,60%). Facevano seguito la Valle d'Aosta (6,08%), il Friuli-Venezia Giulia (5,12%), il Trentino-Alto Adige (4,69%) ed il Veneto (4,62%) (Figura 3).** Diversamente, per quanto concerne la prevalenza d'uso di contraccettivi d'emergenza, si osservava una maggiore eterogeneità geografica, imputabile ad un numero nettamente più ridotto di utilizzatori. **La Regione con la stima di prevalenza d'uso più elevata risultava essere l'Abruzzo (0,09%), seguita dal Molise (0,08%), dalle Marche (0,05%),**

dalla Toscana (0,04%) ed infine dal Veneto (0,04%) (Figura 4).

Il parere del medico di medicina generale

Con il nostro gruppo di lavoro abbiamo voluto indagare, a seguito di numerose richieste di chiarimento giunteci a studio, il grado di conoscenza della popolazione riguardo la contraccezione orale d'emergenza. Tramite un questionario telematico, con registrazione delle risposte totalmente anonima, abbiamo indagato la volontà di informazione, i relativi mezzi comunicativi, le opinioni riguardo l'utilizzo, la necessità di prescrizione, la facoltà di obiezione del medico e/o del farmacista, la subordinazione ad un test negativo di gravidanza ed eventuali eventi avversi sul nascituro qualora si instaurasse una gravidanza. Inoltre, per coloro che hanno avuto necessità di ricorrere ai contraccettivi orali d'emergenza, si sono indagate motivazioni ed eventuali difficoltà riscontrate. **Sono state registrate 5044**

risposte valide, principalmente nella fascia d'età 20-30 anni e per l'88% provenienti da donne. Di queste, il 99,92% ha sentito parlare almeno una volta della contraccezione orale d'emergenza ed ha quindi avuto accesso alla sezione riguardante specificatamente i cinque items volti ad indagare il reale grado di conoscenza dell'argomento; si è poi proceduto ad analizzare le risposte sia singolarmente che in maniera aggregata. Al fine di valutare un eventuale bias dovuto ad una conoscenza derivante dal settore lavorativo di appartenenza, e quindi non rappresentativa della conoscenza della popolazione media, si è proceduto all'analisi separando il campione in donne appartenenti all'ambito sanitario e donne che invece ne sono estranee. **Dei 595 uomini intervistati, tutti hanno dichiarato di conoscere la contraccezione orale d'emergenza principalmente tramite internet o il gruppo amicale, ma avrebbero preferito essere informati dal proprio Medico di Medicina Generale.**

Per quanto concerne il campione femminile, delle 4449 rispondenti il 32,48% appartiene all'ambito sanitario ed ha ottenuto punteggi medi più alti rispetto alle donne non sanitarie.

In entrambi i sottogruppi, gli aspetti meno conosciuti riguardano la possibilità del medico di avvalersi dell'obiezione di coscienza e gli eventuali effetti avversi sul nascituro qualora dovesse instaurarsi una gravidanza nonostante l'utilizzo della contraccezione orale d'emergenza. **Del campione in studio, il 45,92% ha fatti ricorso ai farmaci emergenziali, di cui circa il 65% per fallimento di un metodo contraccettivo. 286 donne hanno incontrato difficoltà nell'iter per l'acquisto del farmaco, in particolare oltre il 60% non ha ricevuto agevolmente la prescrizione medica.**

Nonostante i punteggi medi siano positivi, le percentuali relative alla non conoscenza dell'argomento o ad una conoscenza errata rendono evidente l'importanza di realizzare un processo di informazione

sulla contraccezione orale d'emergenza. **Inoltre, poiché è stata evidenziata una carenza anche nelle donne appartenenti all'ambito sanitario, è fondamentale che il processo d'informazione parta dalle aule accademiche per poi continuare capillarmente nelle realtà territoriali al fine di educare le donne non solo alla contraccezione orale d'emergenza ma ad una contraccezione ordinaria ed una sessualità consapevole.** Infatti, come già emerso dallo studio dell'HS, non tutte le donne sessualmente attive ed in età fertile utilizzano metodi contraccettivi pur non desiderando una gravidanza; in particolare, nel nostro campione circa 800 donne su 3838 non avevano rapporti protetti o ritenevano il coito interrotto un metodo contraccettivo efficace. Anche nel nostro campione, le motivazioni alla base del mancato utilizzo della contraccezione ormonale d'emergenza riguardano principalmente i rischi per la salute, con il farmaco considerato una vera e propria "bomba ormonale".

Pur insistendo sulla emergenzialità della richiesta, bisogna rassicurare le pazienti poiché il dosaggio ormonale è molto basso ed il tempo di somministrazione decisamente breve, quindi l'uso del farmaco è considerato vantaggioso rispetto a rischi provati e teorici. **Tuttavia, è fondamentale che, di fronte ad una richiesta di contraccezione d'emergenza, il Medico di Medicina Generale intervenga al fine di incentivare un uso corretto della contraccezione ordinaria.**

Per approfondire...

- Di Paolo M and Turillazzi E. **Epidemiology of snoring and its consequences.** Eur J Contracept Reprod Health Care. 2018 Jun;23(3):237-241.
- WHO. **Selected practice recommendations for contraceptive use** – 3rd ed.
- Regidor PA. **Clinical relevance in present day hormonal contraception.** Horm Mol Biol Clin Investig. 2018 Oct 26;37(1).
- Cagnacci A, et al., **Use of contraception by women with induced abortion in Italy.** Minerva Ginecol. 2014 Dec;66(6):521-5.
- Olivari MG et al., **Italian Adolescents and Emergency Contraception: A Focus Group Study.** J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017 Feb;30(1):41-46.

RICERCA INTERNAZIONALE

Pattern di utilizzo dei corticosteroidi orali nei pazienti con asma grave in carico alla Medicina Generale Italiana

Davide L. Vetrano^{1,2}, **Alberto Zucchelli**³, **Elisa Bianchini**⁴, **Ettore Marconi**⁴, **Francesco P. Lombardo**⁵, **Claudio Cricelli**⁵, **Francesco Lapi**⁴

¹ Dept. of Geriatrics, Catholic University of Rome and IRCCS Fondazione Policlinico "A. Gemelli", Rome, Italy. ² Aging Research Center, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet and Stockholm University, Sweden. ³ Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Brescia, Italy. ⁴ Health Search, Italian College of General Practitioners and Primary Care, Florence, Italy ⁵ Italian College of General Practitioners and Primary Care, Florence, Italy.

Tratto da: **Respiratory Medicine**

Sito web: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(20\)30086-X/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(20)30086-X/fulltext)

Il contesto

L'asma colpisce ad oggi circa 300 milioni di persone in tutto il mondo, con una prevalenza nella popolazione generale in costante aumento negli ultimi decenni. Tale patologia risulta essere una delle principali cause di disabilità oltre ad avere un notevole impatto in termini di costi legati all'assistenza sanitaria. È ormai ben noto come l'asma rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo di altre malattie respiratorie croniche - inclusa la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) – nonché per l'insorgenza di polmoniti.

Considerando la totalità dei pazienti asmatici, quelli affetti da asma grave - di solito meno del 10% - assorbono circa la metà dei costi associati a questa condizione. La progressione dell'asma verso forme più gravi si caratterizza da un aumento nella frequenza delle esacerbazioni, le quali solitamente richiedono l'uso di

corticosteroidi sistemici per il controllo della sintomatologia.

Nonostante la comprovata efficacia di tale terapia, è noto in letteratura come un uso uguale o superiore a 4



prescrizioni nell'anno comporti un aumento significativo nel rischio di eventi avversi principalmente legati alle eventuali comorbidità presenti,

come: osteoporosi, ipertensione, obesità, Diabete Mellito di tipo 2 (DM2), ulcere/sanguinamenti gastrointestinali, fratture e cataratta.

Grazie alla disponibilità di nuove terapie biologiche che mirano direttamente ai recettori IgE, IL-5 e IL-5, il peso dei corticosteroidi sistemici nel trattamento dell'asma grave si è progressivamente ridotto. Tuttavia, l'uso di tale approccio terapeutico rimane comunque frequente in questi pazienti, sia come trattamento cronico che per la gestione delle riacutizzazioni.

Poiché ad oggi sono scarse le evidenze di letteratura relativamente ai fattori associati all'uso di corticosteroidi sistemici nel setting della Medicina Generale (MG), il seguente studio si è posto l'obiettivo di analizzare il pattern di utilizzo di tale terapia nel trattamento dell'asma grave, nonché di identificare i fattori associati al loro utilizzo.

Lo studio

A partire da tale scenario, la SIMG, in collaborazione con l'Università Cattolica di Roma e l'Università di Brescia ha condotto uno studio volto ad analizzare il pattern di utilizzo dei corticosteroidi sistemici, in termini di prevalenza d'uso annuale tra il 1 gennaio 2013 ed il 31 dicembre 2017, nei pazienti con asma grave nel setting della MG, nonché identificare i fattori associati alla prescrizione di tali trattamenti. Quest'ultimi comprendevano fattori demografici (sesso ed età) e clinico-patologici, come atopia, rinosinusite cronica, poliposi nasale, BPCO, malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), depressione e ansia, sovrappeso e obesità, diabete mellito, malattie cardio e cerebrovascolari, cancro, artrosi e precedenti esacerbazioni asmatiche, le quali sono state categorizzate e definite come moderate, nel caso di una diagnosi di asma associata ad una prescrizione di corticosteroidi sistemici, o severe, in caso di ospedalizzazione o accesso in Pronto Soccorso (PS) per ragioni legate all'asma. L'associazione tra questi fattori e la prescrizione di corticosteroidi sistemici è stata valutata utilizzando un modello di regressione di Cox, e stimata tramite Hazard Ratio (HR).

Tra il 2013 e il 2017, 284 casi di asma su 55.075 sono stati definiti come gravi. Di questi, 216 casi, pari al 76,1%, erano stati trattati con corticosteroidi sistemici, per una prevalenza d'uso annuale compresa tra l'82,2% nel 2013 ed il 75,3% nel 2017. Tali risultati erano in linea con i dati della rete nazionale italiana per l'asma grave (SANI), in cui il 64% dei pazienti asmatici era stato trattato con un corticosteroide sistemico. La progressiva riduzione associata alla stima di prevalenza d'uso potrebbe essere dovuta a un cambiamento nell'atteggiamento prescrittivo, sia da parte dello specialista che del Medico di Medicina Generale (MMG), **che di fatto risulta in linea con le raccomandazioni proposte all'interno delle Linee Guida GINA 2019.**

Tuttavia, nonostante tale trend decrescente, il numero di dosi giornaliere prescritte era aumentato, passando difatti da 7 mg (2013) a 8,6 mg nel 2017. **Analizzando i fattori potenzialmente associati ad una prescrizione incidente di corticosteroidi sistemici nei pazienti con asma grave, emergeva come la presenza di MRGE, di osteoartrosi e di esacerbazione moderata nella storia clinica del paziente, fossero tutti fattori statisticamente associati all'uso di tali farmaci.** Diversamente, tale associazione era assente nel caso delle esacerbazioni severe, probabilmente a causa dalla sottostima degli episodi di ospedalizzazione. Per quanto concerne l'associazione tra MRGE e uso di corticosteroidi sistemici, è noto che circa il 65% dei pazienti con



asma soffre anche di tale condizione. **La relazione tra queste due patologie è infatti bidirezionale e uno scarso controllo farmacologico di entrambe, spesso innesca un circolo vizioso dove la pressione intratoracica negativa da un lato e l'aspirazione dall'altro comportano una esacerbazione delle rispettive sintomatologie.**

Per quando concerne l'associazione tra uso di corticosteroidi sistemici e la presenza di osteoartrosi, è ben nota la relazione tra malattie respiratorie - inclusa l'asma - e malattie degenerative delle ossa e delle articolazioni. **Questa può essere spiegata dalla presenza di una serie di fattori di rischio comuni. In particolare, l'osteoartrosi è caratterizzata da una ridotta tolleranza allo sforzo che può comportare un abbassamento della soglia di esacerbazione nei pazienti con asma, influenzandone anche la percezione della sintomatologia.**

Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

Lo studio appena descritto consente di mettere in luce quello che è il pattern di utilizzo dei corticosteroidi sistemici nei pazienti con asma grave, nonché i fattori associati all'uso dei tali terapie nel setting della MG italiana, permettendo di fatto di ottenere 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.

Inoltre, la storicità del database HS consente di analizzare i trend prescrittivi

e le relative variazioni nel corso del tempo, permettendo così di evidenziare eventuali cambiamenti nelle abitudini prescrittive dei MMG.

Questa tipologia di dati rende il database HS unico a livello Nazionale, in quanto permette di analizzare e comprendere le abitudini prescrittive dei medici nei confronti di una condizione come l'asma grave, nonché di identificare i fattori associati alle prescrizioni di tali terapie, che, attraverso un semplice monitoraggio, garantirebbero un miglioramento nella gestione terapeutica di tale condizione.

In conclusione, lo studio attesta l'unicità sul territorio italiano di una fonte di dati quale il database HS e la identifica come strumento di estrema utilità per la generazione di evidenze derivanti dalla reale pratica clinica, le quali possono essere messe a disposizione di tutta la comunità scientifica nazionale e internazionale.

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.ot11ot2.it/dfp-organismo-intermedio/progetti/analisi-dei-fattori-di-produzione-resilienza-e-sviluppo-del-ssn

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

OsMed (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali)



L'uso 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

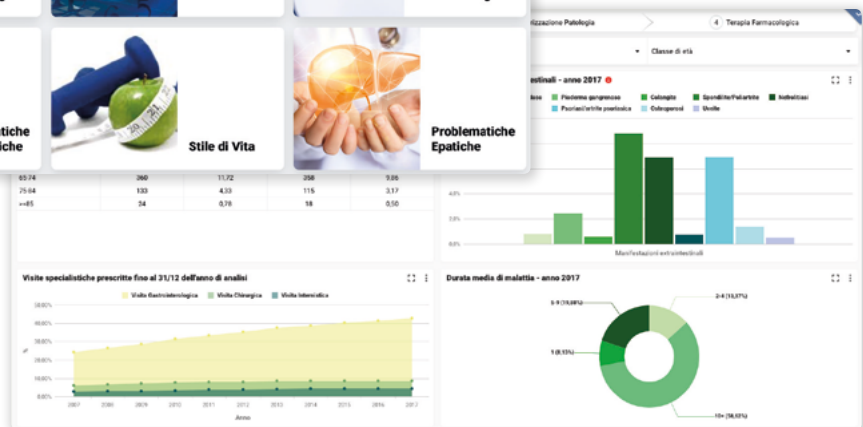
- Panel Ricercatori HS**
Proiezione impiegata per le analisi epidemiologiche.
- Epidemiologia**
Patologie in carico alla Medicina Generale
- Carico di Lavoro**
Contatti con i propri assistiti e prestazioni erogate
- Impatto della co-morbidità**
Distribuzione delle principali patologie concomitanti
-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

L'ANGOLO DELLO SPECIALISTA

Farmaci oppiacei: esploriamo questo mondo

Le risposte agli interrogativi del medico di medicina generale - Parte 2

Introduzione

Alberto Magni

Medico di Medicina Generale

Il corretto impiego di farmaci oppiacei da soli o in associazione ad altri farmaci rappresenta un caposaldo nella terapia del dolore; tale classe farmaceutica comprende molecole e formulazioni diverse. Per un appropriato impiego di farmaci oppiacei è necessario conoscere le diverse formulazioni per un loro corretto impiego sia nel processo di titolazione, che nella scelta della via di somministrazione in una terapia a lungo termine; inoltre alcune formulazioni hanno indicazioni specifiche per alcuni tipi di dolore.

L'obiettivo di questo articolo è quello pertanto di esplorare la farmacocinetica delle diverse formulazioni di farmaci oppiacei e il loro corretto impiego nel trattamento del dolore fornendo al medico di medicina generale alcune indicazioni a supporto della pratica clinica nel setting della Medicina Generale.

Esistono diversi farmaci oppiacei in diverse formulazioni *Short Acting, Long Acting e Rapid Onset Opioids*. Quali sono le principali differenze in termini di farmacocinetica?

Diego Fornasari

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

Gli oppiacei possono essere distinti in tre grandi classi farmacologiche, che differiscono tra loro per la velocità di insorgenza e la durata dell'azione analgesica: "short-acting opioids (SAO)", "long-acting opioids (LAO)" e "rapid-onset opioids (ROO)". Le caratteristiche farmacologiche di ciascuna di queste classi sono il risultato delle specifiche proprietà farmacocinetiche delle singole molecole, associate a opportune formulazioni farmaceutiche. In particolare,

le forme farmaceutiche a rilascio modificato sono preparazioni in cui la velocità e/o il sito di rilascio del/dei principi attivi sono differenti da quelli di una forma farmaceutica convenzionale, somministrata per la stessa via. Questa deliberata modificazione si ottiene con uno speciale progetto di formulazione e/o metodo di produzione. Lo scopo dello sviluppo di farmaci a rilascio modificato è quello di ottenere degli obiettivi terapeutici, come per esempio una

riduzione nel numero di somministrazioni, altrimenti non ottenibili con una formulazione a rilascio convenzionale del medesimo farmaco, utilizzato attraverso la medesima via di somministrazione.

I SAO sono generalmente somministrati per via orale, come formulazioni convenzionali non modificate. Vengono assorbiti rapidamente, producendo un inizio di analgesia dopo circa 30 minuti, e raggiungono la concentrazione massima e quindi il massi-

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, Grünenthal, Molteni, SPA e 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 - Parte 2. Rivista SIMG 2021;28(2):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>

mo effetto in 1-2 ore. Avendo una emivita di circa 3 ore, il loro effetto analgesico è di breve durata, 3-6 ore, e pertanto devono essere somministrati più volte al giorno (3-4 volte). Nelle somministrazioni ripetute, che sono quelle più frequenti nella pratica clinica, raggiungono lo stato stazionario in circa 12 ore (4-5 emivite). Lo stato stazionario è la concentrazione media costante che si raggiunge dopo somministrazioni multiple ed è quella clinicamente rilevante. Quindi i SAO hanno una rapida insorgenza, ma una breve durata dell'azione analgesica, necessitando di un maggior numero di somministrazioni, che in una prospettiva di lungo periodo potrebbe interferire con l'aderenza terapeutica. Viceversa, sono ideali nel dolore acuto e nel dolore acuto protratto per la rapidità della loro azione. Sotto il profilo dell'efficacia e delle reazioni avverse, gli studi che hanno comparato la medesima molecola in formulazioni "short-acting" o "long-acting" hanno dimostrato che nelle prime 4-6 settimane le due formulazioni sono egualmente efficaci e il numero e l'intensità delle reazioni avverse sono completamente sovrapponibili. Tra i SAO attualmente disponibili in Italia, abbiamo sia oppiacei appartenenti al cosiddetto II gradino della scala OMS, come codeina e tramadolo, che oppiacei del III gradino, come ossicodone, morfina e tapentadolo. Alcuni di essi sono in associazione con paracetamolo, come nel caso della codeina, dell'ossicodone o del tramadolo.

I LAO possono essere somministrati per via orale o per via transdermica. I LAO per via orale sono oppiacei a rilascio modificato e in particolare a rilascio prolungato. Ciò che viene modificato sotto il profilo farmacocinetico è quindi l'assorbimento, che avviene più lentamente e in maniera più diffusa lungo tutto il tratto gastro-enterico. La compressa o capsula rilascia il principio attivo lentamente e, nel suo progredire lungo l'intestino, ne favorisce l'assorbimento in punti diversi del medesimo. È opportuno sotto-

lineare che non vi è alcuna modificazione dell'emivita del farmaco, ma il risultato farmacocinetico di un rilascio modificato è in parte assimilabile a quello di un farmaco a emivita più lunga. Considerando l'esempio del medesimo farmaco nelle due formulazioni a rilascio convenzionale e prolungato, usati al medesimo dosaggio, il farmaco a rilascio modificato, venendo assorbito più lentamente, raggiunge una concentrazione massima che è inferiore a quella del farmaco in formulazione convenzionale in un tempo maggiore (Cmax minore, Tmax maggiore). Viceversa, essendo l'eliminazione del farmaco a rilascio modificato costantemente rimpiazzata dal nuovo farmaco assorbito, la sua concentrazione plasmatica declina più lentamente rispetto al farmaco a formulazione convenzionale, che viene idealmente assorbito in un segmento ristretto dell'intestino "tutto in una volta" ed eliminato secondo l'emivita della molecola, senza alcun rimpiazzo. Inoltre, questo apparente allungamento dell'emivita del farmaco a rilascio modificato si riflette in un tempo più lungo per il raggiungimento dello stato stazionario, che può raggiungere i 4-5 giorni nel caso di una mono-somministrazione giornaliera. Il risultato farmacologico di tutto ciò è che i LAO hanno un più lento inizio dell'azione analgesica (60-120 minuti), l'effetto massimo è raggiunto più tardivamente, ma il loro effetto analgesico è prolungato (circa 12 ore) e possono essere somministrati 2 o talvolta 1 volta al giorno. I LAO raggiungono lo stato stazionario dopo 2-4 giorni, ma, una volta raggiunto, le oscillazioni attorno alla concentrazione plasmatica media sono meno pronunciate rispetto al farmaco a rilascio convenzionale. Per questi motivi i LAO sono indicati nel trattamento del dolore cronico, garantendo un mantenimento più stabile della concentrazione plasmatica e un numero limitato di somministrazioni. Tra i LAO disponibili in Italia, ricordiamo le formulazioni a rilascio modificato di morfina, ossicodone, idromor-

fone, tapentadolo, tramadolo. L'ossicodone a rilascio modificato è anche disponibile in combinazione con il naloxone per contrastare la stipsi. Una classe particolare di LAO è costituita dalle formulazioni transdermiche di fentanyl e buprenorfina. Rispetto ai LAO per via orale, i principali parametri farmacologici sono ulteriormente modificati: l'insorgenza dell'azione analgesica avviene dopo 6-12 ore, ma la durata dell'analgesia può durare giorni. Sono controindicati nel trattamento del dolore acuto e sub-acuto.

I ROO sono formulazioni transmucosali di fentanyl, che trovano indicazione nel trattamento del *Breakthrough Cancer Pain* o dolore episodico intenso (DEI). Essendo, generalmente, questo tipo di dolore a rapida insorgenza (picco del dolore 5-30 minuti) e di durata limitata (30-120 minuti), è necessario utilizzare un oppiaceo a rapido inizio e a rapida cessazione dell'azione analgesica. Il fentanyl ha i requisiti chimico-fisici e farmacologici per soddisfare questi criteri: è molto liposolubile e pertanto, in opportune formulazioni, può essere rapidamente assorbito per via transmucosale, buccale o nasale; è inoltre 100 volte più potente della morfina e pertanto, fin dall'inizio del suo passaggio in circolo, esercita un effetto analgesico. Fentanyl ha un'emivita breve, di circa 2 ore, dovuta a un accentuato metabolismo epatico, e pertanto la sua azione è limitata e non persiste a lungo dopo che il DEI è cessato. Fentanyl transmucosale è ad oggi esclusivamente indicato per il trattamento del DEI in pazienti con dolore da cancro già in trattamento di base con oppiacei.

Approfondimenti bibliografici

Rauck RL. What is the case for prescribing long-acting opioids over short-acting opioids for patients with chronic pain? A critical review. *Pain Pract* 2009;9:468-479.

Stambaugh JE, Reder RF, Stambaugh MD, et al. Double-blind, randomized comparison of the analgesic and pharmacokinetic profiles of controlled- and immediate-release oral oxycodone in cancer pain patients. *J Clin Pharmacol* 2001;41:500-506.

Quando usare i SAO, LAO e ROO?

Luca Miceli

Responsabile Medicina del Dolore Clinica e Sperimentale IRCCS CRO, Udine

Gli oppiacei vanno titolati in base non solo alla tipologia di dolore, ma anche alla durata dello stesso.

Gli oppiacei con azione continua (long acting) vanno riservati alle condizioni in cui il dolore sia effettivamente continuo, giorno e notte, mentre le formulazioni a effetto più breve (short acting) possono essere utili in tutti gli altri casi, utilizzandole, se necessario, con delle somministrazioni ripetute più volte al giorno, e sono consigliabili anche per iniziare la terapia nel dolore cronico¹.

Il vantaggio di tale approccio consiste nel dare al paziente la giusta quantità di farmaco solo nei momenti della giornata di effettiva necessità, evitando accumuli di farmaco nel plasma. Ricordiamo che tale accumulo, oltre a non essere utile ai fini del controllo del dolore, può portare a effetti collaterali (nausea, vomito, confusione mentale) e che, in ultima istanza, una quantità di farmaco costantemente presente nel torrente ematico potrebbe favorire fenomeni, per

quanto rari, di assuefazione nei pazienti, con un potenziale rischio di dipendenza in soggetti predisposti. Per quanto riguarda le formulazioni transdermiche, ricordiamo come vadano riservate ai casi particolari, ad esempio nei pazienti disfagici o/e nei quali abbiamo dei dubbi sul reale assorbimento del farmaco dal tubo gastroenterico. I ROO (*Rapid Onset Opioids*) sono derivati del fentanile molto potenti, utili a trattare gli episodi di DEI (dolore episodico intenso) esclusivamente nei pazienti oncologici con dolore di fondo già trattato con dei farmaci ad azione più lenta, almeno 60 mg giornalieri di morfina orale o equidosi. La loro via di somministrazione è orale o nasale e l'effetto è di breve durata proprio per i motivi anticipati prima. Utilizzare un farmaco a rilascio controllato su un dolore intermittente può generare maggiori effetti collaterali per il paziente nei momenti di assenza di dolore, così come i ROO in assenza di una adeguata terapia oppiacea di fondo². Ricordiamo

inoltre che i ROO sono prescrivibili in caso di picchi di dolore di natura oncologica; nel caso in cui invece sia un DEI procedurale o di natura non oncologica si deve utilizzare la morfina IR orale, oppure l'associazione ossicodone/paracetamolo. Quest'ultimi oppiacei non richiedono un trattamento di fondo minimo oppiaceo e possono essere utili nel caso di un dolore acuto di varia natura o di un dolore procedurale, per il quale non è indicato l'utilizzo di FANS (antiinfiammatori non steroidei) ma serve un'azione rapida.

Approfondimenti bibliografici

- ¹ Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. *JAMA* 2016;315:1624-1645. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2503508>
- ² Miceli L, Bednarova R, Vetrugno L, et al. Is the limit of 60mg of oral morphine equivalent daily dose still actual for the access to rapid onset opioids therapy? *Curr Probl Cancer* 2018;42:367-368. <https://doi.org/10.1016/j.cuprocancer.2017.10.005>

Quali sono i vantaggi e l'efficacia delle varie formulazioni di oppiacei, con particolare riferimento alle formulazioni effervescenti? Quali pazienti prediligere per il trattamento con queste formulazioni?

Renato Vellucci

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

Le formulazioni effervescenti sono definite forme solide orali, che si dissolvono in acqua al momento della somministrazione. Gli oppioidi del secondo gradino sono da lungo tempo disponibili in questa formulazione.

La vera innovazione è rappresentata dall'ossicodone, in combinazione con il paracetamolo, da poco disponibile anche in formulazione effervescente. In acqua, bevande e succhi di frutta, le compresse effervescenti creano una soluzione piacevole nel gusto,

per effetto degli acidi organici della frutta contenuti nelle compresse.

Nella formulazione effervescente i composti assunti giungono nello stomaco già disciolti e non sono soggetti ai problemi caratteristici delle compresse solide convenzionali: rallentamento o riduzione della dissoluzione e dell'assorbimento gastrico.

Pur necessitando di un tempo tecnico legato allo scioglimento, la formulazione effervescente incontra il favore di un ampio numero di malati, per la fondata percezione

TABELLA 1.

Principali vantaggi delle formulazioni effervescenti di oppioidi del terzo gradino.

1. Rapidità di assorbimento
2. Facilità di assunzione
3. Semplificazione del "dose finding" e del "tapering" oppioidico
4. Aumento dell'assunzione di liquidi

TABELLA II.

Paziente candidato al trattamento con la combinazione effervescente di ossicodone-paracetamolo.

1. Con difficoltà alla deglutizione della capsula rigida
2. Anziano fragile che necessita di frazionare la dose
3. Nel dolore cronico riacutizzato
4. Nel dolore cronico degenerativo od oncologico

della rapidità d'effetto e per la semplificazione della deglutizione.

Dal punto di vista del prescrittore, questa formulazione è di particolare ausilio al

paziente con problemi a deglutire e nella fase di riacutizzazione o fluttuazione del dolore anche nel paziente giovane. Nel malato anziano, la formulazione è spesso preferita per l'agevole deglutizione e per l'*onset* dell'effetto analgesico, che a detta dei malati è più breve rispetto alla formulazione in compresse rivestite (Tab. I, II).

Approfondimenti bibliografici

<https://www.pharmaexcipients.com/news/effervescent-tablets-a-safe-and-practical-delivery-system-for-drug-administration/>

La gestione della terapia dell'ipotiroidismo in Medicina Generale

Gerardo Medea¹, Carlo Cappelli²

¹ Giunta Esecutiva Nazionale SIMG; Responsabile Area Metabolica SIMG; ² Professore di Endocrinologia, Università degli studi di Brescia; Responsabile del Centro per le Malattie della tiroide degli Spedali Civili di Brescia

Introduzione

L'ipotiroidismo è una malattia molto frequente nel mondo occidentale (soprattutto nel sesso femminile), con una prevalenza che va dal 3,5-6% per la forma clinica fino al 15% per l'ipotiroidismo sub-clinico¹⁻³.

Uno studio epidemiologico retrospettivo dell'Istituto di Ricerca *Health Search* sui dati della Medicina Generale italiana ha evidenziato complessivamente una prevalenza dell'ipotiroidismo clinico (congenito, chirurgico e primario) del 3,71%, sovrapponibile ad altri studi epidemiologici⁴.

Un medico di medicina generale (MMG) con 1000 assistiti può perciò avere in carico 40-50 pazienti con ipotiroidismo variamente causato.

Il MMG ha un ruolo prioritario nella diagnosi, nel follow-up e nella gestione della terapia farmacologica dell'ipotiroidismo.

La levo-tiroxina (LT4) è la terapia di elezione per il trattamento dell'ipotiroidismo^{5,6}.

I dati 2019 del rapporto OSMED indicano che la LT4 è il settimo principio attivo più prescritto (per DDD/1000 abitanti/die) a livello territoriale in Italia⁷.

La terapia dell'ipotiroidismo con LT4 non è particolarmente complessa, ma ciò non esenta il terapeuta dall'obbligo di monitora-

re sistematicamente gli effetti del farmaco e di fare speciale attenzione alla corretta modalità di assunzione, per favorirne la massima efficacia.

Una volta impostata la terapia, il paziente deve essere periodicamente monitorato per tutta la vita, al fine di modificare il dosaggio della LT4 se necessario e in base alla situazione clinica (ad es. gravidanza, invecchiamento, modificazioni importanti del peso corporeo, cardiopatie, ecc.).

È molto importante, infatti, vigilare sulla compliance del paziente e sul mantenimento del target terapeutico.

Di recente (da maggio 2021), è stata commercializzata una nuova formulazione della LT4 in compresse, con una modifica della composizione degli eccipienti per tutti i dosaggi, per cui è necessario tenere presenti alcune raccomandazioni nel momento del passaggio dalla vecchia alla nuova formulazione.

Trattamento dell'ipotiroidismo con levotiroxina

Nell'ipotiroidismo clinicamente conclamato è necessario iniziare la terapia sostitutiva con LT4.

La terapia sostitutiva combinata con LT4 e LT3 non è raccomandata, a causa della bassa qualità delle evidenze disponibili. Tale opzione (che ha alcune precise controindicazioni ed è di esclusiva gestione specialistica) può essere considerata nei pazienti con dei normali valori di TSH e FT4, che continuano a lamentare sintomi di ipotiroidismo. In questi casi deve essere preventivamente esclusa la presenza di problemi non tiroidei di diversa natura. Sconsigliato pure l'uso di estratti tiroidei⁸.

L'obiettivo della terapia sostitutiva non è solo l'eutiroidismo biochimico, ma anche il benessere del paziente e la stabilità della terapia sostitutiva⁸.

In assenza di una funzione tiroidea residua, la dose sostitutiva di LT4 è pari a circa 1,6 µg/kg di peso corporeo al giorno; questa dose corrisponde a un dosaggio di circa 100 µg/die per una donna di 60 kg e di 125 µg/die per un maschio di 75 kg. Nel singolo paziente la posologia giornaliera deve tenere conto di: funzione tiroidea residua, età, sesso, eziologia dell'ipotiroidismo, presenza di comorbidità, co-somministrazione di altri farmaci interferenti^{6,8}.

La dose giornaliera di LT4 dipende più dalla massa corporea magra che dal peso corpo-

Conflitto di interessi

Gerardo Medea dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento con Roche Diagnostics.

How to cite this article: Medea G, Cappelli C. La gestione della terapia dell'ipotiroidismo in Medicina Generale. Rivista SIMG 2021;28(2):58-63.

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



OPEN ACCESS

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

reo totale, il che spiega perché gli anziani spesso richiedano dosi inferiori di LT4^{6,9}. In assenza di fattori di rischio, la terapia dell'ipotiroidismo con LT4 può essere iniziata con la dose sostitutiva completa. Nei pazienti anziani e in quelli con fattori di rischio/patologie cardiovascolari, comorbidità o ipotiroidismo severo e protratto, la dose iniziale deve essere non superiore a 25-50 µg/die e incrementata progressivamente sulla base del quadro clinico, dei livelli di TSH e della risoluzione dei sintomi.

I pazienti con una malattia coronarica nota devono sempre iniziare con una dose bassa di LT4 (12,5-25 µg/die), con aumenti graduali in base ai sintomi e ai livelli sierici di TSH⁶.

Il controllo dei livelli di TSH sierico e del FT4 deve essere effettuato dopo 4-6 settimane dall'inizio del trattamento. Nelle donne in gravidanza, nei bambini e nei pazienti fragili il controllo, unito a una attenta valutazione clinica, deve essere più precoce⁸.

In generale, devono essere effettuati aggiustamenti della dose di LT4 di 12,5-25 µg/die (ogni 4-6 settimane), in aumento o in diminuzione, a seconda che il TSH sierico sia rispettivamente alto o basso⁶.

Il limite di normalità di TSH in corso di gravidanza è stato portato da 2,5 a 4,0 mIU/L. Se la paziente è negativa per AbTPO, non deve essere trattata se TSH < 4,0 mIU/L, ma nel corso della gravidanza dovrà essere monitorata la funzione tiroidea. Se la paziente, pur avendo TSH < 4,0 mIU/L, è positiva per AbTPO, può essere considerata per il trattamento sostitutivo, visto il maggior rischio di un ulteriore progressivo aumento di TSH¹⁰. Nei pazienti anziani e in quelli a rischio cardiovascolare sono appropriati i livelli di TSH ai limiti alti della norma, per evitare il rischio di sovratattamento⁸ (accettabili valori tra 6 e 8 mIU/L nei più fragili).

Importante è non abbassare troppo il valore del TSH nei pazienti con un'anamnesi di tachiaritmie, per non aumentare il rischio di insorgenza delle stesse.

Nei pazienti tiroidectomizzati per carcinoma tiroideo differenziato bisogna garantire un'adeguata soppressione del TSH (< 0,1 mIU/L), al fine di ridurre il rischio di proliferazione TSH-dipendente di focolai

neoplastici. In pazienti considerati in remissione, in una qualsiasi fase del follow-up, non è necessaria una completa TSH soppressione e il regime terapeutico può essere semi-soppressivo del TSH (0,1-0,5 µU/L) o semplicemente sostituito fino a valori medi¹¹.

Una volta che è stato raggiunto il target e che la terapia sostitutiva è stata stabilizzata, il controllo, in genere con il solo TSH reflex (con l'eccezione dell'ipotiroidismo centrale, la gravidanza e i rari casi di resistenza periferica agli ormoni tiroidei e d'interferenza analitica alla sua misurazione, in cui è necessario anche il FT4), può essere programmato inizialmente ogni 4-6 mesi e poi annualmente. La frequenza dei controlli può essere più frequente e personalizzata in alcune popolazioni speciali (vedi sopra)⁶. Si ricorda che la mattina in cui viene effettuato il prelievo di sangue, finalizzato alla verifica dell'efficacia terapeutica, la LT4 deve essere assunta dopo il prelievo, in quanto il picco farmacologico si verifica dopo 3-4 ore dall'assunzione e ciò potrebbe determinare un modesto (10-20%) aumento dei livelli di FT4.

In genere, il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico determina il miglioramento significativo della sintomatologia; va però sottolineato che alcuni pazienti, nonostante il TSH sia stato adeguatamente corretto, continuano a lamentare una serie di sintomi, quali la tendenza ad aumentare di peso, la sensazione di ridotta performance fisica, e non sono soddisfatti della propria qualità di vita. In questi casi è opportuno ricorrere alla consulenza specialistica endocrinologica.

Non sono attesi effetti collaterali nel corso di una terapia a base di LT4, se la terapia è ben condotta. Quando il limite di tollerabilità individuale alla LT4 viene superato – magari a causa di un sovradosaggio – è possibile che compaiano i sintomi tipici dell'ipertiroidismo, specialmente se la dose viene incrementata troppo velocemente all'inizio della terapia: tachicardia, palpitazioni, aritmie, cefalea, debolezza muscolare, crampi muscolari, vampate di calore, alterazioni del ciclo mestruale, tremore, irrequietezza, insonnia, iperidrosi, perdita di peso, diarrea.

Particolare attenzione deve essere posta nei pazienti anziani, per il rischio di complicanze cardiologiche, prevalentemente di tipo aritmico (fibrillazione atriale).

Vi possono essere infine delle complicanze a lungo termine, quali l'osteoporosi e il conseguente aumento del rischio di frattura; per tale motivo nelle donne in menopausa non è consigliato mantenere i valori di TSH, in corso di terapia sostitutiva, al di sotto di 1 mIU/L¹².

La terapia sostitutiva nell'ipotiroidismo subclinico (TSH > 4,5 mIU/L con valori di FT4 normali, che può essere "lieve" se il TSH è tra 4,5-9,9 mIU/L, corrispondente al 90% dei casi, o "grave" se il TSH è ≥ 10 mIU/L) deve essere decisa caso per caso anche con il supporto di una consulenza specialistica endocrinologica.

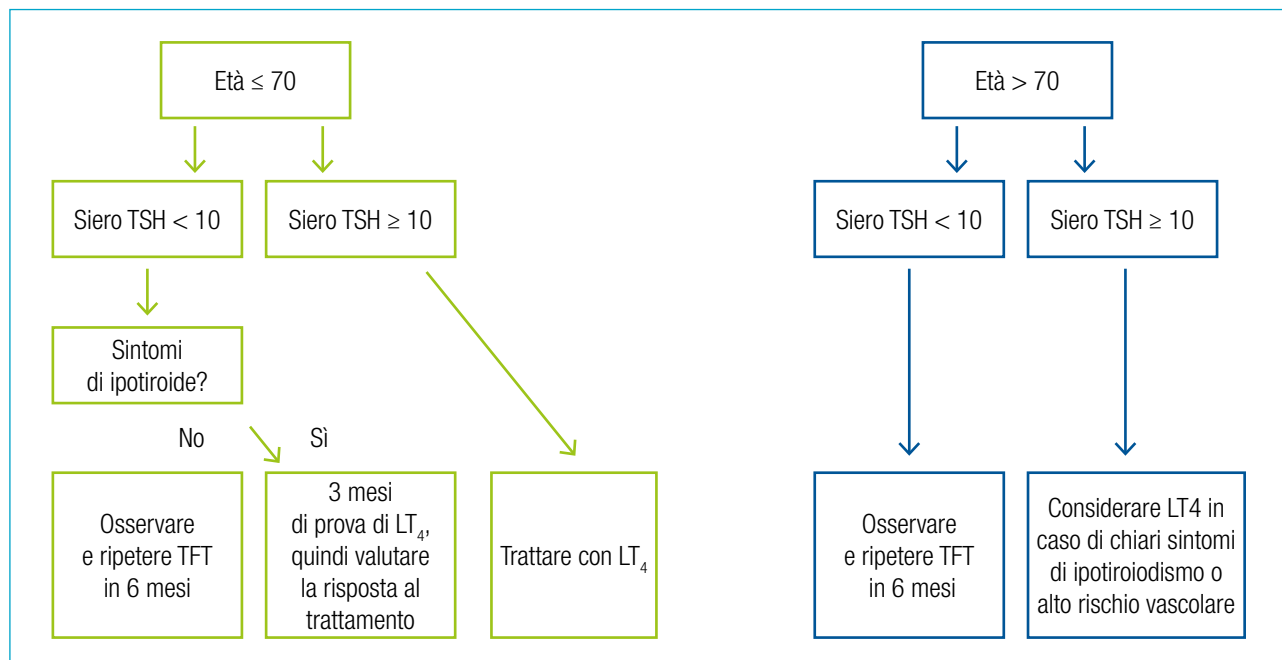
Nei pazienti che hanno anticorpi anti-perossidasi tiroidea, c'è un rischio maggiore di progressione da un ipotiroidismo subclinico a un ipotiroidismo palese. L'ipotiroidismo subclinico può essere associato a un aumentato rischio di insufficienza cardiaca e cardiopatia ischemica. Inoltre, i pazienti < 65 anni con ipotiroidismo subclinico hanno un maggior rischio di presentare un deterioramento cognitivo o di avere sintomi aspecifici, come affaticamento e umore alterato¹³.

Secondo le Linee guida dell'*European Thyroid Association* per la gestione dell'ipotiroidismo subclinico, nella popolazione adulta con età (Fig. 1):

- < 65-70 anni:
 - se il TSH è ≥10 mIU/L, la terapia sostitutiva è sempre indicata, anche in assenza di sintomi;
 - se invece il TSH è compreso tra 4,5 e 9,9 mIU/L:
 - considerare il trattamento sostitutivo solo se sono presenti sintomi di ipotiroidismo, gozzo diffuso o nodulare, dislipidemia, malattie cardiovascolari (ad es. scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica);
 - in assenza delle sopracitate condizioni impostare il semplice monitoraggio della funzione tiroidea ogni sei mesi.
- > 65-70 anni:

FIGURA 1.

Algoritmo per la gestione dell'ipotiroidismo subclinico¹³.



- se il TSH è ≥ 10 mIU/L, considerare il trattamento sostitutivo solo in presenza di chiari e inequivocabili sintomi di ipotiroidismo o di alto rischio cv, prestando particolare attenzione ai possibili effetti iatrogeni del farmaco;
- se il TSH è compreso tra 4,5 e 9,9 mIU/L, è sempre raccomandato il semplice monitoraggio della funzione tiroidea ogni sei mesi¹⁴.

Formulazioni disponibili di LT4

LT4 è disponibile in diverse formulazioni: compresse, liquido e capsule *soft-gel*^{6,15,16}. Le compresse orali, dopo una prima fase (dissoluzione) pH dipendente, in cui il principio attivo viene portato in soluzione diventando disponibile, vengono assorbite dal lume enterico nel circolo sistemico (fase di permeazione).

Per la formulazione in forma liquida non esiste la fase di dissoluzione, essendo presente solamente la fase di permeazione, poiché il principio attivo è già in soluzione.

L'assorbimento della forma liquida è più rapido di quello della formulazione solida,

con un tempo più breve per raggiungere la massima concentrazione plasmatica (Tmax, 1,94 contro 2,42 ore)^{17,18}.

Strategie di gestione della terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo con LT4

Per favorire un ottimale assorbimento del farmaco le compresse di LT4 devono essere assunte il mattino a digiuno, almeno 60 minuti prima della colazione; qualora per il paziente ciò risultasse difficile, è possibile assumere il farmaco dopo almeno 3 ore dall'ultimo pasto e attendere almeno un'ora prima di effettuare il successivo. Anche un'attesa di 30 minuti prima della colazione è una scelta ragionevole, evitando però quegli alimenti/bevande che, come dimostrato, interferiscono con l'assorbimento della LT4⁶.

Alcune condizioni cliniche, farmaci e alimenti possono interferire con l'assorbimento della LT4 (Tab. I) e/o incrementarne il fabbisogno (Tab. II).

La celiachia¹⁹ e l'intolleranza al lattosio²⁰ riducono l'assorbimento della LT4.

Allo stesso modo, alcuni farmaci assunti

dal paziente in terapia con LT4 possono interferire con il suo assorbimento attraverso diversi meccanismi (neutralizzazione acida, legame intestinale, intrappolamento, circolo entero-epatico, competizione per il sito di legame per il trasportatore intestinale)¹⁶.

Consideriamo per esempio il problema del pH gastrico.

Nell'uomo lo stato di digiuno garantisce una secrezione di acido cloridrico che assicura un pH "normale" del succo gastrico, solitamente compreso tra 1,5 e 2,4, aumentando fino a 5 dopo un pasto e tornando così alla normalità entro 3-4 ore²¹.

Le compresse di LT4, per essere assorbite, devono prima subire un processo di dissoluzione, che è favorito dal normale pH acido dello stomaco; questa è la principale ragione per cui devono essere assunte a digiuno almeno 60 minuti prima della colazione.

Gli IPP e gli antagonisti dei recettori H2 (la cimetidina in particolare), aumentando il pH gastrico, riducono l'assorbimento della LT4 in compresse.

Infatti, nella pratica clinica, un aumentato fabbisogno LT4 è stato osservato cronicamente

TABELLA I.

Condizioni cliniche, fattori dietetici e farmaci che possono alterare l'assorbimento della levotiroxina (da Raccomandazioni AACE-AME 2016 sulla gestione dell'ipotiroidismo (versione italiana). <http://www.hcc-milano.com/AME/Raccomandazioni%20AME-AACE.pdf>).

Condizioni cliniche	Fattori dietetici	Farmaci
Malattia celiaca	Somministrazione non a digiuno	Sequestranti degli acidi biliari (colestiramina, colestipolo)
Malassorbimento da chirurgia bariatrica	Caffè espresso	Sali di calcio
Acloridria	Soia	Resine a scambio cationico (Kayexelato)
Gastrite atrofica	Succo di pompelmo	Ciprofloxacina
Gastrite da <i>Helicobacter pylori</i>	Dieta ricca di fibre	Solfato ferroso
		Antagonisti del recettore H2
		Bifosfonati orali
		Orlistat
		Leganti del fosfato (sevelamer, idrossido di alluminio)
		Inibitori della pompa protonica
		Raloxifene
		Sucralfato

TABELLA II.

Fattori che possono incrementare il fabbisogno di levotiroxina (da Raccomandazioni AACE-AME 2016 sulla gestione dell'ipotiroidismo (versione italiana). <http://www.hcc-milano.com/AME/Raccomandazioni%20AME-AACE.pdf>).

Condizioni cliniche	Farmaci
Sindrome nefrosica	Carbamazepina
Gravidanza	Terapia estrogenica
Aumento di peso	Inibitori della tirosin-chinasi
	Fenitoina
	Fenobarbital
	Rifampicina
	Sertralina
	Interferone alfa
	Interleuchina-2
	Amiodarone

mente nei pazienti trattati con IPP o portatori di *H. pylori* o di atrofia gastrica^{22,23}. I farmaci a base di calcio, ferro, idrossido di alluminio/magnesio, alginato di sodio e di idrossido di alluminio interferiscono con

l'assorbimento della LT4 con lo stesso meccanismo¹⁶.

Le formulazioni liquide di LT4, anche se devono anch'esse essere assunte a digiuno, grazie alla loro diversa farmacocine-

tica, non dovendo passare attraverso la fase della dissoluzione come le compresse e avendo un assorbimento più rapido, permettono di superare alcuni di questi problemi, permettendo per esempio di attendere tempi minori (15-30 minuti) prima di ingerire un pasto.

Uno studio osservazionale retrospettivo ha dimostrato una riduzione del numero dei controlli del TSH dopo il passaggio dalle compresse alla formulazione liquida, in particolare nei pazienti che usavano farmaci che potenzialmente interferivano con l'assorbimento della LT4²⁴.

È stato segnalato, in alcuni studi osservazionali, che il trattamento con LT4 in forma liquida ha determinato un migliore controllo del TSH nei pazienti anziani²⁵ e in quelli senza evidenze di malassorbimento^{26,27} e una più bassa necessità di aumentare il dosaggio di LT4 nelle donne in gravidanza²⁸.

Il caffè interferisce con il normale assorbimento della LT4²⁹.

La LT4 in forma liquida sembra ridurre il problema rispetto alle compresse³⁰.

Nuove formulazioni delle compresse di levotiroxina

Una nuova formulazione di LT4 compresse sarà disponibile a partire da maggio 2021. Cambierà anche la grafica della confezione e l'aspetto delle compresse, passando da un'incisione a forma di croce su di un lato a una linea di frattura su entrambi i lati. La nuova formulazione rende il principio attivo più stabile rispetto alla precedente formulazione: il lattosio, infatti, è stato sostituito con il mannitolo come eccipiente.

Considerato lo stretto range terapeutico della LT4, si raccomanda particolare cautela nel passaggio alla nuova formulazione, specialmente in quelle categorie di pazienti più vulnerabili, per le quali anche piccole variazioni del dosaggio di LT4 possono avere conseguenze cliniche significative, quali pazienti con carcinoma tiroideo, malattie cardiovascolari, donne in gravidanza, bambini e anziani, tenendo anche conto del fatto che ciascun paziente ha una propria finestra terapeutica individuale³¹.

Per tali motivi il paziente, nel momento del passaggio dalla vecchia alla nuova formulazione, deve essere monitorato con controlli clinici e dosaggio dei livelli di TSH e FT4, al fine di modificare prontamente il dosaggio del farmaco sulla base di esigenze individuali.

Pertanto si raccomanda, nei pazienti già in terapia che passano alla nuova formulazione di LT4, un controllo con dosaggio di TSH con eventualmente FT4 o di FT4 (in caso di ipotiroidismo centrale) dopo 6 settimane dalla modifica terapeutica, per evitare potenziali effetti iatrogeni indesiderati, e se necessario di aggiustare il dosaggio dell'LT4 in base alla risposta clinica del paziente e al test di laboratorio.

Bisogna infine avvisare i pazienti di terminare le scorte della vecchia formulazione in loro possesso prima di iniziare ad assumere la nuova formulazione, e di non tornare più ad assumere le compresse della vecchia formulazione una volta che hanno iniziato la terapia con le compresse della nuova formulazione. Il periodo di coesistenza sul mercato sarà limitato a non più di 3 mesi, oltre il quale le confezioni della vecchia for-

mulazione saranno definitivamente ritirate dal mercato³².

Bibliografia

- Escribano-Serrano J, Mancera-Romero J, Santos-Sánchez V, et al. Prevalence of Hypothyroidism in Andalusia, Spain, Determined by Thyroid Hormone Consumption. *Rev Esp Salud Publica* 2016;90:e1-e12.
- J Virta LJ, Eskelinen SI. Prevalence of hypothyroidism in Finland – a nationwide prescription study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:73-77.
- López-Macías I, Hidalgo-Requena A, Pérez-Membrive E, et al. Hypothyroidism in adults in a basic health area. *Semergen* 2018;44:174-179. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2017.06.003>
- Campo S, Cricelli C, Lapi F, et al. La patologia tiroidea nella Medicina Generale italiana. Studio epidemiologico e considerazioni sul management clinico del paziente. *Rivista SIMG* 2013;5:7-11.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18:988-1028.
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid* 2014;24:1670-751.
- www.aifa.gov.it/documents/20142/241052/OsMed_2019_Eng.pdf
- Guglielmi R, Frasoldati A, Zini M, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists Statement-Replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice. *Endocr Pract* 2016;22:1319-1326. <https://doi.org/10.4158/EP161308.OR>
- Cunningham JJ, Barzel US. Lean body mass is a predictor of the daily requirement for thyroid hormone in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1984;32:204-207.
- Alexander EK, Pearce NE, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27:315-389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
- Uzzan B, Campos J, Cucherat M, et al. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4278-4289.
- Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: a review. *JAMA* 2019;322:153-160. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9052>
- Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215-228.
- Hennessey JV. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. *Endocrine* 2017;55:6-18.
- Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, et al. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocr Rev* 2019;40:118-136.
- Jerome Stevens Pharmaceuticals, Inc. Unithroid. Prescribing information. 2000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021210s018lbl.pdf
- King Pharmaceuticals, Inc. Levoxyol. Prescribing information. 2001. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021301s038lbl.pdf
- Virili C, Bassotti G, Santaguida MG, et al. Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E419-E422. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1851>
- Cellini M, Santaguida MG, Gatto I, et al. Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1454-E1458. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1217>
- Jambhekar SS, Breen PJ. Drug dissolution: significance of physicochemical properties and physiological conditions. *Drug Discov Today* 2013;18:1173-1184.
- Centanni M, Gargano L, Canettieri G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006;354:1787-1795.
- Cellini M, Santaguida MG, Virili C, et al. Hashimoto's thyroiditis and autoimmune gastritis. *Front Endocrinol* 2017;8:92.
- Ferrara R, Ientile V, Arcoraci V, et al. Treatment pattern and frequency of serum TSH measurement in users of different levothyroxine formulations: a population-based study during the years 2009-2015. *Endocrine* 2017;58:143-152. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1242-4>
- Cappelli C, Pirola I, Daffini L, et al. Thyroid hormonal profile in elderly patients treated with two different levothyroxine formulations: a single institute survey. *Eur Geriatr Med* 2014;5:382-385.

- ²⁶ Fallahi P, Ferrari SM, Antonelli A. Oral L-thyroxine liquid versus tablet in patients with hypothyroidism without malabsorption: a prospective study. *Endocrine* 2016;52:597-601. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0836-y>
- ²⁷ Negro R, Valcavi R, Agrimi D, Toulis KA. Levothyroxine liquid solution versus tablet for replacement treatment in hypothyroid patients. *Endocr Pract* 2014;20:901-906. <https://doi.org/10.4158/EP13378.OR>
- ²⁸ Cappelli C, Negro R, Pirola I, et al. Levothyroxine liquid solution versus tablet form for replacement treatment in pregnant women. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:290-292.
- ²⁹ Benvenega S, Bartolone L, Pappalardo MA, et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid* 2008;18:293-301.
- ³⁰ Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenega S. A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. *Endocrine* 2013;43:154-160. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9772-2>
- ³¹ Concordet D, Gandia P, Montastruc J-L, et al. Levothyrox[®] new and old formulations: are they switchable for millions of patients? *Clin Pharmacokinet* 2019;58:827-833.
- ³² www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2021.02.03_NII-EUTIROX_IT.pdf

Adattogeni e stress cronico ai tempi del COVID-19

Opzioni terapeutiche con un medicinale a base dell'estratto di *Rhodiola rosea* WS®1375

Giuseppe Palmiotto

Docente Master II livello in Fitoterapia, Università degli Studi di Siena

Le recenti analisi epidemiologiche hanno confermato che lo stress cronico è un portato clinico del fall out di COVID-19 tra i più impattanti in termini di salute pubblica; la stessa Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha richiamato la necessità di approfondire ogni sforzo per aumentare il livello di resilienza individuale e collettiva, contrastandone la parallela pandemizzazione. Tra le misure disponibili il medicinale adattogeno a base di estratto di *Rhodiola rosea* WS®1375 è un'opzione farmacologica efficace per il trattamento precoce e la prevenzione degli effetti negativi correlati allo stress cronico.

Forse perché percepito come parte integrante del vissuto quotidiano, lo stress cronico non sempre viene identificato come condizione patologica da affrontare sotto il profilo medico e resta perciò ampiamente sub-diagnosticato. La reazione di stress è il meccanismo biologico con cui rispondiamo dinamicamente alle variazioni dell'equilibrio omeostatico imposte da fattori esterni (stressor) di varia origine e natura. È un processo ormetico, la cui curva stimolo-risposta mostra un campo con effetti protettivi o favorevoli (eustress) e un limite

oltre cui è disfunzionale (distress). La permanente transizione da eustress a distress è la condizione da diagnosticare e curare per prevenire la pericolosa sequela multi-organo che potrebbe conseguire nel lungo termine.

Stress cronico e pandemia da COVID-19

Numerose sono le evidenze epidemiologiche sull'emergere di disturbi stress-correlati nel contesto della pandemia di SARS-CoV-2, sia nella popolazione generale che nei sottogruppi a rischio, come i sanitari, i *frontline workers*, i soggetti che hanno contratto l'infezione, i loro familiari e le persone che vi si relazionano. Intervistando 5412 americani adulti, un'indagine di giugno 2020 del CDC statunitense¹ ha scattato una fotografia paradigmatica della situazione globale, in cui il 40,9% del campione denunciava almeno un disturbo mentale o comportamentale: ansia o depressione (30,9%), traumi direttamente correlati alla pandemia (26,3%), inizio o aumentato consumo di sostanze d'abuso per fronteggiare lo stress e le paure da COVID-19 (13,3%).

Rispetto al secondo trimestre dell'anno precedente l'ansia aveva una prevalenza tripla e la depressione quadrupla; in confronto al 2018 era raddoppiata la percentuale di soggetti con idee suicidarie nell'ultimo mese. L'analisi per sottogruppi ha individuato dei rischi superiori per i giovani adulti, le etnie ispaniche e i neri, le donne, le fasce a minor livello d'istruzione e reddito.

Molte *survey* segnalano un'alta prevalenza di *burnout* nel personale sanitario, specie tra quello di prima linea nell'emergenza COVID-19: ad esempio, su 709 operatori di Unità di Terapia Intensiva, selezionati in nove ospedali britannici (41% medici, 49% infermieri), il 45% mostrava almeno un sintomo stress correlato e il 40% sintomi di PTSD, oltre a un'elevata prevalenza di ansia, depressione, abuso d'alcool e idee suicidarie².

Uno studio condotto presso il Policlinico Gemelli ha evidenziato che a 30-120 giorni dalla guarigione clinica, la prevalenza di PTSD in un gruppo di 381 soggetti con un'infezione severa da SARS-CoV-2 è del 30,2% (dati in linea con quelli rilevati nei guariti da SARS e MERS); è più alta tra le donne (55,7%) e negli individui con anam-

Conflitto di interessi

Giuseppe Palmiotto è Direttore Scientifico della Nutraceutica srl, Monterenzio (BO).

How to cite this article: Palmiotto G. Adattogeni e stress cronico ai tempi del COVID-19. Opzioni terapeutiche con un medicinale a base dell'estratto di *Rhodiola rosea* WS®1375. Rivista SIMG 2021;28(2):64-67.

© 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>

nesi di pregresse malattie psichiatriche (34,8%) o delirio/agitazione nella fase acuta della malattia (16,5%)³.

Sin dall'inizio della pandemia, l'invito dell'OMS è stato di adottare ogni possibile strategia per aumentare il livello di resilienza individuale e di comunità; in quest'ottica, accanto alle misure di supporto e alle terapie non farmacologiche, trovano impiego razionale anche i medicinali fitoterapici adattogeni che, agendo da deboli *pro-stressor*, modificano in modo aspecifico la capacità di *coping*, permettendo una risposta più pronta, modulata ed efficiente a un'ampia gamma di fluttuazioni omeostatiche (Lazarev, 1947).

WS®1375, farmaco adattogeno a base di estratto di *Rhodiola rosea*

L'efficacia nello stress cronico del fitocomplesso della parte ipogea di *Rhodiola rosea* L. (Fig. 1) è suffragata da numerose evidenze pre-cliniche e cliniche, in parte incluse anche nella monografia redatta e pubblicata dal HMPC (*Committee on Herbal Medicinal Products*) dell'EMA; l'uso è consolidato presso la scuola medica russa e scandinava, che ne hanno indagato la farmacologia definendo il concetto stesso di farmaco adattogeno. Nella droga sono stati identificati oltre 140 composti, ma l'effetto è attribuito ai feniletanoidi tirosolo e salidoside e a un gruppo di fenilpropanoidi, i rosavin (rosavina, rosina e rosiridina), sinergizzati da procianidine oligomeriche, flavonoidi e triterpeni idrossilati. WS®1375 è un estratto farmaceutico proprietario, ottenuto da rizomi e radici con un rapporto estratto:droga di 1:1,5-5, titolo in salidoside maggiore di 1% e in rosavin tra 3 e 8% (Fig. 2). La posologia suggerita è di una compressa da 200 mg/2 die, mezz'ora prima dei pasti principali; è ben tollerato e senza effetti indesiderati di rilievo. L'indicazione AIFA nel RCP del medicinale vegetale tradizionale in commercio è il sollievo temporaneo dei sintomi associati a stress, quali fatica, esaurimento e lievi stati d'ansia.

Il **meccanismo d'azione è multi-target**: il fitocomplesso inibisce le vie regolate da JAK/STAT e p-SAPK/p-JNK (proteinchini-

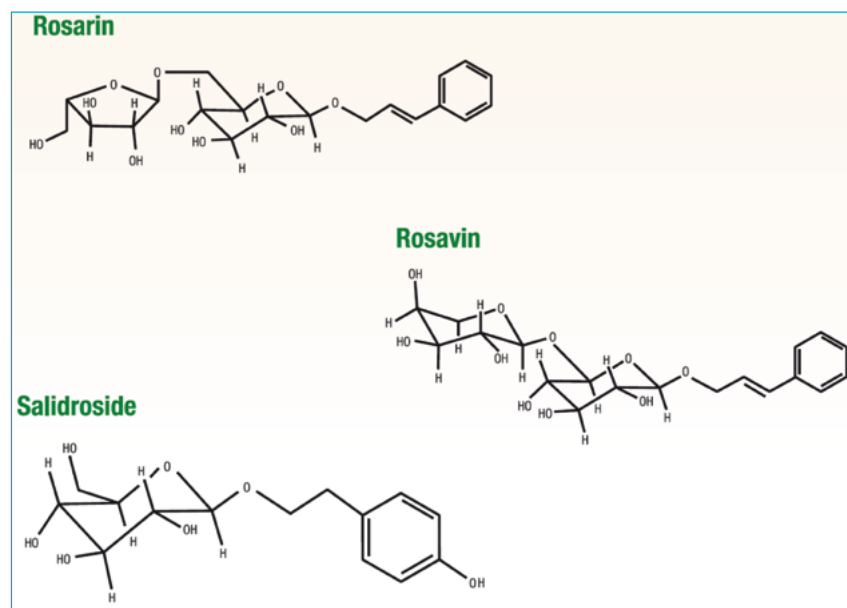
FIGURA 1.

Fiore di *Rhodiola rosea* L. sin. *Sedum roseum* (L.) Scop.



FIGURA 2.

Formule di struttura di alcuni principi attivi della parte ipogea di *Rhodiola rosea*.



nasi stress-indotte), ripristina la funzione dei recettori glucocorticoidi (inattivati dalle elevate concentrazioni di JNK indotte dallo stress) e promuove la *downregulation* di quelli per CRF (*corticotropin-releasing factor*). La ridotta attivazione fosforilativa della SAPK, mediata dal fattore di trascrizione HSF-1 (*heat shock factor-1*), induce la sintesi e il *release* di NPY e Hsp72, due attori della risposta cellulare di adattamento allo stress che controllano anche l'iperattivazione dell'asse HPA.

NPY, oltre a inibire la secrezione di cortisolo, stimola la sintesi encefalica di BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), inibisce quella di citochine prologogene e ha un effetto ansiolitico e nootropico. La somministrazione d'estratti di *R. rosea* a conigli stressati per immobilizzazione, oltre alla fosforilazione della SAPK, riduce anche i livelli di cortisolo e NO⁴; elevate concentrazioni intracellulari di questo radicale comportano un surplus di stress ossidativo mitocondriale con ridotta sintesi di ATP e spiegano sia la fatica corre-

lata allo stress cronico che l'effetto positivo dell'adattogeno sull'equilibrio energetico. Hsp72 è un *chaperone* che, inibendo la NO-sintetasi, ripristina la normale funzione dei mitocondri, regolando al tempo stesso l'autofagia e l'apoptosi; stimola, inoltre, la fosforilazione di FOXO-1, fattore di trascrizione coinvolto nella trascrizione genica di proteine della risposta cellulare allo stress. Nel cervello gli estratti di *R. rosea* hanno azione anti-MAO, aumentano i livelli di monoammine, acetilcolina, serotonina e la densità recettoriale 5-HT1a; stimolano la trasmissione noradrenergica e serotoninergica nella corteccia pre-frontale, la funzione del sistema reticolare e riequilibrano la neurotrasmissione limbica. Gli effetti adattogeno, ansiolitico e antidepressivo sono stati dimostrati anche in modelli animali (tempo di nuoto a esaurimento, test di Porsolt, test di aversione della luce).

Studi clinici con WS®1375

L'efficacia sui sintomi di *life-stress* e la sicurezza d'uso di WS®1375 sono state studiate in un trial *open-label* multicentrico a braccio singolo su 101 soggetti trattati con 400 mg/die per 4 settimane⁵; nello studio si sono usati questionari psicometrici, i cui punteggi, al termine del trattamento, sono migliorati significativamente rispetto ai valori di baseline: *NAS-Numeric Analog Scale* dei sintomi soggettivi di stress ($p < 0,0001$); questionario sullo stress percepito ($p < 0,0001$); *Sheehan Disability Scale* (da $p = 0,0177$ a $p < 0,0001$); *CGI-Clinical Global Impression* (punto 2 = miglioramento generale, rilevante per il 67,1% dei soggetti vs 12,4% senza miglioramenti percepiti). Già dopo 3 settimane è stata ben apprezzabile la variazione rispetto ai valori allo screening dei punteggi in: *MFI-20-Multidimensional Fatigue Inventory 20*, *NCT-Numbers Connecting Test* (rapidità cognitiva) e *MMSQ-Multidimensional Mood State Questionnaire* (tono dell'umore, stato di allerta, livello di stanchezza, calma, irrequietezza). Gli effetti favorevoli si sono consolidati nel prosieguo dello studio fino al termine della quarta settimana; a eccezione del punteggio per la ridotta attività nel MFI-20, le variazioni sono state tutte stati-

sticamente significative rispetto a inizio trial. WS®1375 è stato ben tollerato, con pochi effetti indesiderati di moderata intensità.

Un secondo studio multicentrico aperto con WS®1375 è stato condotto in Austria su 118 soggetti con **diagnosi clinica di burnout**, trattati per 12 settimane con 400 mg/die d'estratto⁶. I criteri d'inclusione erano: *burnout* moderato con un punteggio d'esaurimento emotivo 1,81-2,80 e riduzione del livello di performance personale di 3,90-4,79 punti nella versione tedesca del *Maslach Burnout Inventory* (MBI-D); almeno tre sintomi di *life-stress* percepito con severità 5-8 punti su scala soggettiva NAS; punteggio CGI-1 (severità della malattia) inferiore a 4; più di 5 punti sulla scala NAS della disfunzione sessuale. L'efficacia è stata valutata con: MBI-D, NAS dei sintomi soggettivi di stress, NAS della soddisfazione nella sfera sessuale, *Burnout Screening Scales* (BOSS I e BOSS II), questionario sulla funzione sessuale (PSFQ) e sullo stress percepito (PSQ). **Tutti i punteggi sono migliorati in modo statisticamente significativo** rispetto a quelli rilevati alla *baseline*; come nello studio precedente, molti di essi si sono modificati soprattutto entro la prima settimana e più gradualmente nel restante periodo di trattamento. Nella MBI-D sono migliorati la depersonalizzazione e l'esaurimento emotivo ($p < 0,001$ per entrambe), mentre non ci sono state variazioni significative per i punteggi relativi a realizzazione e coinvolgimento personale. Tutti i sette punti della NAS dei sintomi soggettivi di stress sono migliorati al termine dello studio ($p < 0,001$), con una variazione molto marcata già dopo una settimana, per: esaurimento, difficoltà di concentrazione e sintomi somatici. I *subscore* del questionario PSQ maggiormente cambiati sono stati l'anedonia, la tensione e la fatica; evidente è stato l'effetto sulla sfera sessuale, sia nella corrispondente scala NAS ($p < 0,001$ per tutti i punteggi) che nel questionario PSFQ (non significative solo le variazioni per la capacità eiaculatoria e il peso che il soggetto dà alla funzione sessuale valutando il proprio benessere generale). I punteggi BOSS (I e II) del *burnout* si sono ridotti entrambi dopo 8 settimane di trattamento ($p < 0,001$ per tutti i parametri

dei questionari) e scendono ulteriormente fino al termine del trial.

Un terzo studio-pilota⁷ ha testato l'efficacia di WS®1375 su 100 soggetti (18-60 anni, ambo sessi) con sintomi di fatica cronica o prolungata, trattati per 8 settimane col solito schema posologico (2 x 200 mg/die). Sono stati impiegati per lo studio: MFI-20, scala NAS per i sintomi da fatica cronica, NCT, *Sheehan Disability Scale* (SDS), *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), *Recent Perceived Stress Questionnaire* (PSQ-R), *Beck Depression Inventory II* (BDI-II) e *Clinical Global Impressions* (CGI). Anche in questo caso il miglioramento sintomatico, registrato attraverso i questionari, si è realizzato in gran parte nella prima settimana di studio, sebbene sia poi continuato fino al termine del trial; le differenze dei punteggi tra la fine e l'inizio del trattamento sono state tutte statisticamente significative ($p < 0,0001$). Nella scala MFI-20, che misura più direttamente la fatica cronica, gli indici che maggiormente sono migliorati erano: fatica fisica, fatica mentale, ridotta attività e ridotta motivazione (variazioni rispettivamente di: $6,9 \pm 4,4$; $6,0 \pm 3,9$; $6,5 \pm 4,3$ e $3,3 \pm 3,3$). La tollerabilità, end-point secondario dello studio, è stata ottima, con rari effetti indesiderati giudicati come non correlabili al trattamento.

Nonostante i limiti intrinseci dovuti al disegno sperimentale *open-label*, **i risultati di questi trial mostrano un concreto trend d'efficacia dell'estratto di *R. rosea* WS®1375 nel controllo dei sintomi correlati allo stress cronico**; essi sono coerenti con quelli di altri RCT svolti in doppio cieco con placebo, utilizzando l'estratto sostanzialmente equivalente SHR-5 che, alla dose di 576 mg/die, ha ridotto i sintomi di fatica, migliorato la prestazione cognitiva e abbassato le concentrazioni di cortisolo salivare al risveglio in soggetti con diagnosi di fatica stress-correlata⁸; in somministrazione acuta (370 o 555 mg) ha limitato la fatica mentale in un gruppo di cadetti selezionati presso l'accademia dell'esercito russo⁹; ha contrastato la fatica fisica e mentale durante il turno di notte in un gruppo di giovani medici (170 mg/die per 2 settimane) durante uno studio in doppio cieco con *cross-over* e *wash-out* di 2 settimane¹⁰.

Bibliografia

- 1 Czeisler MÉ, Lane RI, Petrosky E, et al. Mental health, substance use, and suicidal ideation during the COVID-19 pandemic – United States, June 24-30, 2020. *MMWR* 2020;69:1049-1057.
- 2 Greenberg N, Weston D, Hall C, et al. Mental health of staff working in intensive care during Covid-19. *Occup Med (Lond)* 2021;71:62-67.
- 3 Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GD, et al. Post-traumatic Stress Disorder in patients after severe COVID-19 infection. *JAMA Psychiatry*. 2021;78:567-569. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0109>
- 4 Panossian A, Hambardzumyan M, Hovhanissyan A, et al. The adaptogens rhodiola and schizandra modify the response to immobilization stress in rabbits by suppressing the increase of phosphorylated stress-activated protein kinase, nitric oxide and cortisol. *Drug Target Insights* 2007;2:39-54.
- 5 Edwards D, Heufelder A, Zimmermann A. Therapeutic effects and safety of Rhodiola rosea Extract WS® 1375 in subjects with life-stress symptoms – results of an open-label study. *Phytoter Res* 2012;26:1220-1225.
- 6 Kasper S, Dienel A. Multicenter, open-label, exploratory clinical trial with Rhodiola rosea extract in patients suffering from burn-out symptoms. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:889-898.
- 7 Lekomtseva Y, Zhukova I, Wacker A. Rhodiola rosea in subjects with prolonged or chronic fatigue symptoms: results of an open-label clinical trial. *Complement Med Res* 2017;24:46-52.
- 8 Olsson EM, von Schéele B, Panossian AG. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardized extract SHR-5 of the roots of Rhodiola rosea in the treatment of subjects with stress-related fatigue. *Planta Med* 2009;75:105-112.
- 9 Shevtsov VA, Zhulus BI, Shervarly VI, et al. A randomized trial of two different doses of a SHR-5 Rhodiola rosea extract versus placebo and control of capacity for mental work. *Phytomedicine* 2003;10:95-105.
- 10 Darbinyan V, Kteyan A, Panossian A, et al. Rhodiola rosea in stress-induced fatigue – a double-blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. *Phytomedicine* 2000;7:365-371.