



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Società Italiana di MEDICINA GENERALE

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



www.simg.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA

5
2021
VOL. 28

Periodico bimestrale. Poste Italiane Srl - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 conv. in L. 27/02/2004 n° 46 art.1 comma 1, DCB PSA - Contiene IP Aut. trib. di Firenze n. 4887 del 17-05-04 - November - ISSN 1724-1375 (Print) - ISSN 1724-1383 (Online)



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Rivista Società Italiana di Medicina Generale

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

Manuela Amato

Business Development Manager
Office: 050 31 30 255 • Mail: mamato@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

C. Cricelli..... 3

COVID-19

**Indagine su campagna vaccinale anti COVID-19 in Abruzzo:
esperienza in Medicina Generale**

G. Costante, A. Ladisa, P. Pavone6

Test antigenici rapidi nel setting della Medicina Generale

B. Gava, M. Franzon, M. Cancian, F. Talato 11

Un po' di chiarezza sulla risposta immunitaria al COVID-19 e vaccini anti-COVID-19

A. Medolla, G. Rea, M. Elefante, A. Rossi, I. Grattagliano 15

Il significato della carica virale e l'effetto del vaccino anti-COVID-19

I. Grattagliano, C. Cricelli 19

Opinioni

**Nell'era della telemedicina avremo ingegneri primari ospedalieri
e responsabili delle Cure Primarie?**

F. Del Zotti 22

Può la sostenibilità del Sistema Nazionale Sanitario nel post COVID basarsi sulle Cure Primarie?

S. Celotto, I. Grattagliano, C. Cricelli 25

Pratica Clinica

**Ecografia del torace in ambulatorio del medico di medicina generale:
un caso clinico di mesotelioma pleurico maligno**

L. Fossati 28

L'Angolo dello Specialista

**Ottimizzare la compliance e la persistenza nel trattamento dell'osteoporosi:
focus su alendronato effervescente tamponato**

A. Giusti, G. Girasole, G. Botticella, D. Camellino, G. Tramontano, G. Bianchi 33

**La gestione della costipazione indotta dagli oppioidi:
il paradigma della qualità delle cure**

F. Marinangeli, M. Cascella, A. Vittori, E. Petrucci 38

Insero Speciale

HS-Newsletter

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Novembre 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

Editoriale



L'avevamo compreso subito. COVID-19 non avrebbe concesso tregue né sconti. Non c'è un solo aspetto della nostra vita di medici e di cittadini che non SIA stato toccato, modificato, sconvolto dalla pandemia.

È apparso subito evidente la debolezza strutturale di molti settori e servizi del servizio sanitario. Debolezze già note ed evidenti in condizioni "normali". COVID le ha travolte e mostrato il ritardo e la miopia con cui sia stato affrontato l'ammodernamento del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

È stata l'occasione subdola per compilare una graduatoria delle inefficienze. Per molti mesi la Medicina Generale è stato il bersaglio preferito da chi sosteneva che le cure primarie avessero fallito e fossero le prime responsabili dell'impatto micidiale della pandemia.

Una tesi scorretta in linea di principio. Una patologia infettiva che nasce dal contagio interpersonale, nelle famiglie e nelle comunità, deve trovare risposte adeguate sul territorio, ma a condizione che siano state predisposte tutte le soluzioni necessarie per fare fronte all'emergenza.

Ma di quale "territorio" stiamo parlando? Trovo difficile non ripetere le considerazioni fatte più volte. Il territorio è ormai impoverito da decenni di abbandono, di trascuratezza, di definanziamento. Se facciamo un'analisi impietosa di come questa "truppa" abbia affrontato questa emergenza, dobbiamo ammettere che questi soldati, pur valorosi, non erano già da tempo in grado di affrontare in maniera adeguata – per risorse, mezzi, dotazioni, strumenti e organizzazione – alcun tipo di confronto con le esigenze di un moderno sistema di cure primarie.

Non eravamo in grado di affrontare la sfida delle "cronicità" il cui piano nazionale è nato, ma resta un libro dei sogni. Scritto secondo il metodo italiano: grandi progetti, analisi corretta dei problemi, identificazione degli obiettivi.

Poi all'atto pratico nessuna soluzione, nessun finanziamento dei servizi, nessun minimo tentativo di allocare quelle risorse che ci avrebbero consentito di farci carico della sterminata e crescente popolazione di cronici, anziani, vecchi, fragili, disabili.

Non si capisce dunque come questa medicina del territorio, coordinata in ordine erratico e sparso da una struttura di sanità pubblica del territorio ancora più trascurata e priva di collegamenti strutturali con la Medicina Generale, potesse lontanamente affrontare il disastro cosmico della pandemia COVID-19.

Lo ripeto da molti mesi: eppure la Medicina Generale ce l'ha fatta. Chi non ha compreso il valore dei risultati prodotti dalla presa in carico che i medici di famiglia hanno attuato in questi mesi di COVID, semplicemente non conosce colpevolmente come funziona la vita quotidiana del nostro Paese, dei nostri concittadini, delle nostre città, comunità e paesi.

Applica considerazioni astratte a processi che sono al contrario banali nella loro ripetitiva continuità. Ogni giorno un medico di famiglia si sveglia e inizia una lotta impari contro uno straordinario martellamento di problemi, richieste, pratiche burocratiche, interventi domiciliari, affollamento degli studi, cui si aggiungono le esigenze di COVID che hanno almeno triplicato il carico di lavoro, le telefonate, la complessità degli interventi.

Pensate soltanto all'influenza di quest'anno. È partita di botto salendo immediatamente dalla 42^a alla 45^a settimana sopra la soglia epidemica. Già da 4 settimane le patologie respiratorie acute si erano manifestate in forma subepidemica.

Noi siamo in grado di fotografare l'andamento epidemiologico di queste patologie con il nuovo strumento che la SIMG ha realizzato in pochi giorni: la Rete di monitoraggio INFLU-Network.

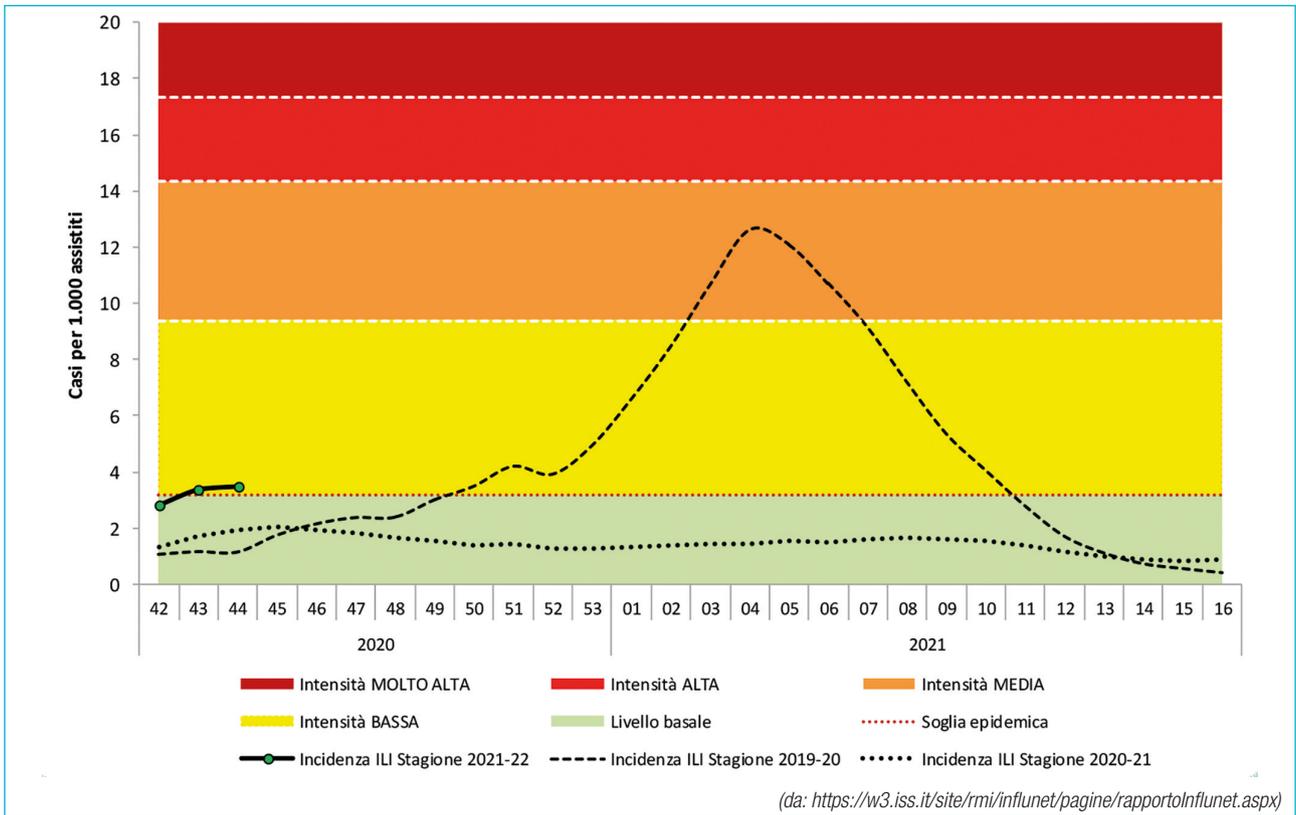
How to cite this article: Cricelli C. Editoriale. Rivista SIMG 2021;28(5):3-5.

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



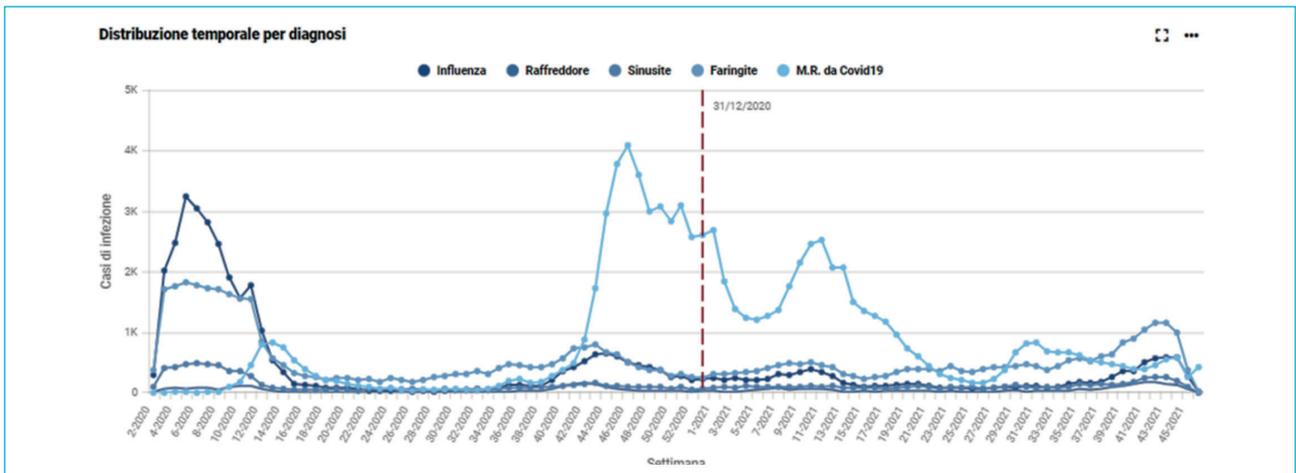
OPEN ACCESS

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



I suoi obiettivi sono:

- quantificare i pazienti con diagnosi clinica, accertati e sospetti, di infezioni delle alte vie respiratorie (AVR) e basse vie respiratorie (BVR) in Medicina Generale;
- monitorare nel tempo il trend delle casistiche di infezioni delle AVR e BVR;
- identificare i casi con infezione delle AVR e BVR in base all'area geografica;
- stratificare i casi con patologie delle AVR e BVR per caratteristiche cliniche concomitanti (fattori di rischio di ingravescenza della malattia);
- esplorare le correlazioni tra determinate osservazioni cliniche sul campo ed esiti eventualmente associati all'influenza.



Siamo gli unici a sapere in tempo reale di cosa si ammalano i cittadini di questo Paese. Basterebbe che qualcuno ce lo chiedesse e glielo diremmo, in tempo reale e con precisione assoluta.

E invece succede che un venerdì l'INPS pubblica un dato sull'aumento dei certificati medici da un venerdì all'altro. I soliti giornalisti, io sospetto imboccati da qualcuno, affermano che "forse" questo aumento è legato all'emissione compiacente di certificati medici a persone che non riuscivano a ottenere il green pass.

C'è uno straccio di prova di questo? Noi leggiamo i dati della vita reale e sappiamo quando cominciano le patologie invernali. Possibile che nessuno abbia pensato che quegli undicimila certificati in più fossero in gran parte legati a patologie stagionali?

Ripeto: bastava chiederlo e glielo avremmo spiegato.

Ora noi regaleremo all'INPS questa risorsa. L'abbiamo costruita noi, l'abbiamo pagata con le risorse dei nostri iscritti.



La conclusione è che siamo di gran lunga migliori e più bravi di quanto le risorse del sistema consentano.

Se la Medicina Generale avesse reagito secondo il modello scalagnato e vetusto assegnatole dal 1978 dal SSN, allora davvero COVID-19 sarebbe stato un disastro.

Ho scritto di recente in una pubblicazione:

"COVID-19 ha evidenziato con chiarezza i limiti di un modello nato nel 1979 e mai compiutamente realizzato, mai adeguatamente dimensionato, mai correttamente finanziato. Tuttavia, ha mostrato le straordinarie capacità, l'efficienza e le potenzialità di una rete di prossimità la quale, malgrado i limiti evidenziati da COVID-19, ha confermato una capacità di resilienza e di adattamento delle scarse risorse disponibili che ha consentito una risposta efficace all'emergenza pandemica. Il rapporto con il territorio ha retto e si è rafforzato. Una rapida diffusione degli strumenti di informazione e formazione da parte delle Associazioni mediche ha prodotto una catena di comando-controllo dei comportamenti e dei processi organizzativi omogenea su tutto il territorio del Paese. La Medicina Generale ha di fatto circoscritto la diffusione della pandemia e ha retto l'impatto dei trattamenti domiciliari, impedendo il collasso delle strutture ospedaliere. A differenza delle strutture sanitarie di secondo livello, la presa in carico, il monitoraggio e la cura dei pazienti cronici e con plurimorbilità non ha mostrato carenze o ritardi sostanziali. La Medicina Generale si è fatta, inoltre, carico della relazione con le persone, le famiglie e le comunità, reggendo un sovraccarico professionale e relazionale mai sperimentato prima. Durante il lockdown il medico di famiglia è stato spesso l'unico riferimento disponibile per la gran parte dei cittadini anziani, fragili e disabili. Mai come oggi la relazione professionale, il rapporto con le persone e le comunità si è rafforzato. La consapevolezza dei limiti e delle carenze consente oggi una visione lucida e razionale dei correttivi strutturali e infrastrutturali e dei processi organizzativi interni della professione. Ma ancor più sottolinea la necessità, ormai a tutti evidente, che la medicina territoriale non sia più considerata un comparto marginale del SSN, affidato a criteri ambigui e confusi di organizzazione, privo di relazioni chiare con tutti i comparti della Sanità pubblica e della filiera organizzativa del Paese. Il SSN deve trasformarsi in sistema sanitario, ribilanciando i ruoli, definendo compiti e funzioni e connettendo in maniera organica le postazioni e i subsistemi sanitari. Le discontinuità e le fratture tra le cure primarie e le cure secondarie sono dannose e inammissibili e vanno superate con un processo di revisione strutturale immediato. Con questo approccio COVID-19 non è una crisi ma un disvelatore salvifico di limiti e criticità. COVID-19 deve diventare un acceleratore di cambiamenti e di nuovi processi che, superando l'ambiguità dell'efficacia formale delle norme, delle disposizioni e delle leggi, punti all'efficienza nell'erogazione dei servizi attraverso un nuovo modello di allocazione delle risorse. La crisi sanitaria della pandemia ripropone, infine, una considerazione e un monito: il cittadino deve essere il soggetto e non l'oggetto dell'organizzazione sanitaria.



Ora dobbiamo affrontare con lucidità l'ultima più subdola insidia. Approfittando delle risorse del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), qualcuno vuol farci credere a noi e agli italiani che tutto verrà messo a posto con le Case di Comunità.

Non è vero e non può essere vero. La Medicina Generale non si cambia con pochi miliardi del PNRR spalmati in cinque anni. Si cambia e deve cambiare radicalmente allocando una volta per tutte almeno 3 miliardi all'anno per il personale di studio, altri 4 miliardi di interventi strutturali in conto capitale sugli studi medici e almeno altri 4 miliardi per la riorganizzazione della presa in carico e dei relativi servizi.

Le sproporzionate risorse destinate alla digitalizzazione devono essere interpretate non come supporto a tecnologie astruse e lontane dai bisogni dei medici e dei cittadini, ma come investimenti su progetti che nascano dal basso, dai bisogni quotidiani e dall'esame impietoso che ciascuno di noi e dei nostri pazienti sa fare con semplicità e chiarezza.

Questi saranno i temi del nostro 38° Congresso Nazionale. Questo sarà il dibattito dei prossimi anni, al quale dobbiamo partecipare, consapevoli delle nostre debolezze, ma consapevolmente orgogliosi della nostra forza

Indagine su campagna vaccinale anti COVID-19 in Abruzzo: esperienza in Medicina Generale

Gianluca Costante, Alfredo Ladisa, Pio Pavone

SIMG Pescara

Riassunto

Il piano strategico nazionale dei vaccini per la prevenzione da SARS-CoV-2 DM 02.01.2021 con il successivo Protocollo di Intesa con Regioni e Sindacati del 21.02.2021 ha sottolineato il ruolo del medico di medicina generale (MMG) quale componente fondamentale per assicurare l'incremento e la buona copertura vaccinale grazie alla sua diffusione capillare nel territorio, al rapporto di fiducia con i propri assistiti e all'esperienza maturata con le campagne vaccinali nel tempo. La loro partecipazione attiva doveva essere molto utile ai fini di una somministrazione decentrata e capillare. Ogni regione, in modo disomogeneo, ha fatto il suo accordo integrativo con i medici del territorio. L'accordo In Abruzzo è stato sottoscritto tra le parti il 9.03.2021 con tutti i medici disponibili volontariamente [MMG, medici di continuità assistenziale (MCA), medici dell'emergenza sanitaria e medici del Corso di formazione specifica in Medicina Generale (CFMG)]. I MMG potevano vaccinare nei propri studi, a domicilio o nei centri territoriali. Ma questo coinvolgimento, senza un valido management organizzativo e strutturale della rete territoriale, ha visto la maggior parte dei MMG fare con tanta difficoltà ciò che poteva per vaccinare i propri assistiti. Questa ricerca va a indagare quanto accaduto in loco per comprendere quali siano i bisogni e i provvedimenti necessari per migliorare l'assistenza e avere dati di analisi da confrontare con le altre regioni.

Introduzione

Il secondo atto della pandemia da COVID-19 ha visto l'avvento dei vaccini approvati dagli enti regolatori uno dopo l'altro così che ogni regione si è organizzata per svolgere la campagna vaccinale coinvolgendo a corrente alternata i medici di medicina generale (MMG). In Abruzzo è stato chiesto loro, su base volontaria, di aderire o meno alla campagna vaccinale ed è stato chiesto loro se volessero vaccinare in ambulatorio o nel centro vaccinale o in entrambi i luoghi. Abbiamo somministrato un questionario composto di 27 item anonimo ai medici abruzzesi al fine di identificare quanti di loro abbiano aderito alla campagna vaccinale, quanti pazienti abbiano vaccinato, che

percentuale della loro popolazione sia stata vaccinata e se in previsione di una eventuale terza dose rivaccinerebbero nelle stesse modalità.

Materiali e metodi

Sono stati coinvolti nella ricerca esclusivamente i MMG. Vi è stata una partecipazione di 74 medici abruzzesi. È stato somministrato in modo anonimo il questionario composto dai 27 item (Tab. I) creato online tramite applicazione Google Moduli e condiviso per la compilazione inviando il link per la partecipazione tramite piattaforme di messaggistica e social network (i.e. WhatsApp, Facebook), chiedendo l'ulteriore condivisione da parte dei medici coinvolti.

Risultati

Al nostro questionario hanno risposto 76 MMG abruzzesi. Con le prime quattro domande abbiamo chiesto le caratteristiche generali dei partecipanti come ad esempio sesso, luogo di lavoro e numero di assistiti. Nella domanda 5 si è chiesto ai colleghi, essendo su base volontaria l'adesione alla campagna vaccinale anti COVID-19, se avessero partecipato e ben l'86% ha risposto positivamente.

Le caratteristiche dei partecipanti sono riassunte nella Tabella II.

Di seguito (domanda 6) si è chiesto a coloro che hanno aderito alla campagna vaccinale per COVID-19 dove avessero effettuato i vaccini. Il 41,2% si è applicato in tutti i

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Costante G, Ladisa A, Pavone P. Indagine su campagna vaccinale anti COVID-19 in Abruzzo: esperienza in Medicina Generale. Rivista SIMG 2021;28(5):6-10.

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



OPEN ACCESS

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

TABELLA I.

Questionario somministrato.

1. Da quanti anni hai la convenzione in Medicina Generale? 1) Meno di un anno. 2) Tra 1 e 5 anni. 3) Tra 5 e 10 anni. 4) Tra 10 e 20 anni. 5) Oltre 20 anni.
2. Dove eserciti la tua professione come MMG? 1) ASL Pescara. 2) ASL Chieti. 3) ASL Aquila. 4) ASL Teramo.
3. Sesso: 1) Maschio. 2) Femmina. 3) Preferisco non specificarlo.
4. Quanti assistiti hai? 1) Meno di 100. 2) Tra 100 e 500. 3) Tra 500 e 1000. 4) Tra 1000 e 1500. 5) Oltre 1500.
5. Hai aderito alla campagna vaccinale per il vaccino anti COVID-19? 1) Sì. 2) No.
6. Se hai risposto Sì alla precedente domanda dove hai effettuato le vaccinazioni anti COVID-19? 1) Nel mio ambulatorio. 2) Nei centri Hub vaccinali. 3) A casa del paziente. 4) In tutti i contesti.
7. Se dovesse rendersi necessaria una terza dose saresti disposto a vaccinare i tuoi pazienti: 1) Solo nel mio studio. 2) Solo a domicilio. 3) Solo negli Hub vaccinali. 4) Non sono più disposto a fare vaccini anti COVID-19.
8. Se non sei più disposto ad effettuare i vaccini indica la motivazione. 1) Mancanza di personale di studio di supporto. 2) Problemi medico legali. 3) Mancanza di tempo. 4) Mancanza di volontà. 5) Troppa burocrazia.
9. Escludendo i pazienti sotto i 12 anni, sai indicare la percentuale dei tuoi pazienti vaccinati con la prima dose anti COVID-19? 1) Meno del 25%. 2) Tra 25 e 50%. 3) Tra 50 e 75%. 4) Oltre 75%. 5) Non so.
10. In base alla domanda n. 9, indica come hai reperito i dati.
11. Se hai scelto "Non so" alla domanda n. 9 indicarne la motivazione.
12. Escludendo i pazienti sotto i 12 anni, sai indicare la percentuale dei tuoi pazienti vaccinati con la seconda dose anti COVID-19? 1) Meno del 25%. 2) Tra 25 e 50%. 3) Tra 50 e 75%. 4) Oltre 75%. 5) Non so.
13. In base alla domanda n. 12 indica come hai reperito i dati?
14. Se hai risposto "Non so" alla domanda n. 12 indicarne la motivazione.
15. Quanti pazienti in totale hai vaccinato personalmente?
16. Sul totale dei tuoi pazienti che risulta essere vaccinato, che percentuale rappresenta la quota dei pazienti da te vaccinati? 1) Meno del 10%. 2) Tra 10 e 25%. 3) Tra il 25 e il 50%. 4) Tra il 50 e il 75%. 5) Oltre il 75%.
17. Ti sei sentito soddisfatto nell'aver contribuito alla campagna vaccinale? 1) Molto soddisfatto. 2) Abbastanza soddisfatto. 3) Poco soddisfatto. 4) Per niente soddisfatto.
18. In percentuale quanti tuoi pazienti hanno avuto reazioni avverse lievi (mialgie diffuse, dolore articolare, febbre, diarrea, vomito)? 1) Meno del 10%. 2) Tra 10 e 20%. 3) Tra 30 e 40%. 4) Oltre 40%.
19. In percentuale quanti tuoi pazienti hanno avuto reazioni avverse gravi? 1) Tra 0 e 5%. 2) Tra 5 e 10%. 3) Tra 10 e 20%. 4) Oltre il 20%.
20. Hai effettuato la comunicazione degli eventi avversi post vaccino? 1) Sì. 2) No.
21. Se hai risposto "No" alla precedente domanda, perché non hai inviato comunicazione di eventi avversi? 1) Mancanza di tempo. 2) Non so come fare. 3) Troppa burocrazia. 4) Mancanza di personale di studio di supporto.
22. Con che frequenza hai registrato sul tuo gestionale di studio i pazienti vaccinati da te? 1) Sempre. 2) Spesso. 3) Qualche volta. 4) Mai.
23. Con che frequenza hai registrato sul tuo gestionale di studio i pazienti vaccinati dagli Hub vaccinali? 1) Sempre. 2) Spesso. 3) Qualche volta. 4) Mai.
24. Quanta difficoltà hai riscontrato nel reperire i vaccini per COVID-19 nella tua ASL? 1) Estrema difficoltà. 2) Difficoltà moderata. 3) Difficoltà lieve. 4) Nessuna difficoltà.
25. Quante ore settimanali in più hai lavorato ai fini della vaccinazione COVID-19 che hai effettuato? 1) Meno di 5 ore. 2) Tra 5 e 10 ore. 3) Tra 10 e 15 ore. 4) Oltre 15 ore.
26. Hai coinvolto personale di studio nella campagna vaccinale? 1) Sì. 2) No. 3) Non ho personale di studio.
27. Quanto ti sei sentito coinvolto dalle istituzioni come medico di medicina generale nel far parte della campagna vaccinale anti COVID-19? 1) Molto coinvolto. 2) Abbastanza coinvolto. 3) Poco coinvolto. 4) Per nulla coinvolto.

TABELLA II.

Caratteristiche dei partecipanti.

Partecipanti	n = 76					
Sesso	M 38 (50%)	F 37 (48,7%)	Non specificato 1 (1,3%)			
Anzianità di convenzione	Oltre 20 anni 36 (47,4%)	Tra 10 e 20 anni 2 (2,6%)	Tra 5 e 10 anni 5 (6,5%)	Tra 1 e 5 anni 22 (30%)	Meno di un anno 10 (13,2%)	Non specificato 1 (1,3%)
Asl di appartenenza	Asl Aquila 39 (50,4%)	Asl Chieti 22 (30%)	Asl Pescara 9 (11,8%)	Asl Teramo 5 (6,5%)	Non specificato 1 (1,3%)	
Numero di assistiti	Oltre 1500 16 (21%)	Tra 1500 e 1000 38 (50%)	Tra 1000 e 500 11 (14,5%)	Tra 500 e 100 6 (7,9%)	Meno di 100 4 (5,3%)	Non specificato 1 (1,3%)
Partecipazione alla campagna vaccinale	Sì 68 (89,5%)		No 8 (10,5%)			

contesti tra ambulatorio, Hub vaccinali e il domicilio dei pazienti. Diversamente, il 35,3% ha vaccinato solo i pazienti a domicilio e un 13,2% ha effettuato le vaccinazioni solo in ambulatorio (Fig. 1).

È stato anche chiesto ai MMG se, in caso di necessità di terza dose, fossero disposti a ritornare in campo. In caso di risposta negativa è stato chiesto loro di darne motivazione. Come indicato nelle Figure 2 e 3, il 12,3% non è più disposto a vaccinare i pro-

pri assistiti e di questi ben il 47,6% indica come motivazione principale la mancanza di personale di studio. Un altro 14,3% rinunciarebbe a causa della troppa burocrazia e un altro 38,1% per la mancanza di tempo.

È stato chiesto ai colleghi quanti fossero i loro assistiti (escludendo i pazienti sotto i 12 anni) vaccinati con la prima e con la seconda dose e come sono entrati in possesso dei dati. Il 78,4% dei medici ha risposto di avere oltre il 75% di pazienti vaccinato

con almeno una dose, dati in linea con i report italiani. Le percentuali si abbassano per quanto riguarda la seconda dose dove il 57,3% dei medici ci dicono che la vaccinazione completa si assesta tra il 50 e il 75% dei loro pazienti. Anche questo dato è in linea con i report italiani. Solo il 33% dei medici ha oltre il 75% dei propri pazienti con doppia dose somministrata. I dati vengono reperiti grazie ai vari portali messi a disposizione delle ASL.

FIGURA 1.

6) Se hai risposto "Sì" alla domanda precedente, dove hai effettuato le vaccinazioni anti COVID-19? 68 risposte.

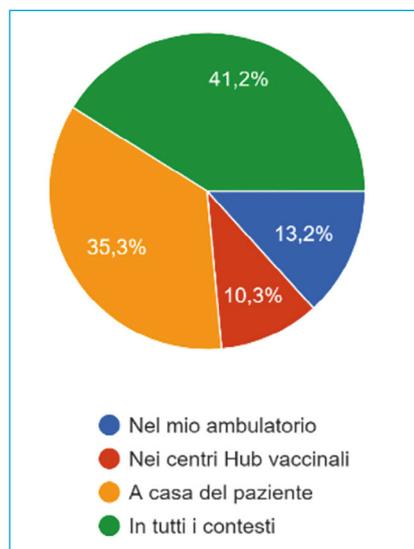


FIGURA 2.

7) Se dovesse rendersi necessaria una terza dose, saresti disposto a vaccinare i tuoi pazienti? 73 risposte.

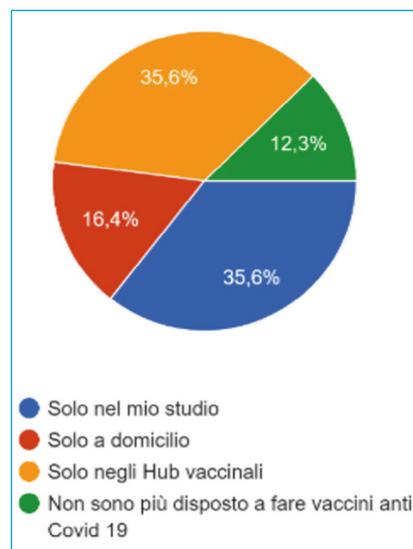


FIGURA 3.

8) Se non sei più disposto a effettuare vaccini, indica la motivazione. 21 risposte.



I pazienti vaccinati direttamente dai MMG abruzzesi variano da un numero minimo di 2 (probabilmente per chi ha vaccinato solo a domicilio) fino a oltre 700 pazienti. Questa notevole difformità sul territorio è dovuta sicuramente alla presenza di alcuni colleghi negli Hub vaccinali, ma anche alla grande variabilità del numero di assistiti tra i vari medici.

Per capire quanto i medici hanno effettivamente impattato nella vaccinazione dei propri assistiti, è stata chiesta ai colleghi la percentuale di pazienti da loro vaccinati sul totale dei propri pazienti. Nella Figura 4 notiamo che il 54,9% ha vaccinato meno del 10% dei propri pazienti (valore che può raggiungere anche lo zero), il 30% dei colleghi un numero variabile dal 10 al 25% dei pazienti e solo il 4% ha vaccinato un numero di assistiti tra il 50 e il 75%. Stessa percentuale per chi ha vaccinato oltre il 75% dei propri assistiti.

Nonostante tutto gran parte dei colleghi (42,9%) si è sentita molto soddisfatta nell'aver contribuito alla campagna vaccinale. Il 18,6% si dichiara poco soddisfatto e l'8,6% non è per niente soddisfatto.

Nelle domande 18 e 19 invece sono state indagate le eventuali reazioni avverse alla

vaccinazione distinte in lievi moderate e in gravi.

Oltre il 95% intervistato ha dichiarato di non aver avuto pazienti con reazioni avverse gravi a ulteriore dimostrazione della sicurezza in Real World del vaccino. Per quanto riguarda le reazioni avverse lievi, da alcuni (39,2%) vengono osservate in meno del 10% dei loro pazienti, altri (14,9%) in oltre il 40% dei propri assistiti. Questa variabilità a nostro avviso in parte dipende dalla comunicazione avuta tra il paziente e il suo medico di famiglia. Si può ipotizzare che reazioni lievi e transitorie non vengano comunicate al proprio medico creando quindi una percezione alterata dei dati reali.

È stato chiesto ai partecipanti se avessero comunicato agli enti predisposti le reazioni avverse e in caso di risposta negativa di indicarne la motivazione. In questo caso abbiamo un 56,3% dei colleghi che non ha comunicato le reazioni avverse al vaccino e il 42,9% di loro ha dichiarato di non averlo fatto per mancanza di tempo mentre il 17,1% non sa come fare e un altro 17,1% ha difficoltà per la troppa burocrazia come evidenziato dalla Figura 5.

Nella domanda 22 e 23 è stato chiesto con quale frequenza sono state registrate sul

gestionale le vaccinazioni effettuate sia presso gli Hub vaccinali sia i pazienti vaccinati dal MMG. Circa un quarto dei colleghi, il 26%, ha dichiarato di non aver mai registrato la vaccinazione effettuata da loro sul proprio gestionale, percentuale che arriva al 42,5% per i pazienti vaccinati negli Hub vaccinali.

Tutto ciò evidenzia come sia sempre più urgente, per la nostra regione, avere un sistema informatico unico e integrato che permetta di caricare sui software gestionali le prestazioni effettuate direttamente dai MMG o da altri operatori.

Alla domanda 24 è stata indagata la difficoltà da parte dei medici nel reperire i vaccini COVID-19 presso la propria ASL. Un terzo, il 32,9%, ha dichiarato di non aver incontrato nessuna difficoltà, il 28,6% ha avuto una difficoltà moderata e il 10% dei colleghi abruzzesi ha dichiarato di aver trovato estrema difficoltà nel reperire i vaccini. Per quanto riguarda il tempo che i colleghi hanno dovuto dedicare alla campagna vaccinale (oltre il solito orario di lavoro) il 35,7% dichiara meno di 5 ore settimanali aggiuntive, il 42,9% dalle 5 alle 10 ore, il 17,1% dalle 10 alle 15 ore e il 4,3% ha dovuto lavorare ben oltre le 15 ore settimanali in più (Fig. 6).

FIGURA 4.

16) Sul totale dei tuoi pazienti che risulta essere vaccinato, che percentuale rappresenta la quota dei pazienti da te vaccinati? 71 risposte.

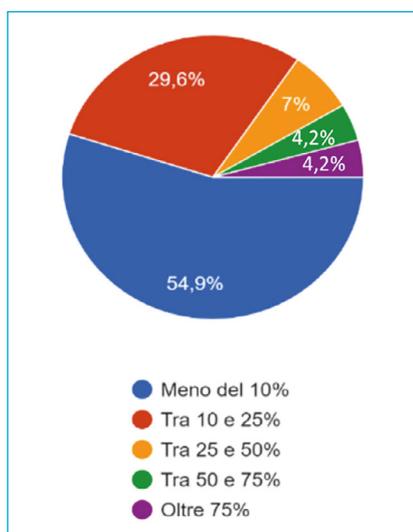


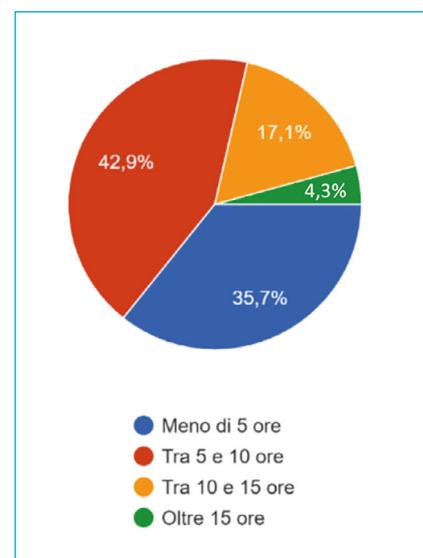
FIGURA 5.

21) Se hai risposto "No" alla precedente domanda, perché non hai inviato comunicazione di eventi avversi? 35 risposte.



FIGURA 6.

25) Quante ore settimanali in più hai lavorato ai fine della vaccinazione COVID-19 che hai effettuato? 70 risposte.

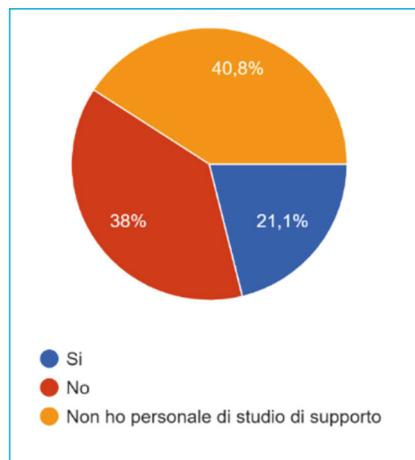


È stato anche domandato ai colleghi se hanno coinvolto personale di studio per effettuare la campagna vaccinale. Va notato come il 40,8% non abbia personale di studio e lavori ancora da solo in una condizione anacronistica non più accettabile e solo il 21,1% ha avuto personale di studio coinvolto nella campagna vaccinale come mostrato in Figura 7.

Infine nell'ultima domanda abbiamo chiesto ai colleghi il loro grado di coinvolgimento nella campagna vaccinale per COVID-19; tre situazioni bilanciate tra loro un 23% si è sentito abbastanza coinvolto, un 36,5% poco coinvolto e un 27% per nulla coinvolto nella campagna vaccinale. Molto probabilmente questa differenza è dovuta alla diversa organizzazione delle ASL di appartenenza e dovrebbe far riflettere.

FIGURA 7.

26) Hai coinvolto personale di studio nella campagna vaccinale? 71 risposte.



Discussione e conclusioni

Abbiamo voluto con il nostro questionario renderci conto della situazione della nostra regione Abruzzo riguardo al coinvolgimento dei MMG nella campagna vaccinale per la COVID-19.

I dati emersi a nostro avviso sono interessanti poiché si evince come, a fronte di una chiamata alle armi senza una valida organizzazione strutturale, la maggior parte dei colleghi MMG ha fatto ciò che poteva per vaccinare i propri assistiti, spesso lavorando da soli come dichiarato dal 40,8% dei colleghi e lavorando tra le 5 e le 10 ore settimanali in più per il 42,9% degli intervistati. Tutto questo coprendo una percentuale tutto sommato esigua rispetto al totale dei pazienti vaccinati in regione. Si consideri che la maggioranza dei colleghi, il 54,9%, ha dichiarato di aver effettuato personalmente la vaccinazione in meno del 10% dei pazienti totali.

Dalle altre domande si evince che il 56,3% dei colleghi non ha comunicato le reazioni avverse al vaccino per COVID-19 e che il 42,9% non lo ha fatto per mancanza di tempo mentre il 17,1% non sa come farlo. Inoltre il 12% dichiara di non essere più disposto a vaccinare i propri assistiti adducendo nel 47,6% dei casi come motivazione principale la mancanza di personale di studio, nel 14,3% la troppa burocrazia e un altro 38,1% la mancanza di tempo. È evidente un quadro di difficoltà operativa-gestionale che ha reso difficoltosa l'integrazione dei MMG nella campagna vaccinale in un sistema di rete assistenziale per nulla integrato.

Il carico di lavoro degli operatori sanitari è notevolmente aumentato durante la pandemia da COVID-19. Questa ha rappresentato un'emergenza per un sistema già con difficoltà e con ritardi strutturali e che si è trovato a dover far fronte a una grave situazione socio sanitaria.

Da questa ricerca effettuata in Abruzzo, nonostante i suoi limiti, si conferma la notevole carenza strutturale del sistema delle cure primarie, senza un management adeguato, reso difficoltoso da un sistema iper burocratizzato, non informatizzato a sufficienza, per molti senza personale di studio di supporto e non integrato con gli altri attori del SSN dove è sempre l'impegno volontario del singolo medico e la sua passione, barcamenandosi tra tante difficoltà, che riesce a garantire la migliore assistenza possibile anche vaccinale ai propri assistiti. Questo comporta che il 12,3% dei colleghi affermino di non essere più disposti a effettuare le vaccinazioni per mancanza di tempo disponibile o per la troppa burocrazia o per la mancanza di personale di studio di supporto o per le varie combinazioni dei tre motivi suddetti.

Questa ricerca vale come contributo, ove ne fosse ancora bisogno, per riformare l'intero sistema di cure primarie, per poter anche Noi essere pari alle altre realtà europee. Una riforma che aspetta di essere attuata da decenni. La carenza di fiducia e di attività aggravata dalla pandemia per la medicina territoriale rischia di far andare in *burn out* in breve tempo e di demotivare anche i giovani MMG che volentieri intraprendono la professione medica.

Test antigenici rapidi nel setting della Medicina Generale

Beatrice Gava¹, Marco Franzon², Maurizio Cancian³, Fabiola Talato⁴

¹ Medico di Medicina Generale in Formazione, Veneto; ² Laureato in biotecnologie, Trieste; ³ Medico di Medicina Generale, SIMG Veneto;

⁴ Medico di Medicina Generale, coordinatrice Medicina di Gruppo Integrata "Guizza", Padova

Riassunto

Fin dall'inizio della pandemia da COVID-19 la sfida cruciale è stata l'identificazione precoce, e il conseguente isolamento, dei casi positivi. A seguito dell'aumento dei casi, a partire da ottobre 2020 la Medicina Generale è stata coinvolta nell'esecuzione dei test antigenici rapidi. L'analisi espone i risultati di uno studio retrospettivo svolto su 995 test rapidi effettuati in una Medicina di Gruppo Integrata di Padova. Tale campione è stato suddiviso in 3 coorti sulla base del motivo di esecuzione del test e, in caso di contatto stretto con caso positivo, sono stati valutati i giorni trascorsi dall'ultimo contatto. Dall'analisi effettuata emergono maggiori tassi di positività tra le persone con sintomi e tra i contatti conviventi di soggetti positivi. Fondamentali sono quindi l'identificazione e l'isolamento precoce dei nuovi casi di COVID-19 in particolare all'interno del nucleo familiare. Questo risulta favorito dal rapporto fiduciario tra il medico di medicina generale, che spesso risulta essere il medesimo per i vari componenti della famiglia, e i propri assistiti, e in particolare è facilitato nel setting della Medicina di Gruppo Integrata in cui il lavoro di équipe permette di ottimizzare le tempistiche organizzative.

Introduzione

Il COVID-19 (*Corona Virus Disease*) è una malattia infettiva causata da un virus a singolo filamento di RNA a polarità positiva che prende il nome di SARS-CoV-2. È stato identificato per la prima volta in Cina a seguito di un focolaio di polmoniti di origine sconosciuta registrate nella città di Whuan, a partire dalla fine di dicembre 2019. Da allora il virus si è diffuso in tutto il mondo in maniera capillare, infettando quasi 250 milioni di persone e causando più di 5 milioni di vittime (7 novembre 2021) ¹. I sintomi principali che si presentano nelle persone affette da COVID-19 sono tosse, febbre, mal di gola, mialgia, astenia, cefalea, diarrea, ageusia, anosmia e dispnea ²; dalla letteratura emerge, inoltre, che fino al 30% delle persone con infezione da SARS-CoV-2 permangono

asintomatiche fino alla negativizzazione del tampone molecolare ^{3,4}.

Numerosi studi hanno confermato che persone asintomatiche o presintomatiche (positive al SARS-CoV-2 che non presentano ancora sintomi ma li svilupperanno se seguiti nel tempo) possono essere veicolo dell'infezione ^{5,6}, che avviene attraverso *droplets* (espulse con tosse o starnuti) o contatto diretto ¹.

Fin dall'inizio della diffusione della malattia è emersa quindi la necessità di identificare precocemente i casi di COVID-19, al fine di isolarli e consentire il contenimento del contagio ^{7,8}. Il gold standard per la diagnosi è il tampone molecolare (RT-PCR), ma grande attenzione è stata posta sullo studio e sullo sviluppo di test antigenici che, a confronto, portano a una risposta più rapida ed economica, sia per il paziente che

per il sistema sanitario ⁹⁻¹³. Con l'Accordo Collettivo Nazionale del 27 ottobre 2020 è stato disposto il coinvolgimento dei medici di medicina generale (MMG) e pediatri di libera scelta (PdL) per l'esecuzione dei tamponi antigenici rapidi presso studi medici o strutture idonee in collaborazione con le autorità sanitarie e civili locali ¹⁴. Questo studio si pone come obiettivo primario quello di confrontare i tassi di positività ai test antigenici rapidi di I generazione, nel setting di una Medicina di Gruppo Integrata (MGI) di Padova, nel Veneto, tra pazienti sintomatici lievi e contatti di caso. Questi ultimi sono stati ulteriormente divisi differenziando i contatti di caso non conviventi dai contatti conviventi, poiché la letteratura pone una grande attenzione sui contagi all'interno dell'ambiente familiare ¹⁵⁻¹⁷.

How to cite this article: Gava B, Franzon M, Cancian M, et al. Test antigenici rapidi nel setting della Medicina Generale. Rivista SIMG 2021;28(5):11-14.

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



OPEN ACCESS

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

Secondariamente lo studio si propone di analizzare le tempistiche del contatto stretto con soggetto COVID-19 positivo (COVID-19+) nei non conviventi, con lo scopo di valutare l'andamento delle positività ai tamponi antigenici rapidi nella casistica considerata.

Materiali e metodi

È stato eseguito uno studio retrospettivo sul totale dei test antigenici rapidi effettuati da fine ottobre a fine dicembre 2020 nella MGI "Guizza" di Padova, composta da 8 MMG, per un totale di circa 12400 assistiti.

L'accesso degli utenti avveniva unicamente previo appuntamento, che veniva fissato telefonicamente dalle assistenti di studio su indicazione medica. I test rapidi venivano eseguiti quotidianamente all'interno di una tenda, montata appositamente all'esterno della MGI, nello spazio normalmente adibito a parcheggio. Dopo l'esecuzione del tampone nasofaringeo, gli assistiti erano invitati a tornare nelle loro abitazioni senza attendere l'esito del test, che veniva loro comunicato entro 2 ore tramite telefonata¹⁸. Il personale medico e infermieristico presente, prima dell'esecuzione del tampone nasofaringeo, si occupava di raccogliere informazioni quali età, recapito telefonico e motivo di esecuzione del test.

Sono stati utilizzati test antigenici rapidi di I generazione di diverse case produttrici (Abbott, Roche e altre) ma tutti, valutate le rispettive schede tecniche, conformi ai requisiti minimi di performance stabiliti

dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), cioè sensibilità $\geq 80\%$ e specificità $\geq 97\%$ se comparati al gold standard RT-PCR19.

Sono stati esclusi dal campione dello studio i test effettuati per contatto indiretto e per rientro dall'estero per l'esigua numerosità di casi. Tale campione è stato quindi suddiviso in 3 coorti sulla base del motivo di esecuzione del test: 1) sintomatici; 2) contatti conviventi di COVID-19+; 3) contatti stretti di COVID-19+ non conviventi. Nel caso in cui l'assistito rientrasse nel gruppo 3 sono stati registrati i giorni trascorsi dall'ultimo contatto con la persona positiva e conseguentemente la coorte 3 è stata suddivisa in ulteriori 4 sottogruppi (0-3 giorni, 4-6 giorni, 7-9 giorni, 10-15 giorni dal contatto). Il campione è stato valutato con analisi di statistica descrittiva e inferenziale tramite il software GraphPad Prism⁷. I tassi di positività delle coorti e dei sottogruppi sono stati confrontati con il test esatto di Fisher. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di $p < 0,05$.

Risultati

In totale, 995 test rapidi effettuati rispondevano ai criteri di inclusione ed esclusione e sono quindi andati a formare il campione dello studio. Il 57,6% è stato eseguito su pazienti di genere femminile, mentre il 42,4% su pazienti di genere maschile; la media dell'età è risultata essere 46,4 anni nelle donne (SD 17,9) e 46,45 negli uomini (SD 18,5). 140 test

rapidi sono risultati positivi, mentre 855 negativi (tasso di positività del 14,1%; 95% IC: 12,0-16,4%). Dei 140 test antigenici risultati positivi, 125 sono stati confermati positivi dal tampone molecolare (RT-PCR), mentre 15 sono risultati negativi alla suddetta metodica (valore predittivo positivo 89,2%; 95% IC: 83,0-93,5%). Suddividendo il campione nelle tre coorti di studio, la numerosità della coorte 1 (sintomatici) era pari a 279, di cui 63 sono risultati positivi al test rapido (22,6%; 95% IC: 18,1-27,9%). La numerosità della coorte 2 (contatti conviventi) era 121, di cui 32 positivi (26,4%; 95% IC: 19,4-35,0%) mentre la numerosità della coorte 3 (contatti stretti di COVID-19+ non conviventi) era 595, di cui 45 positivi (7,6%; 95% IC: 5,7-10,0%). Confrontando i tassi di positività delle tre coorti emerge quindi una differenza statisticamente significativa tra la coorte 1 e la coorte 3 (95% IC: 0,18-0,43; $p < 0,0001$) e tra la coorte 2 e la coorte 3 (95% IC: 2,54-7,48; $p < 0,0001$), ma non tra la coorte 1 e la coorte 2 (95% IC: 0,73-2,06; $p = 0,44$).

Considerando i sottogruppi della coorte dei contatti stretti di COVID-19+ non conviventi, la numerosità del sottogruppo 1 (0-3 giorni dall'ultimo contatto con caso positivo) era pari a 68, di cui 7 positivi (10,3%, 95% IC: 4,9-20,1%); quella del sottogruppo 2 (4-6 giorni) era 142 di cui 12 positivi (8,5% 95% IC: 4,8-14,4%). Il sottogruppo 3 era pari a 120 di cui 7 positivi (5,8% 95% IC: 2,7-11,8%); infine la numerosità del sottogruppo 4 (10-15 giorni) era 265 di cui 19 positivi (7,2% 95% IC: 4,6-11,0%). Confrontando i tassi di positività dei 4 sottogruppi, non sono emerse differenze statisticamente significative ($p = 0,69$).

Discussione

Durante la seconda ondata della pandemia di COVID-19 (ottobre-dicembre 2020) l'utilizzo dei test antigenici rapidi da parte degli MMG in Veneto, è stato uno strumento utile all'identificazione di sospetti clinici di infezione da SARS-CoV-2 oltre che di contatti di COVID-19+, nell'ambito dei protocolli di *contact tracing*.

TABELLA I.

Caratteristiche di coorti e sottogruppi considerati.

Coorte	Numerosità	Tasso positività (95% IC)
Totale nel campione analizzato	995	14,1% (12,0-16,4%)
1. Sintomatici	279	22,6% (18,1-27,9%)
2. Contatti conviventi di COVID-19+	121	26,4% (19,4-35,0%)
3. Contatti stretti di COVID-19+ non conviventi	595	7,6% (5,7-10,0%)
Sottogruppo		
1. 0-3 giorni dal contatto stretto	68	10,3% (4,9-20,1%)
2. 4-6 giorni dal contatto stretto	142	8,5% (4,8-14,4%)
3. 7-9 giorni dal contatto stretto	120	5,8% (2,7-11,8%)
4. 10-15 giorni dal contatto stretto	265	7,2% (4,6-11,0%)

Dall'analisi effettuata emergono maggiori tassi di positività tra le persone con sintomi, pur senza storia di contatto stretto noto con un soggetto positivo al COVID-19, e tra i contatti conviventi di soggetti positivi. Questi risultati sono in accordo con la letteratura, che evidenzia come la maggior parte delle persone affette da COVID-19 trascorre l'isolamento a domicilio, inducendo i conviventi a un'esposizione al virus significativamente maggiore a causa della promiscuità dell'ambiente familiare e di spazi chiusi, spesso poco ventilati^{20,21}.

È dimostrato che l'effettivo isolamento dei casi dagli altri membri della famiglia, così come l'utilizzo delle mascherine chirurgiche e la disinfezione delle mani aiutano a prevenire le infezioni secondarie se messe in atto già nella fase presintomatica del caso indice, mentre le stesse misure di prevenzione non sembrano ridurre le infezioni secondarie se messe in atto solo dopo la comparsa dei sintomi²².

Analizzando le tempistiche del contatto stretto con soggetto COVID-19+ nella casistica in oggetto, seppur il numero di giorni trascorsi dal contatto non sembrano incidere in maniera significativa sulla positività al test rapido, si può notare come il sottogruppo 1 (0-3 giorni dall'ultimo contatto con COVID-19+) presenti il più alto tasso di positività (10,3%) dei 4 sottogruppi considerati. Questo risultato sembra in contrasto con quanto evidenziato da alcuni studi che descrivono un periodo di incubazione del virus di 4-6 giorni, considerando la mediana dei dati, con il 99° percentile che si situa a 14 giorni dal contatto noto²²⁻²⁵. È necessario considerare però che, in questi studi, il fattore scatenante per l'esecuzione del tampone molecolare nel campione considerato era basato sull'insorgenza di sintomatologia in contatti stretti di COVID-19 positivi; inoltre in nessuno di questi studi sono stati utilizzati test antigenici rapidi ma fin da subito tamponi molecolari. Nello studio in oggetto, i test antigenici rapidi sono stati effettuati su contatti stretti prevalentemente asintomatici ed eseguiti al tempo zero (ovvero nel momento in cui l'assistito veniva a conoscenza del contatto con caso positivo) e al termine della quarantena di 10 giorni,

stabilita dalla Circolare del Ministero della Salute del 12 ottobre 2020. Infine è necessario evidenziare che quando si considerano i giorni trascorsi dal contatto con soggetto COVID-19+ viene rilevato sempre l'ultimo contatto, senza valutare gli eventuali contatti regolari tra i due e quindi l'esposizione al virus che la persona in esame potrebbe aver avuto nei giorni precedenti a tale data²⁶.

Il limite principale di questa analisi risulta essere la scarsa numerosità del campione, poiché, per una maggiore precisione dei risultati, sarebbe stato necessario un campione quattro volte più numeroso. I risultati di questa analisi si limitano quindi a suggerire la direzione del fenomeno e desiderano essere uno spunto per ulteriori studi.

Conclusioni

Questa analisi evidenzia come, nelle tre coorti considerate, l'identificazione precoce dei nuovi casi di COVID-19 e il tracciamento degli stessi, soprattutto all'interno del medesimo nucleo familiare, sia fondamentale nella gestione della pandemia.

In questo ambito la Medicina Generale svolge un ruolo chiave; in primo luogo rende agevole rintracciare e testare componenti diversi della stessa famiglia, per i quali spesso il MMG risulta essere il medesimo. In particolare nel setting della MGI, dove è sempre presente un'équipe formata da figure professionali differenti con accesso telefonico dalle ore 8 alle ore 20, è stato possibile ottimizzare le tempistiche per l'organizzazione e l'esecuzione dei test rapidi in un periodo in cui spesso l'accesso libero ai Punti Tampone distrettuali prevedeva invece una lunga attesa in coda.

In secondo luogo, il MMG, grazie al rapporto fiduciario con i propri assistiti, favorisce uno scambio chiaro e preciso di informazioni igieniche e comportamentali per la limitazione del contagio all'interno dell'ambiente domestico, incoraggiando l'isolamento fisico non solo del familiare convivente COVID-19+, ma anche di quello in quarantena per contatto a rischio, al fine di limitare l'incidenza e la severità della malattia tra gli altri conviventi.

Bibliografia

- 1 World Health Organization. <https://covid19.who.int>
- 2 Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al.; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7:CD013665.
- 3 Oran DP, Topol EJ. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic. *Ann Intern Med* 2021;174:655-662.
- 4 Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2000180.
- 5 Wei WE, Li Z, Chiew CJ, et al. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:411-415.
- 6 Tong ZD, Tang A, Li KF, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1052-1054.
- 7 Ministero della Salute. COVID-19: indicazioni per la durata e il termine dell'isolamento e della quarantena - 12/10/2020.
- 8 Cricelli I, Grattagliano I, Medea G, et al. Rete di monitoraggio epidemiologico di COVID-19 in Medicina Generale. *Rivista SIMG* 2020;27(3):45-48.
- 9 Ministero della Salute. Test di laboratorio per SARS-CoV-2 e loro uso in sanità pubblica - 23/10/2020.
- 10 World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 - 2020.
- 11 Ministero della Salute. Aggiornamento sull'uso dei test antigenici e molecolari per la rilevazione di SARS-CoV-2 - 15/02/2021.
- 12 Deeks J, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Diagnosis of SARS-CoV-2 infection and COVID-19: accuracy of signs and symptoms; molecular, antigen, and antibody tests; and routine laboratory markers. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2020:CD013596.
- 13 Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, et al.; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD013705.
- 14 Ministero Della Salute. Indirizzi operativi per l'effettuazione dei test antigenici rapidi da parte dei medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta - 3/11/2020.
- 15 Haroon S, Chandan JS, Middleton J, et al.

- COVID-19: breaking the chain of household transmission. *BMJ* 2020;370:m3181.
- 16 Little P, Read RC, Amlôt R, et al. Reducing risks from coronavirus transmission in the home—the role of viral load. *BMJ* 2020;369:m1728.
- 17 Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM et al. Factors associated with household transmission of SARS-CoV-2: an updated systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2122240.
- 18 Istituto Superiore di Sanità. Nota tecnica ad interim - Esecuzione dei test diagnostici nello studio dei Pediatri di Libera Scelta e dei Medici di Medicina Generale - 8/11/2020.
- 19 World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays - 2020.
- 20 Turabian JL. SARS-CoV-2 infection prevalence and characteristics in domestic contacts: Study of 39 families and 132 people in a general medicine clinic in Toledo (Spain): Implications for the general practitioners. *Int J Epidemiol Heal Sci* 2021;2(2).
- 21 Luo L, Liu D, Liao X, et al. Contact settings and risk for transmission in 3410 close contacts of patients with COVID-19 in Guangzhou, China: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020;173:879-887.
- 22 Wang Y, Tian H, Zhang L et al. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ Glob Health* 2020;5:e002794.
- 23 Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720.
- 24 Lee H, Kim K, Choi K, et al. Incubation period of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Busan, South Korea. *J Infect Chemother* 2020;26:1011-1013.
- 25 Cheng HY, Jian SW, Liu DP, et al.; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Intern Med* 2020;180:1156-1163.
- 26 Sneppen K, B.F. Nielsen Taylor RJ, et al. Over dispersion in COVID-19 increases the effectiveness of limiting non repetitive contacts for transmission control. *PNAS* 2021;118:e2016623118.

Un po' di chiarezza sulla risposta immunitaria al COVID-19 e vaccini anti-COVID-19

Alessandra Medolla¹, Gianmarco Rea², Mariangela Elefante³, Alessandro Rossi⁴, Ignazio Grattagliano³

SIMG ¹ Ravenna, ² Latina, ³ Bari, ⁴ Terni

È fuori di dubbio che si potrà vincere la battaglia contro il COVID-19 se sarà raggiunta un'efficace e prolungata immunità di gregge, obiettivo raggiungibile attraverso la diffusione capillare dell'infezione o per via della vaccinazione di massa. Per meglio comprendere come la risposta immunitaria non sia la stessa in base alle caratteristiche dell'individuo e/o al tipo di vaccino somministrato, abbiamo pensato di rileggere con attenzione quanto di recente dichiarato da Krammer e pubblicato dal gruppo di Openshaw.

Premessa

Considerato che in generale la protezione immunitaria diminuisce nel tempo contro infezioni e malattie, in particolare gravi, che la stessa si riduce progressivamente con la comparsa di varianti dell'agente patogeno, che alcuni soggetti dimostrano una ridotta protezione primaria o di risposta a vaccinazioni per deficit immunologici primitivi o secondari, che la risposta è differente nel tempo e per intensità in base alla tipologia di vaccino somministrato, ne consegue da un lato la necessità di dover ricorrere a dosi supplementari di vaccino almeno per alcuni gruppi di soggetti e dall'altro di ricercare correlati di protezione

affidabili (titolo anticorpi circolanti, ecc.) per monitorare la risposta immunitaria. Infatti, un indicatore valido ed efficace di risposta non solo a breve termine (titolo anticorpale) ma soprattutto a lungo termine potrebbe variare in base all'evento occorso (infezione asintomatica o paucisintomatica, malattia, malattia grave). Altro punto importante di discussione in tema di medicina di comunità è quello di stabilire quali parametri prendere in considerazione come risultato dello studio di immunità di massa: numero di infettati, malati gravi, ricoveri ospedalieri, morti.

Infezione, vaccini e risposta immune

Come principio di base l'infezione da SARS-CoV-2 determina di per sé una risposta immunitaria sistemica (IgG1) e una a livello mucosale (IgA1), legate al fatto che il virus, oltre la proteina SPIKE, presente anche nei vaccini, possiede altre proteine e antigeni non-strutturali ma potenzialmente immunogeni (Fig. 1). Al contrario del virus, tutti i vaccini disponibili, intramuscolari o sottocutanei, stimolano di conseguenza solo una risposta sistemica prevalentemente a livello polmonare (Fig. 2). I vaccini somministrabili per via nasale, in fase di studio,

si avvicinerebbero di più alla via usata dal virus e simulerebbero una analoga risposta immune complessiva e quindi una maggiore efficacia vaccinale legata a un ottimale assorbimento del vaccino. Ricordiamo sempre che l'immunità mucosale proteggerebbe dall'infezione, l'immunità sistemica dalla malattia.

È ormai ben noto che dopo una prima esposizione al virus, i sintomi della COVID-19 tipicamente si sviluppano nell'arco di 5-6 giorni (tempo di incubazione), che l'infezione virale si manifesta con molteplici sintomi, dai più lievi ai più severi, con una elevata mortalità. Nelle forme lievi, il sistema immunitario del paziente controlla la viremia; nella malattia severa, l'eccessiva risposta immunitaria può portare a un danno d'organo, a una ospedalizzazione, alla morte del paziente. La carica virale aumenta nella prima settimana, poi gradualmente decade. Contemporaneamente la risposta anticorpale, IgM prima e IgG più tardi, aumenta progressivamente ed è spesso rilevabile dal quattordicesimo giorno (Fig. 3), rappresentando un indice di infezione corrente e pregressa, rispettivamente.

Da un punto di vista globale, il livello di anticorpi circolanti correla con l'efficacia del vaccino (Fig. 4) e pertanto essi sembrano rappresentare un correlato di protezione

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Medolla A, Rea G, Elefante M, et al. Un po' di chiarezza sulla risposta immunitaria al COVID-19 e vaccini anti-COVID-19. Rivista SIMG 2021;28(5):15-18.

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

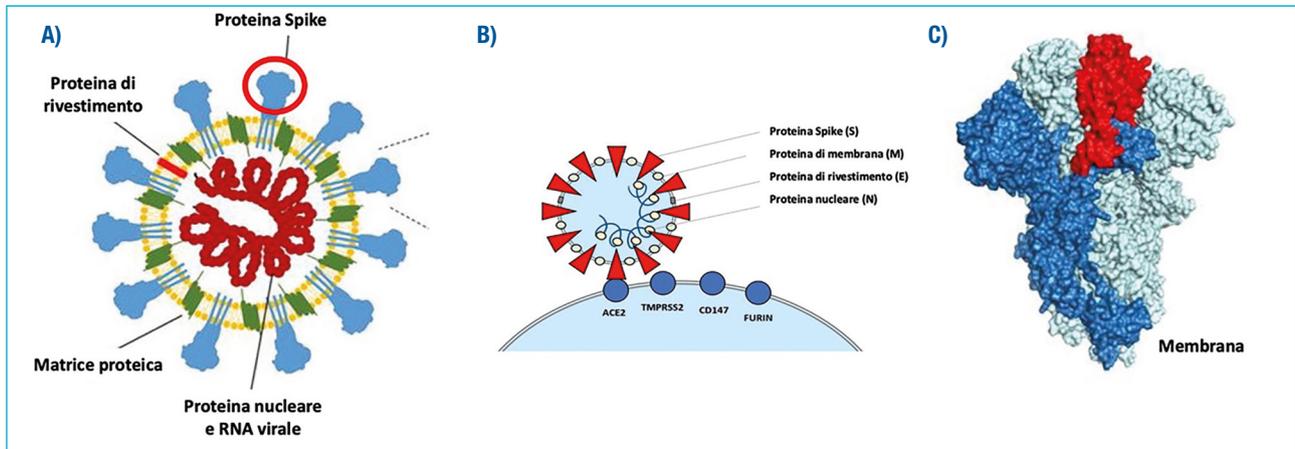


OPEN ACCESS

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

FIGURA 1.

A) Struttura schematizzata di SARS-CoV-2. B) Sistema di aggancio di SARS-CoV-2 e penetrazione nella cellula (legame Spike ACE-2). C) Struttura schematizzata di vaccino (escluso i vivi attenuati).



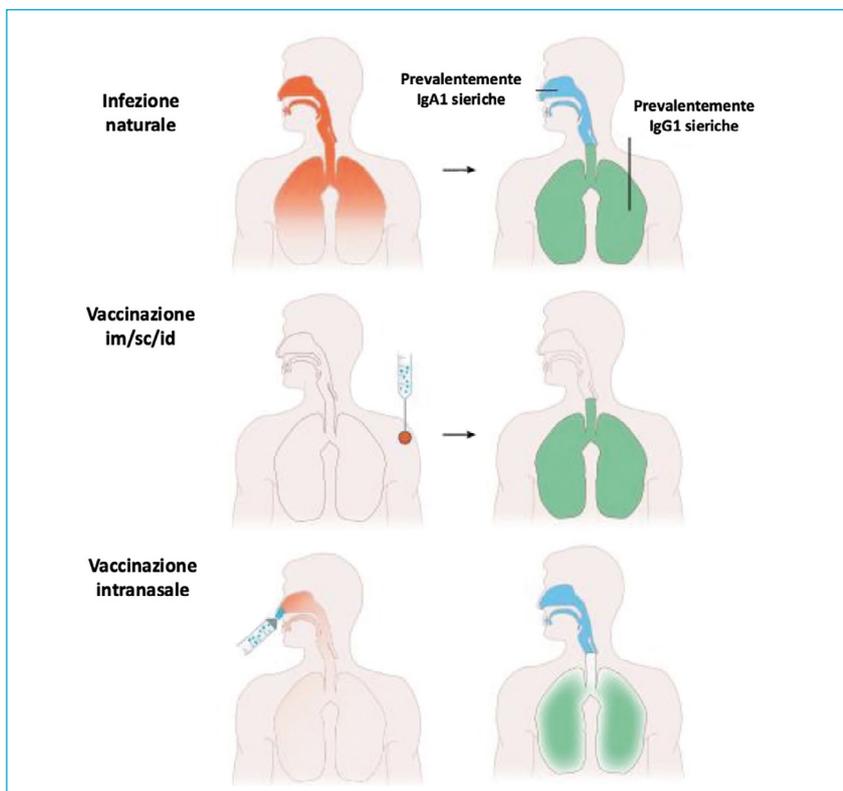
e questo potrebbe rappresentare un utile parametro di valutazione clinico-epidemiologico. Infatti, in uno studio condotto a Seattle lo scorso anno su una coorte di pescatori imbarcati sulla stessa nave, e

quindi lontani da terra per alcune settimane, ha dimostrato come coloro i quali presentavano anticorpi sierici prima dell'imbarco siano risultati protetti dalla reinfezione e pertanto la presenza di anticorpi scaturita

da una precedente infezione sembrerebbe essere associata in maniera significativa a una protezione rispetto alla re-infezione. In un altro studio condotto in Islanda, è stato notato come in persone guarite da COVID-19, il titolo anticorpale aumentava durante i due mesi dalla prima diagnosi e rimaneva a un livello di plateau per la durata dello studio clinico (4 mesi).

FIGURA 2.

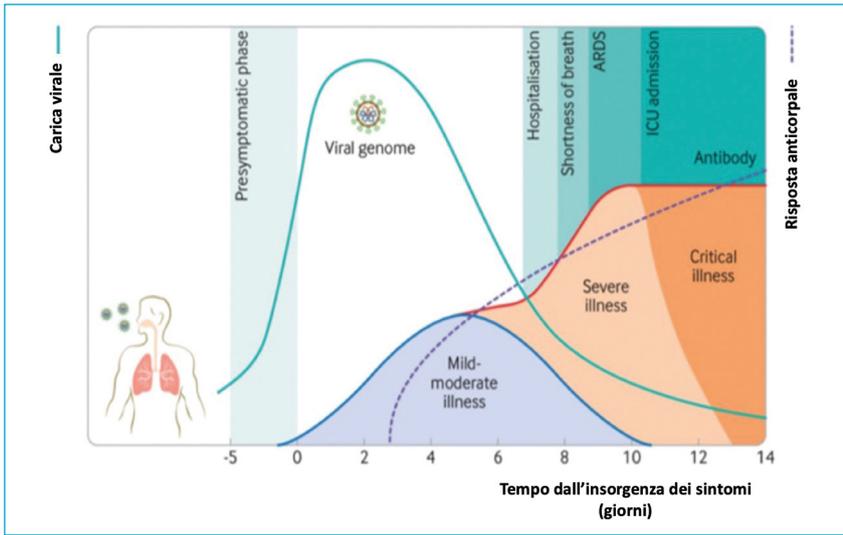
Localizzazione della risposta immunitaria nell'organismo infettato e in quello vaccinato.



L'immunità legata alle cellule T linfocitarie è anch'essa stimolata dai vaccini (forte sui CD4+ e meno forte sui CD8+) e ovviamente dall'infezione, come dimostrato nei macachi in cui l'infezione naturale da SARS-CoV-2 ha determinato la comparsa sia degli anticorpi che di cellule T che hanno determinato una protezione verso la reinfezione. In generale, i linfociti CD4+ e CD8+ agiscono in sinergia con altri elementi durante la risposta immunitaria in acuto per risolvere l'infezione e nella fase successiva per prevenire una reinfezione. L'immunità cellulare, a differenza degli anticorpi, non è in grado di impedire una prima infezione. Le cellule T, infatti, sono in grado di riconoscere una cellula infettata dal virus quando questa espone in superficie i peptidi virali ma non sono in grado di bloccare la replicazione virale. Le cellule T della memoria possono eliminare le cellule infette che sfuggono dalla prima linea di difesa costituita dagli anticorpi, e al momento della riesposizione al patogeno possono evitare un'evoluzione severa della malattia contribuendo a deter-

FIGURA 3.

Andamento dell'infezione da SARS-CoV-2 e risposta immunitaria dell'organismo infettato.



minare una forma asintomatica o subclinica. In realtà sembrerebbe che ciascun elemento della memoria immunitaria per SARS-CoV-2 presenti una cinetica specifica con notevole eterogeneità. Infatti, da diversi studi condotti, si evince come in soggetti reduci da malattia di COVID-19, i livelli di IgG anti Spike fossero relativamente stabili dopo 6 mesi, i linfociti B della memoria

specifici per la proteina Spike fossero più numerosi dopo 6 mesi che dopo 1 mese, i linfociti T CD4+ e CD8+ specifici per SARS-CoV-2 presentassero una emivita dai 3 ai 5 mesi e i linfociti T della memoria, individuati in fase precoce, rimanevano invariati per circa 6 mesi. Esaminando le risposte immunitarie ai vaccini (Fig. 5), gli studi indicano che

il vaccino a mRNA Biontech/Pfizer che codifica per la RBD della proteina Spike di SARS-CoV-2, dopo la seconda dose, dimostra una significativa stimolazione della risposta cellulare CD4+ e CD8+ con produzione di interferone gamma e una concentrazione di IgG leganti RBD fino a 3,5 volte superiore rispetto a quella osservata negli individui guariti da COVID-19. Il vaccino a mRNA di Moderna ha dimostrato dopo la seconda dose un'attività neutralizzante del siero simile a quella dei soggetti che avevano manifestato una buona risposta immunitaria a COVID-19 e una risposta cellulare CD4+ efficace. Nel caso del vaccino a vettore virale di AZ/Oxford, la risposta umorale IgG anti Spike entro il giorno 28 ha dimostrato un alto titolo neutralizzante, in particolare quando viene somministrata una dose booster. Guardando alle prospettive, è possibile affermare che l'infezione naturale da SARS-CoV-2 inneschi una reazione immunitaria a cellule B e T. I vaccini possono indurre un'immunità migliore rispetto all'infezione naturale anche se persiste la necessità di richiami vaccinali periodici con eventuale aggiornamento nella composizione. Tuttavia, non è ancora chiaro quale sia la durata della protezione immunitaria, mentre

FIGURA 4.

A) Vaccini anti-SARS-CoV-2 e livello di anticorpi generati. B) Vaccini anti-SARS-CoV-2 e capacità neutralizzante il virus.

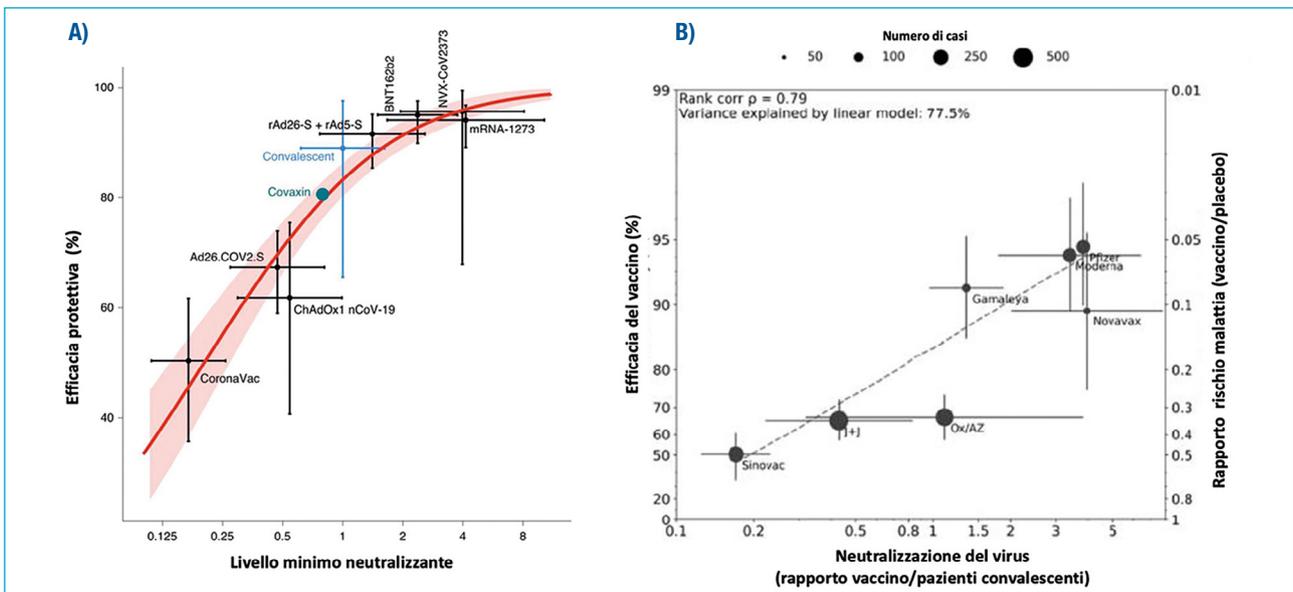
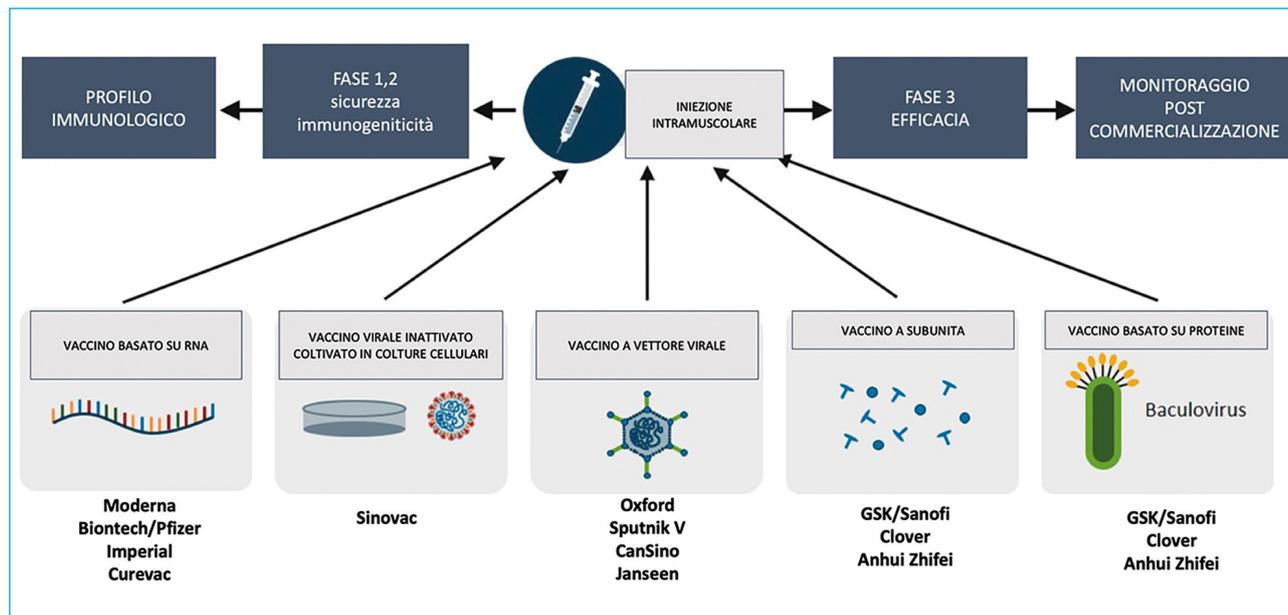


FIGURA 4.

Caratterizzazione dei vaccini anti-COVID-19.



è noto che la protezione dalla malattia non garantisce che non ci sia comunque replicazione virale.

Ci sono però una lunga lista di fattori che possono avere un impatto negativo sulla protezione immunitaria nei confronti delle varianti emergenti del virus e sono raggruppati in:

- insufficiente copertura da parte degli anticorpi neutralizzanti a causa di mutazioni del virus che riducono l'affinità anticorpale per Spike o aumentano l'affinità di Spike per ACE-2 o aumentano/alterano la fusogenicità del virus;
- insufficiente risposta delle cellule T;
- maggiore capacità di replica del virus;
- tempo di incubazione più breve;
- esposizione a cariche virali più elevate;
- insufficiente livello di immunoglobuline sulle superfici mucose (protezione dalle infezioni);
- calo delle risposte immunitarie in generale (protezione dalle malattie).

In conclusione, con la speranza che la ricerca ci possa dare delle risposte complete nei prossimi mesi, le questioni ancora aperte

sono tante e in particolare le riassumiamo in questi cinque quesiti:

1. Qual è il valore assoluto come correlato di protezione per le risposte anticorpali (quanto alto deve essere il titolo) per proteggere da infezione, malattia, malattia grave?
2. Qual è il ruolo della risposta immunitaria storica (cellule T, cellule B di memoria) e in che modo è influenzata dal tempo di incubazione più breve (ad es. varianti B.1.617.2/Delta) o più lungo?
3. Qual è il contributo delle cellule T CD4+ e CD8+ indotte dal vaccino nella protezione verso infezione, malattia, malattia grave?
4. Quanta e quale differenza in questi meccanismi esiste tra i vari vaccini commercializzati e in fase di sperimentazione?
5. Qual è il ruolo della componente genetica nella progressione della malattia di COVID-19?

Bibliografia di riferimento

Addetia A, Crawford KHD, Dings A, et al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in humans during a Fishery

vessel outbreak with a high attack rate. J Clin Microbiol 2020;58:e02107-20.

Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. Vaccine 2021;39:4423-4428.

Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population N Engl J Med 2020;382:2302-2315.

Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med 2021;27:1205-1211.

Krammer F. Correlates of protection from SARS-CoV-2 infection Lancet 2021;397:1421-1423.

McMahan K, Yu J, Mercado NB, et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature 2021;590:630-634.

Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses Nature 2020;586:594-599.

Siggins MK, Thwaites RS, Openshaw PJM. Durability of immunity to SARS-CoV-2 and other respiratory viruses. Trends Microbiol 2021;29:648-662.

Il significato della carica virale e l'effetto del vaccino anti-COVID-19

Ignazio Grattagliano, Claudio Cricelli

SIMG

L'arrivo dell'infezione da SARS-CoV-2 e la conseguente pandemia di COVID-19 hanno introdotto nel mondo della Medicina Generale una serie di nuove terminologie che sono diventate in breve tempo appannaggio di giornalisti, dei media e della popolazione tutta, con importanti implicazioni pratiche in tema di sicurezza e di diffusione dell'infezione stessa.

Uno di questi, tra l'altro molto dibattuto, è il concetto di carica virale. Questo breve articolo è stato pensato per fornire risposte alle più comuni domande.

Cos'è la carica virale?

Il termine si riferisce alla quantità di particelle virali presenti all'interno dell'organismo infettato (numero di copie di materiale genetico virale presenti in un millilitro di materiale biologico prelevato con tampone), nel nostro caso da SARS-CoV-2. Nella persona infettata, il virus cerca di manovrare i meccanismi regolatori della difesa immunitaria generale e delle singole cellule al fine di potersi replicare il più possibile ed infettare il maggior numero di cellule. Maggiore è la quantità di virus presente, più facilmente e diffusamente questo fenomeno accade, e maggiore sarà di conseguenza la carica virale che ne risulterà (Fig. 1).

La carica virale influisce sulla severità della malattia?

Tra carica virale e gravità di malattia esiste una relazione particolarmente complessa: molti e diversi fattori come l'età del paziente, le condizioni preesistenti, la salute immunitaria, lo stato di vaccinazione e la disponibilità di cure mediche contribuiscono a generare variabili che regolano la stessa relazione.

In alcune malattie, come l'influenza o da altri coronavirus come la SARS e la MERS, un'alta carica virale di solito è associata ad una maggiore gravità di malattia. Questa osservazione è valida anche per altri virus, vedi ad esempio il virus dell'epatite B.

Nell'ambito della malattia di COVID-19, gli studi forniscono risposte non univoche. Uno studio ha dimostrato che in pazienti con sintomi gravi di COVID-19, la carica virale di SARS-CoV-2 era fino a 60 volte superiore rispetto a quella di una popolazione di soggetti infettati dal virus ma presentanti sintomi relativamente scarsi. Altri studi suggeriscono che le persone asintomatiche risulterebbero essere portatrici di una carica virale comparabile a quella di pazienti sintomatici. Ne consegue che occorrono ancora studi per indagare le specifiche della carica virale nell'infezione da SARS-CoV-2.

I portatori di una carica virale elevata sono più contagiosi?

In generale, sì. Più particelle virali sono presenti nell'organismo infettato, maggiore è la possibilità di diffusione del virus. Si definisce diffusione del virus, la diffusione di particelle virali infettanti a partire da un organismo infetto attraverso la respirazione, la tosse, il parlare o lo starnutire.

Quando la carica virale raggiunge il suo picco?

La carica virale di SARS-CoV-2 sembra essere più alta nei primi giorni di infezione; raggiunge il picco poco prima o intorno al momento in cui i sintomi compaiono per la prima volta. Ciò significa che la trasmissione del virus ad altri individui spesso si verifica prima che il portatore stesso sappia di essere stato infettato. I livelli della carica virale di solito calano cinque giorni dopo l'inizio dei sintomi. Il periodo di incubazione rappresenta il periodo di tempo che intercorre fra il contagio e lo sviluppo dei sintomi clinici (Fig. 2).

Rispetto alla SARS, la capacità diffusiva di SARS-CoV-2 raggiunge il picco molto prima, il che significa che è molto più difficile identificare e contenere il virus. Questo è uno dei motivi per cui l'infezione da SARS-

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Grattagliano I, Cricelli C. Il significato della carica virale e l'effetto del vaccino anti-COVID-19. Rivista SIMG 2021;28(5):19-21.

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

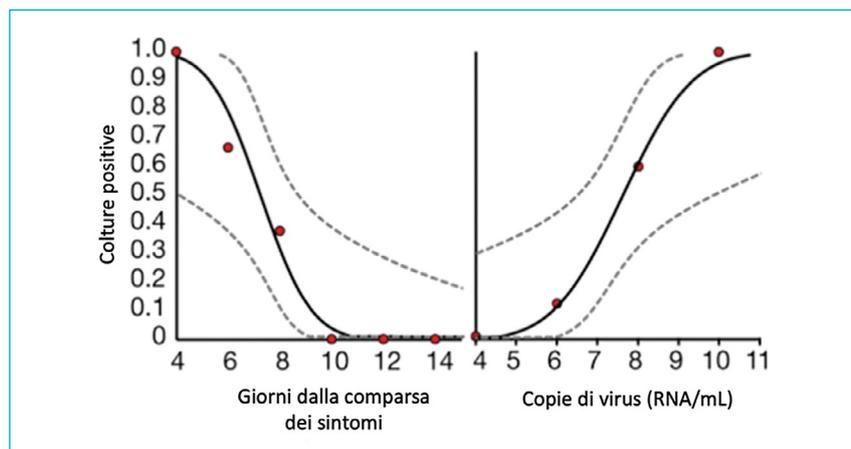


OPEN ACCESS

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

FIGURA 1.

Andamento della carica virale in rapporto alla comparsa dei sintomi e relazione tra carica virale e suo rilevamento da tampone.



CoV-2 si diffonde così rapidamente rispetto ad altre malattie infettive.

È utile ricordare che: R_0 è il numero di riproduzione di base, misura la trasmissibilità di una infezione, ovvero il numero medio

di persone che ciascun soggetto infetto è in grado di contagiare in una determinata popolazione dove la patologia non esisteva ed è emergente. È un valore potenziale della trasmissibilità, ma non specifica la veloci-

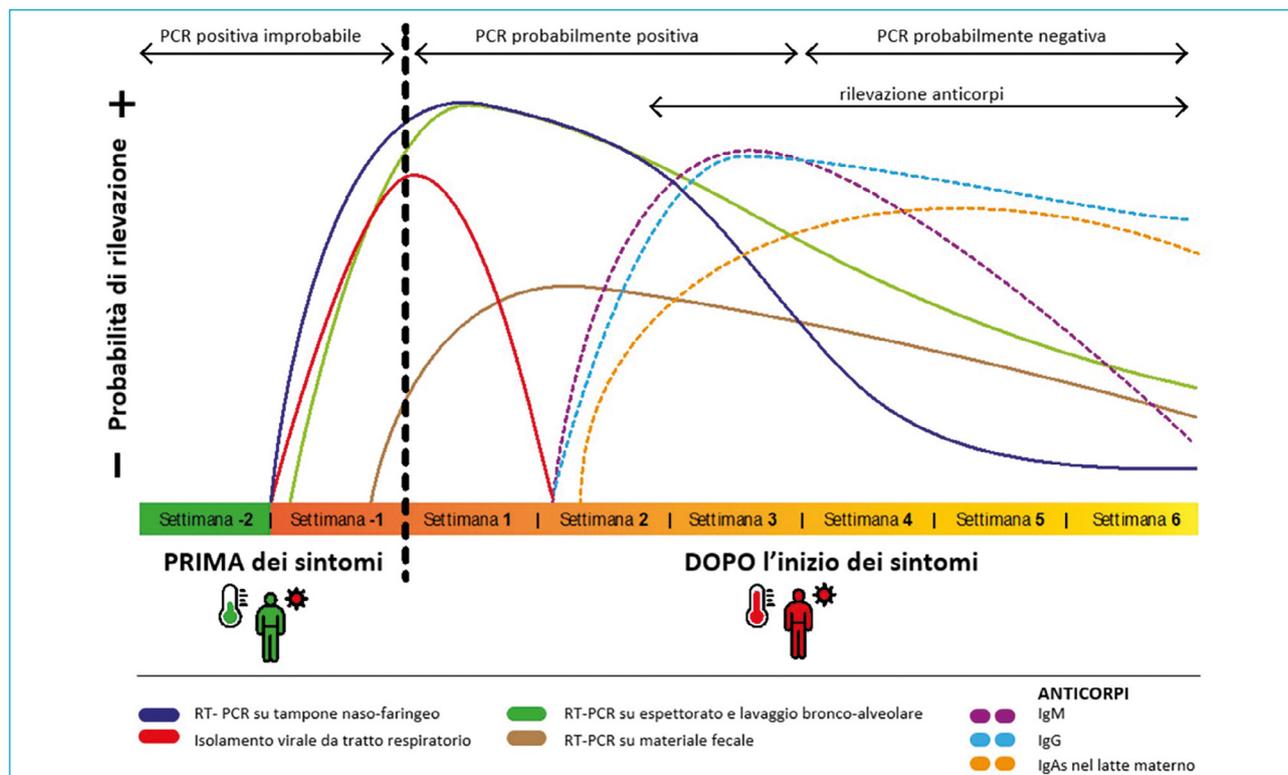
tà di diffusione di una malattia infettiva. R_t indica invece il numero di persone che possono essere contagiate in media da un solo individuo in un determinato periodo di tempo.

La carica virale è influenzata dalla vaccinazione?

Uno studio condotto dall'Università della California e recentemente pubblicato non ha trovato alcuna differenza significativa nella carica virale tra le persone vaccinate e non vaccinate che sono risultate positive alla variante Delta di SARS-CoV-2. Su un totale di 869 casi positivi esaminati, i ricercatori hanno trovato un'ampia variazione nella carica virale all'interno di ciascuno dei due gruppi di vaccinati e non vaccinati, ma complessivamente non tra di loro. Quindi non vi sarebbe alcuna differenza significativa nella carica virale tra vaccinati e non vaccinati, o tra asintomatici e sintomatici. Questi risultati sono interessanti ma devo-

FIGURA 2.

Istogrammi sulla comparsa dei sintomi in relazione alla carica virale e successiva produzione di anticorpi circolanti.



no essere trattati con cautela. Quello che si può affermare è che entro pochi giorni dall'inizio dell'infezione, la carica virale nelle persone vaccinate diminuisce molto più rapidamente e quindi rende molto meno probabile la trasmissione, così come molto meno probabile il ricovero in ospedale o la morte. Al momento della diagnosi potrebbe esserci una carica virale simile tra vaccinati e non, ma gli eventi dinamici che si verificano dopo quel momento portano le persone vaccinate ad avere meno sintomi e ad avere meno probabilità di trasmettere l'infezione. In definitiva, queste

osservazioni permettono di affermare che una persona vaccinata raggiunge il picco di carica virale e lo mantiene per un tempo significativamente inferiore rispetto ad una persona non vaccinata, e quindi potrà infettare meno persone.

A livello di singolo individuo, una persona vaccinata e infetta può avere la stessa carica virale se valutata in un determinato punto temporale rispetto ad una persona non vaccinata e infetta, ma la grande differenza è che la possibilità di ammalarsi è significativamente ridotta. A livello di popolazione, ciò si traduce nel messaggio che i

vaccini sono altamente efficaci nel ridurre la diffusione e l'ospedalizzazione.

Bibliografia di riferimento

Liu Y, Yan LM, Wan L et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;20:656-657.

Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;323:2249-2251.

Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;588:E35.

Nell'era della telemedicina avremo ingegneri primari ospedalieri e responsabili delle Cure Primarie?

Francesco Del Zotti

Medico di Medicina Generale, Verona

Due casi introduttivi

Caso 1

A una paziente di circa 65 anni in un reparto cardiologico introducono sotto pelle un device per il monitoraggio per valutare in continuo disturbi di ritmo. Subito dopo l'intervento, la paziente incontra un giovane professionista che le chiede di poter manipolare il suo cellulare. Il professionista, di pochissime parole, introduce un software che dialoga con il device e dice alla paziente di tenere sempre acceso il bluetooth.

La paziente dopo qualche giorno cerca di capire meglio come funzionino il collegamento tra device e cellulare. La sua curiosità non è campata in aria. Non è la solita anziana: conosce bene l'informatica; è un'utente esperta della rete. Ha difficoltà a capire se chi le ha inserito il software nel suo cellulare sia stato un tecnico, un ingegnere o un medico. Solo dopo sua richiesta pressante viene a sapere che chi le ha inserito in maniera frettolosa il software è un medico; nello stesso tempo viene a sapere che l'intera procedura dipende da un ingegnere; lo contatta ed egli le spiega che la gestione di questa tecnologia dipende da ingegneri che sono ospitati dagli ospedali, ma che dipendono da aziende USA.

La paziente solo allora viene anche a scoprire che esiste una via alternativa ad accettare l'intrusività del software nel proprio cellulare: avere un cellulare dedicato.

Caso 2

Il caso riguarda un paziente grande anziano, con un pace-maker-defibrillatore. La figlia si accorge che lo strumento emette un segnale di allarme con l'invito a chiamare con urgenza il reparto. È sabato e nessuno risponde. Il lunedì la famiglia scopre che quel defibrillatore non dà più segnali da mesi e che bisogna cambiarlo.

Si tratta di due casi che possono essere segnali di rischio: la tele-cardiologia, in particolare, e la telemedicina, in generale, sono legate a un chiaro gioco di responsabilità e relazioni. Per prima cosa come è possibile che gli ingegneri dipendano dalle aziende americane di tecnologia invece che dagli ospedali? Se il know-how principale è degli ingegneri, ospitati dagli ospedali, come mai essi non escono allo scoperto quando devono comunicare con i pazienti? O, in alternativa, non sarebbe opportuno che quel know-how venga trasmesso in maniera più ampia dagli ingegneri a medici specialisti che poi sono in contatto con i pazienti?

Come possiamo evitare che gli ingegneri stiano troppo dietro le quinte? E che medici specialisti, alle prese con spiegazioni tecniche ai pazienti, frettolose e non approfondite, possano dimenticare lo specifico della medicina, e cioè la relazione medico-paziente personalizzata? E se qualcosa non funziona nel servizio, chi ne risponde in termini di responsabilità e di comunicazioni ai pazienti e ai medici di medicina generale (MMG)? Sarebbe importante capire come sono state configurate le convenzioni intorno a questi servizi.

In buona sostanza l'esempio della tele-cardiologia ci mostra che molto probabilmente assisteremo a una crescita di ruolo degli ingegneri nella sanità a cui non corrisponde né da parte loro né da parte di noi medici (e in particolare di noi MMG) una conseguente fondamentale ponderazione

Né la tele-cardiologia rappresenta una intersezione isolata con la medicina.

Ingegneri con crescente influenza su vari settori della Medicina Generale

Gli ingegneri e gli informatici sono spesso a capo di vasti progetti di database medici pubblici nazionali e regionali; di proget-

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Del Zotti F. Nell'era della telemedicina avremo ingegneri primari ospedalieri e responsabili delle Cure Primarie? Rivista SIMG 2021;28(5):22-24.

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



OPEN ACCESS

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

ti legati ai cataloghi di esami, alle ricette dematerializzate e FSE. E, nel COVID, hanno acquisito ancora più importanza e potere come responsabili di piattaforme delicate, a cui i MMG sono stati costretti a collegarsi svariate volte al giorno; piattaforme responsabili anche delle prenotazioni dei vaccini COVID. E anche in queste situazioni, abbiamo visto delle serie disfunzioni di management ingegneristico: ad esempio, in Lombardia la piattaforma regionale ha inviato un certo numero di pazienti vaccinandoli anche a 100 km dalla loro residenza. E nel Lazio, valutando lo scandalo del ramsware dell'azienda "LAZIO-crea", si è scoperto che la piattaforma regionale è stata colta di sorpresa dai criminali per alcune superficialità serie, segnalate da noti esperti come Rapetto o Lisi. In particolare: a) vi era un dirigente in smart working con una postazione non adatta e non sufficientemente protetta; b) sembra che i dirigenti e gli addetti possano entrare nel server aziendale SENZA doppia autenticazione; c) abbiamo letto di sistemi di *backup e di restore* con server non separati in sotto-reti isolate, rispetto a quelle di uso corrente; d) infine: di una probabile assenza di esercitazioni periodiche di applicazione di Linee guida in merito al "*disaster recovery*".

Gli ingegneri e la nuova telemedicina dei MMG

Ora con il PNRR ci si aspetta investimenti nella telemedicina in Medicina Generale. Avremo probabilmente, anche nel nostro campo, la crescita di ruolo di leader degli ingegneri. Ci chiediamo: la nostra telemedicina abbinerà probabili sotto-finanziamenti rispetto a quella ospedaliera e magari dipendenza ulteriore dagli ingegneri? La tele-cardiologia, che è partita per prima, probabilmente diventerà il modello di tutta la telemedicina, anche quella che sarà usata dai MMG. Dovremo porre attenzione affinché non vi sia in Medicina Generale una telemedicina simil cardiologica, sempre più centrata sull'ingegnere e in secondo luogo sullo specialista, e poco o per nulla centrata sulla Medicina Generale. Né la Medicina Generale a mio parere deve "accontentarsi" di una telemedicina residua-

le, come quella che crei connessioni tra i pazienti al MMG per le sole variabili di base: il tele-termometro, il tele-sfigmomanometro, il tele-saturimetro. Questa telemedicina non aggiunge gran che alla educazione-*empowerment* del paziente verso l'auto-misura di quelle variabili di base, che poi il paziente potrebbe trasmettere al MMG attraverso idonee piattaforme criptate e dedicate. Servirà per i MMG una telemedicina che inglobi anche nel nostro campo device evoluti (ad es. per la gestione della spirometria), e magari alcune integrazioni con elementi o App della migliore Intelligenza artificiale. Prima di precipitarsi in una "nostra" telemedicina, forse è il caso per i MMG di entrare più nel merito dei limiti attuali delle piattaforme telematiche regionali e della attuale telemedicina specialistica (la suddetta telecardiologia, ad es.)

La visita tradizionale, i video consulti e telefonate

Un'altra tendenza che potremmo ereditare dalle piattaforme tecnologiche e dagli ingegneri è quella di porre al centro del contatto a distanza i video-consulti. Si dà per scontato che tutti i pazienti apprezzino la loro superiorità, e ciò indipendentemente dalle costrizioni del COVID. In realtà alcune recenti ricerche israeliane¹ hanno messo in evidenza che i video-consulti sono più amati dai giovani e meno apprezzati dagli anziani che preferiscono la visita in presenza: un dato da tenere in massimo conto visto che gli anziani costituiscono la maggioranza dei malati cronici e dei fragili. Inoltre, sembra naturale che, nei contatti a distanza, i pazienti e gli stessi medici preferiscano la piena esperienza del video-consulato, rispetto alla telefonata. Ebbene, un recente articolo del *New England Journal of Medicine*² una collega ha descritto la sua esperienza nel COVID. Si era attrezzata per i video-consulti, ma con il passare del tempo, l'autrice ha scoperto che spesso sia lei che il paziente preferivano la telefonata, sia perché il video-consulato ha un'intrusività e complessità non idonee a molti dei nostri pazienti domiciliari, sia perché la telefonata conserva un "calore umano" e stimola la capacità di ascolto.

I MMG possono aiutare gli ingegneri verso una consapevolezza meno auto-referenziale

Qui, comunque, ci preme sottolineare che questo ruolo crescente attribuito dai politici e dai manager pubblici e privati agli informatici e ingegneri in sanità si sposa anche a una certa passività di noi medici, che non poche volte mostriamo una sorta di "complesso di inferiorità" verso la cultura (tecnica) degli ingegneri, vista come superiore e indiscutibile. Ma questo fatalismo rischia di essere contro-produttore. Se non saremo attivi e vigili, da una parte non vedremo i seri limiti tecnici e anche culturali emergenti nei big data e nella rete guidata dalla cultura tecnico-ingegneristica; e dall'altra parte accetteremo come "naturale" il protagonismo degli ingegneri, persino nella formazione degli studenti di medicina e nella formazione continua dei MMG. E in effetti sembrano rientrare in questa tendenza recenti notizie che pongono ingegneri con ruoli apicali sia di importanti progetti formativi intorno alla telemedicina, sull'onda del PNRR; e sia persino con ruoli apicali di nuove facoltà di medicina. Un'accettazione acritica da parte nostra del ruolo di leadership culturale nella medicina sarebbe un ostacolo alla stessa presa di coscienza da parte degli ingegneri di importanti limiti della loro iniziativa in campo medico. Si tratta di limiti bene presenti ad avanguardie ancora minoritarie degli ingegneri, soprattutto di quelli che da anni si occupano di "sicurezza" (un nome per tutti: il grande esperto e professore a Cambridge: l'ingegner prof. Ross Anderson), e che sono preziosi nell'aprire gli occhi ai medici e ai cittadini sul rischio di sudditanza acritica verso i tecnologi. Entrando nello specifico dei limiti dei team tecnici, in particolare di ingegneri e informatici: non sempre il personale mostra le competenze inter-disciplinari che servirebbero, né le capacità relazionali necessarie. Anzi a volte si ha la sensazione che essi si vivano un po' sul piedistallo rispetto ai medici, forti di appartenere a una professionalità di "tendenza", vincente. Ciò comporta altresì un rischio: bassa capacità di ascoltare le critiche dei medici, che non poche

volte sono in grado di scovare frequenti e importanti difetti ergonomici o “bug” nelle piattaforme informatiche di informatica e telematica medica.

Sarebbe inoltre da chiarire inoltre il ruolo delle loro associazioni e i loro ordini professionali. Intanto, per quel che ci risulta, gli Informatici non hanno obbligo di iscrizione a un ordine professionale. E poi, quanto conta nell'Ordine degli Ingegneri (soprattutto per i non pochi ingegneri che lavorano in sanità) la questione dell' “etica dei dati” e l'etica delle relazioni dirette con i medici e dirette-indirette con i pazienti?

Si tratta di professionisti che dovrebbero essere molto più consapevoli dei possibili conflitti morali legati a un affrettato moltiplicarsi di servizi di gestione dei dati sanitari, spesso con carenze di ricerca e finanziamento nelle delicate interfacce di ergonomia e di sicurezza.

In effetti, gli ingegneri non sempre dicono la loro su una nota asimmetria: la bassa proporzione di investimenti in sicurezza, troppo spesso sacrificati dai mantra dei minori costi complessivi e dell'*outsourcing*, come ci ricorda Bruce Schneider nel suo articolo sul *New York Time* sullo scandalo dell'hackeraggio di “solarwinds”, una grande azienda che ha, come clienti di grosso calibro, agenzie governative usa e milita-

ri³. Secondo l'autore la ciber-sicurezza è terreno naturale per il risparmio, vista che la scarsa sicurezza è notata dai clienti solo quando sono hackerati; e allora i costi sono del cliente. Ovviamente questo risparmio ha un forte impatto proprio nel campo medico, che dovrebbe essere un epicentro della difesa di questa tipologia di dati ultrasensibili dei cittadini.

Il sociologo Lyon nella sua opera “*La cultura della sorveglianza*” richiama la necessità di un ruolo sociale attivo degli ingegneri: “*che si aspettano che gli utenti si proteggano da soli tramite strumenti forniti dagli sviluppatori. Per affrontare questo evidente divario, Lina Dencik e altri propongono che gli ingegneri che si occupano di sicurezza apprendano il linguaggio dell'azione collettiva, anziché usare solo quello dell'assistenza individuale*”.

Per finire, nulla meglio delle parole del noto Ingegnere elettronico prof. Ralph Dreher (dal settimanale “*Internazionale*”, 9 novembre 2018) chiarisce questa problematica: “*Le università dovrebbero rendere le nuove generazioni più consapevoli della responsabilità morale che la loro professione porta con sé*”.

Il professore propone per gli ingegneri un “*giuramento leonardesco*”. Secondo Dreher, come i medici con il giuramento di Ippocrate, così anche gli ingegneri dovrebbero sottoporsi a giuramento per mostrare

di conoscere le implicazioni etiche del loro operato. “*Il sapere può avere conseguenze benefiche o sciagurate come dimostra la storia di Leonardo, costruttore anche di armi da fuoco a tiro rapido*”.

Insomma serve più responsabilità condivisa tra medici e operatori sanitari da una parte e protagonisti non medici dall'altra. La sanità attuale non è più medico-centrica; quindi la responsabilità deve divenire poli-centrica. Ogni ingegnere coinvolto deve ricordare la frase citata di Viktor Frankl citata da monsignor Ravasi⁴: “*Se sulla costa dell'oceano Atlantico, in arrivo al porto di New York, i passeggeri incontrano la statua della Libertà, sarebbe meraviglioso poter edificare sulla costa opposta la statua della Responsabilità*”.

Bibliografia

- 1 Heymann A, Moses I, Harel O. Video consultations as an alternative to face to face consultations in primary care. In: Abstract Book of the 90th EGPRN Meeting, Virtual, 16-17 October 2020.
- 2 Shreibati JB. When low tech wins. *N Engl J Med* 2021;385:581-583.
- 3 <https://www.nytimes.com/2021/02/23/opinion/solarwinds-hack.html> (ultimo accesso: 20 marzo 2021).
- 4 Ravasi G. Breviario laico: 366 riflessioni giorno dopo giorno (Italian Edition). Mondadori 2006.

Commento di

Iacopo Cricelli, Ignazio Grattagliano, Claudio Cricelli

SIMG

Riceviamo e pubblichiamo l'articolo del collega Franco Del Zotti che affronta il tema della digitalizzazione e delle sue implicazioni in campo medico. L'articolo mette in particolare rilievo il ruolo rivestito dai tecnici nella gestione di applicazioni tecnologiche in medicina fino all'intervento organizzativo della formazione. La riflessione apparentemente è scontata: “siamo arrivati alla computerizzazione della medicina!”

In realtà, tra i “meriti” del COVID rientra sicuramente l'aver portato alla luce pregi e difetti della medicina. In particolare, l'emergenza legata all'epidemia ha aumentato l'attenzione intorno alla materia della salute, esasperando l'interesse verso la cura e la prevenzione dalla malattia virale anche attraverso le applicazioni che l'informatizzazione permette. Tra queste, la telemedicina è una tematica attualissima. In particolare, nell'ambito delle Cure

Primarie si rende quanto mai opportuno definirne l'utilizzo per facilitare la diagnostica remota e abilitare un nuovo modello di follow-up delle cronicità. Pertanto, ben venga l'attenzione dei tecnici alla medicina, ma sotto la guida e le indicazioni del medico che conserva le competenze decisionali e clinico-gestionali.

Può la sostenibilità del Sistema Nazionale Sanitario nel post COVID basarsi sulle Cure Primarie?

Stefano Celotto, Ignazio Grattagliano, Claudio Cricelli

SIMG

Il tempo che stiamo vivendo

In questi mesi di pandemia il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ha vissuto una grave crisi, questa volta non causata da problematiche sociali o di categoria, ma legata a un fattore esterno imprevisto, il COVID-19, che ha messo in crisi certezze cristallizzate di sistemi lavorativi consolidati ma ormai superati da decenni. Tuttavia, la storia ci insegna che a volte le crisi possono rivelarsi delle opportunità se si chiudono con cambiamenti risolutivi di vecchi problemi e con il raggiungimento di un migliore equilibrio tra lavoro e relazioni private e sociali. La risoluzione della crisi corrente porterà in futuro i medici a lavorare in modo diverso e tutti, medici e assistiti, dovranno sin da ora essere consapevoli di dover rinunciare ad alcuni tradizionali aspetti peculiari rispettivamente della professione e del rapporto medico-paziente a favore dello snellimento burocratico e delle semplificazioni logistiche. L'accelerazione nella revisione dell'organizzazione del SSN imposta dalla pandemia sta infatti portando a rapidi e inevitabili cambiamenti, ad esempio, nel modo in cui i medici si consultano e valutano le condizioni dei pazienti attraverso l'utilizzo, con sempre maggiore frequenza e

dimestichezza, di quanto l'innovazione digitale mette a disposizione in alternativa alla consultazione in presenza.

Sintesi della visione attuale

Ogni valutazione di riforma del SSN deve necessariamente partire da un'analisi dei bisogni della popolazione. Analizzare il servizio erogato senza compararlo con i bisogni rischia di mostrare un quadro incompleto della situazione in atto.

Un elemento fondamentale se non il principale in qualsivoglia ridefinizione del SSN è l'invecchiamento della popolazione che sta avendo un profondo impatto sulla natura dell'assistenza sanitaria richiesta e fornita dal SSN. Occorre considerare infatti che oggi la maggior parte dei ricoveri ospedalieri sono rappresentati da pazienti anziani e che ogni giorno aumentano le richieste di attivazione di ADI e di istituzionalizzazione di anziani. A tutto ciò si aggiunge la considerazione che il 60% delle persone over-65 vive oggi con almeno una condizione cronica e la maggior parte di loro con due o più. La multimorbilità, dunque, sta rapidamente diventando la norma tra le persone con malattia a lungo termine, rappresentando ormai una condizione annoverabile tra i

fattori di rischio indipendenti di vulnerabilità nei confronti di malattie intercorrenti (ad es. COVID-19) e che richiede uno sforzo aggiuntivo da parte del SSN in campo di prevenzione. La gestione della multimorbilità prevede una organizzazione sanitaria basata sulla presa in carico efficace della persona con l'obiettivo di evitare la frammentazione delle cure in quanto radice di aumento dei costi, scarsa qualità delle cure e crescenti disuguaglianze sanitarie.

Il bisogno della popolazione, tuttavia, non è oggettivamente unicamente con le prestazioni erogate rispetto alle singole patologie di cui il paziente soffre: la necessità di un canale di comunicazione affidabile e diretto volto all'*empowerment* e alla formazione del cittadino rappresenta una caratteristica imprescindibile per evitare che il paziente si affidi a fonti di informazione di dubbia attendibilità mettendo a rischio la propria salute, come già avvenuto in passato in diverse occasioni (ultima delle quali le cure domiciliari precoci per COVID-19).

Nel prossimo futuro, le sfide che il SSN dovrà necessariamente affrontare nel suo rinnovamento includono:

- l'invecchiamento della popolazione;
- l'aumento del numero di pazienti con cronicità e multimorbilità;

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Celotto S, Grattagliano I, Cricelli C. Può la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale nel post COVID basarsi sulle Cure Primarie? Rivista SIMG 2021;28(5):25-27.

© 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>

- la cura non frammentata;
- l'assistenza integrata;
- la prevenzione delle malattie;
- il coinvolgimento dei pazienti, dei loro caregiver e delle comunità;
- la prossimità delle cure;
- la capillarità delle cure;
- la continuità delle cure, in particolare nel passaggio da un setting assistenziale a un altro;

La sostenibilità del SSN e delle Cure Primarie potrà essere garantita solo se:

- continuerà a fornire alta qualità di assistenza e favorirà ulteriormente l'accessibilità ai servizi;
- migliorerà il coordinamento delle cure;
- si sosterranno i servizi di assistenza primaria;
- migliorerà l'uso della tecnologia;
- si coinvolgeranno i pazienti nelle decisioni sulla loro salute

La Medicina Generale può ritenersi orgogliosa di gran parte delle cure che è riuscita a dispensare in questo periodo di pandemia, garante di quel generalismo, in tutte le sue sfaccettature che vanno dalla medicina ambulatoriale a quella sociale e di comunità. È stata proprio la pandemia di COVID-19 che ha quanto mai ricalcato la necessità di rivedere e rinforzare l'assistenza territoriale, la sola in grado di garantire ed espletare un'attività medica in modo olistico ed economicamente vantaggiosa per l'intero SSN. La medicina personalizzata, a misura di paziente, richiede un'approfondita conoscenza dei bisogni e necessita di disporre di strumenti utili a stratificare la popolazione in modo da rispondere efficacemente alle esigenze che via via si presentano. Ed è unicamente attraverso questi strumenti che il medico di famiglia è in grado di mettere in atto progetti di medicina di iniziativa volti alla prevenzione delle patologie. Sicuramente ci sono degli strumenti informatici che devono essere implementati e resi indispensabili per lo svolgimento dell'attività clinica, ma la sola tecnologia non è sufficiente a far fronte alle sfide di una popolazione che invecchia e con quadri clinici complessi.

Il medico di medicina generale (MMG) da solo non può assolvere tutti questi compiti, per questo sarà necessario riformare profondamente il sistema con il fine di rendere

sostenibile la stessa medicina del territorio intesa come parte integrante del SSN e non a sé stante come spesso la si vuol far passare. Durante l'epidemia di COVID-19 non è stata fornita alcuna dotazione straordinaria di personale infermieristico, alcun supporto per l'erogazione dei servizi (sanificazione degli ambienti, dotazione di DPI, fornitura di device diagnostici), alcun supporto gestionale o diagnostico per affrontarla, quasi come se la Medicina di Famiglia non facesse parte del SSN. L'efficienza della Medicina Territoriale, questione di estrema rilevanza anche per la sostenibilità dell'intero SSN, potrà essere garantita soltanto assicurando personale amministrativo e sanitario, favorendo l'associazionismo, la creazione di reti e la condivisione con gli specialisti di progetti di cura e obiettivi. In questo la tecnologia può fare la differenza non solo nello svolgimento dell'attività clinica, ma anche in termini di migliore gestione del paziente e guadagno in qualità di vita. Tutte queste condizioni hanno evidentemente dei risvolti positivi anche sul piano della spesa sanitaria. L'evoluzione della Medicina Generale e delle Cure Primarie necessita di nuovi strumenti e di una migliore organizzazione per rispondere ai nuovi bisogni evidenziati dalla pandemia. I modelli di aggregazione funzionale (AFT) proposti dalla Medicina Generale possono rappresentare una prima, pur embrionale, risposta a queste rinnovate esigenze e ai bisogni di salute della popolazione, attraverso la disponibilità di interventi sanitari coordinati e basati sulla disponibilità di personale infermieristico e amministrativo. Tuttavia, la necessità di condividere con gli altri professionisti sanitari spazi e tempi dedicati alla realizzazione dei progetti, all'audit clinico, alla segnalazione di criticità nei processi rappresenterebbe, nelle sedi in cui le caratteristiche demografiche e orogeografiche del territorio lo permettessero, un ulteriore passo avanti per una reale integrazione. Questa condivisione di spazi, tramite una contestualizzazione dei percorsi di accesso al servizio, riuscirebbe a garantire al paziente una risposta rapida e con un professionista sanitario dedicato per l'intero periodo diurno, periodo in cui il riferimento assoluto per il paziente è la Medicina Generale.

La Medicina Generale oltre il COVID

La pandemia da SARS-CoV-2 che ha colpito finora oltre 140 milioni di persone nel mondo superando i 3 milioni di morti (tasso di letalità > 2% dei soggetti con infezione sintomatica accertata), ha soprattutto negli ultimi mesi evidenziato come l'assistenza portata a domicilio con terapie sintomatiche e l'attento monitoraggio dei pazienti gestiti dai MMG abbia rappresentato, in affiancamento alla vaccinazione, il perno della battaglia contro il COVID-19, consentendo in molti casi di evitare la malattia grave e l'accesso all'ospedale. La Medicina Generale, in autonomia, con limitate risorse e senza supporto supplementare da parte delle istituzioni del SSN, ha disposto il triage telefonico e costruito il cordone sanitario intorno al domicilio e agli studi medici; ha effettuato formazione sulla gestione delle fasi precoci di malattia, tramite un *empowerment* del paziente rispetto all'automonitoraggio (anche tramite strumenti a lui prima sconosciuti, quali il saturimetro); ha realizzato iniziali criteri di stadiazione della evoluzione di malattia e sua valutazione clinico-strumentale; ha effettuato test diagnostici in assenza pressoché totale di supporto infermieristico. Successivamente, l'avvento di terapie innovative (anticorpi monoclonali specifici anti COVID-19) ha da un lato avvicinato i medici curanti del paziente agli specialisti ospedalieri realizzando quell'estensione di competenze reciproche tra ospedale e domicilio (*linkage to care*), dall'altro ha reso il MMG potenziale prescrittore di questa classe di molecole consentendogli di prendere finalmente piena coscienza di una nuova categoria di farmaci e di rendersi decisore della storia naturale della malattia di COVID-19. Questa esperienza rivela estremamente vantaggiosa anche in termini economici per il SSN, ha permesso di fronteggiare molti casi di COVID-19 con una spesa di circa 2000 euro/paziente (infusione monoclonali) rispetto al costo medio di 1500 euro al giorno per ricovero in terapia intensiva o di 2000 euro al giorno in rianimazione con una media di 20-30.000 euro a paziente per l'intera degenza, rappresentando dun-

que un chiaro esempio di sostenibilità per il SSN.

Tra gli ostacoli all'efficientamento della Medicina Generale, tuttavia, sono presenti 3 aspetti strettamente legati tra loro, raramente valutati dalle analisi, ma necessariamente da superare:

Il deficit formativo dei MMG: la formazione specifica in Medicina Generale è garantita da corsi regionali che non hanno, almeno al momento, standard formativi uniformi, un core curriculum, criteri minimi di accreditamento e di valutazione delle competenze. La necessità di strutturare una formazione definita, chiara e centrata sul ruolo (clinico) del MMG è a questo punto imprescindibile per non delegare la rappresentazione delle competenze ai contratti di lavoro o alle visioni politiche, spesso imprecise, che i decisori hanno della Medicina di Famiglia. D'altra parte, questa imprecisione è evidente nell'ambito della formazione continua garantita dalle Aziende Sanitarie, dove il focus è prevalentemente centrato sugli aspetti burocratici. L'aggiornamento clinico avanzato è delegato alle Società Scientifiche che, pur nella volontà di raggiungere il maggior numero di MMG possibile, è limitata dalla volontà del singolo ad aggiornarsi su argomenti ulteriori. La necessità è quella di una formazione sul campo, attuabile trasversalmente, non solo tramite lezioni frontali, ma anche tramite processi di *self-audit* e

condivisione e affiancamento se la sede di lavoro è condivisa.

La burocrazia e il demansionamento: se la formazione obbligatoria si concentra prevalentemente sulla burocrazia è perché i carichi burocratici sono andati progressivamente ad aumentare raggiungendo picchi quasi insopportabili durante la pandemia di COVID-19, togliendo energie e tempo per la prevenzione e la presa in carico della cronicità e della fragilità, fulcro della Medicina Generale. Un processo di deburocratizzazione, eventualmente anche tramite leggi ad hoc che favoriscano un blando *task-shifting* (come avrebbe potuto accadere per l'esecuzione dei test diagnostici per COVID, da affidare a personale infermieristico, ma limitato dalla cronica scarsità di personale in dotazione agli studi di Medicina Generale italiani), permetterebbe al medico di famiglia di dedicarsi prevalentemente al lato clinico della professione, garantendo una migliore presa in carico del paziente e un minore stress lavorativo

Il rischio di *burnout*: è noto che il primo riferimento del paziente sono le Cure Primarie e il primo punto di accesso attualmente è rappresentato da una sola persona: il proprio MMG, unico e ultimo punto di accesso gratuito per quanto riguarda ogni problema non urgente. E questo riguarda sia gli aspetti clinici che quelli burocratici che si assommano a quanto incompiuto o impreciso compilato presso altre sedi. L'aumento

del carico clinico e burocratico ha portato molti colleghi a lasciare la professione anticipatamente o accedere ad altre branche mediche, entrando in SSM o rifugiandosi nel privato. Il rischio di *burnout* è elevatissimo nella categoria: se l'aggregazione e condivisione di processi e spazi è una prima rete di protezione da questo, è necessario considerare ulteriori aiuti strutturati a livello aziendale o regionale, per prevenirne l'insorgenza.

Guardando al futuro

Ci auguriamo che ampi scenari si possano aprire in tema di gestione integrata e condivisa di diverse categorie di pazienti con condizioni trattabili a domicilio anche in campo oncologico, immuno-reumatologico, metabolico, cardiovascolare, con la regia affidata al MMG che resta il coordinatore responsabile delle cure domiciliari e l'assegnatario principale del carico di lavoro soprattutto dei pazienti complessi e multimorbidi, pur in un'ottica di lavoro in équipe e condiviso con le altre categorie di professionisti sanitari. La presa in carico multidisciplinare e l'innovazione informatica sono i principali argomenti da affrontare per favorire un efficientamento delle Cure Primarie; tuttavia, il quadro è molto sfaccettato e richiede interventi su molti piani paralleli, tutti indispensabili per la sua ottimizzazione.

Ecografia del torace in ambulatorio del medico di medicina generale: un caso clinico di mesotelioma pleurico maligno

Lorenzo Fossati

Corsista Formazione Specifica in Medicina Generale, ASL AL (Piemonte)

Introduzione

Il mesotelioma pleurico maligno è un raro tumore correlato all'esposizione alle fibre di asbesto, la prognosi è infausta a causa dell'aggressività della malattia e alla diagnosi tardiva. L'età media alla diagnosi è di 70 anni con prevalenza nel genere maschile. La mediana della latenza dall'esposizione è di circa 40 anni¹.

La sua maggiore incidenza si realizza nei comuni circostanti agli ex-stabilimenti di lavorazione di Eternit, come per esempio Casale Monferrato (AL) e Broni (PV), sia per esposizione professionale diretta dei lavoratori, che indiretta dei loro familiari, oltre all'esposizione ambientale della popolazione residente che utilizzava i sottoprodotti della produzione per isolamento termico o per la pavimentazione². La *World Health Organization* (WHO) ha affermato che l'asbesto è uno dei più importanti agenti carcinogeni a esposizione professionale, responsabile di quasi 110000 morti/anno³. La produzione e l'utilizzo dell'amianto e derivati è vietata in Italia dal 1992.

Caso clinico

A luglio 2020 ricevo una telefonata da una donna di 71 anni che riferiva tosse stizzo-

sa cronica e chiedeva "il nome di qualche sciroppo per alleviare il fastidio" che stava cominciando a impattare sulla sua quotidianità.

Eseguito lo standardizzato triage telefonico per escludere febbre e altri sintomi specifici per infezione da SARS-CoV-2, la invitavo a recarsi allo studio medico, situato vicino a Casale Monferrato (AL).

La paziente riferisce di non essere fumatrice e di avere familiarità per neoplasia epatica. Lamenta tosse senza espettorato da 3-4 mesi, costante durante la giornata, non correlata a eventi particolari, quali ad esempio sbalzi termici. Non riferisce astenia o calo ponderale. Accusa anche una lieve dispnea per sforzi importanti, insorta da poche settimane.

I parametri sono nella norma (T° ascellare 36,4; SatO2 97% in aria ambiente; pressione arteriosa 130/80 mmHg; frequenza cardiaca 75 bpm ritmica).

All'auscultazione toracica individuo un'area a livello del campo inferiore e medio dell'emittoce destro con murmure vescicolare abolito, ipofonesi plessica e fremito vocale tattile non trasmesso. L'esame obiettivo è stato completato con l'utilizzo della POCUS (ecografia al punto di cura del paziente).

Ecografia polmonare Point of Care

L'ecografia polmonare ha evidenziato un massivo versamento pleurico monolaterale a destra con atelettasia meccanica del lobo polmonare sovrastante. Inoltre, è stata individuata un'area di ispessimento pleurico mammellonata omolaterale aggettante nel versamento con base in continuità con la superficie pleurica e di diametro longitudinale e laterale centimetrico (Fig. 1).

Il polmone controlaterale appariva nei limiti della norma, con quadro fisiologico di linee A su tutto il campo.

Gestione del caso

La paziente negava esposizione lavorativa o familiare all'asbesto. È stata prescritta TC torace con mezzo di contrasto per sospetto di versamento pleurico maligno. A livello terapeutico si è gestita la tosse, fastidiosa per la paziente, con un sedativo della tosse centrale. La TC torace eseguita in regime B (entro 10 giorni) mostrava abbondante versamento (fino alla VIII vertebra) con atelettasia dei segmenti basali e 3 ispessimenti pleurici di cui il maggiore a livello dell'arco posteriore della VI costa di diametro 15 mm (quello individuato con l'ecografia).

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Fossati L. Ecografia del torace in ambulatorio del medico di medicina generale: un caso clinico di mesotelioma pleurico maligno. Rivista SIMG 2021;28(5):28-30.

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



OPEN ACCESS

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

FIGURA 1.

POCUS TORACE: emitorace destro, scansione longitudinale, si evidenzia pleura inspessita e versamento pleurico.



Tre settimane dall'invio all'oncologo e chirurgo toracico, la paziente eseguiva intervento di VATS con biopsie pleuriche e pleurodesi con posizionamento di drenaggio a permanenza.

L'esame istologico confermava il sospetto clinico e strumentale: mesotelioma pleurico epitelioide a basso grado (II). La paziente è stata sottoposta a chemioterapia e oggi, dopo più di un anno, sta bene e la malattia è stabile.

Brevi cenni riguardo la POCUS toracica

L'ecografia del torace POCUS è una metodica rapida e a bassi costi, con una breve curva di apprendimento e consente agevolmente di dare risposta a quesiti semplici sia presso l'ambulatorio che a domicilio ^{4,5} (assenza o presenza del segno ricercato, Tab. I).

È una metodica superiore all'esame radiografico standard in due proiezioni nella diagnosi di pneumotorace, versamenti pleurici, edema

polmonare e consolidamenti polmonari; inoltre, non espone a rischio derivante da radiazione ionizzanti ⁵. L'esame non richiede preparazione e può essere eseguito con entrambe le sonde (lineare e convex), il paziente può essere posizionato seduto o supino.

Riguardo alla caratterizzazione del versamento pleurico, la presenza di noduli pleurici parietali o diaframmatici, noduli pleurici > 1 cm, presenza di lesioni focali epatiche (integrati con i dati clinico-anamnestici ed epidemiologici) ci indirizza verso un sospetto di origine maligna ⁶.

Conclusioni

La visita eco-guidata del paziente ha permesso di formulare precocemente una diagnosi specifica, suffragata dalla nota epidemiologia della provenienza geografica. L'individuazione della malattia in fase iniziale ha velocizzato il *timing* di trattamento e dunque la prognosi.

La POCUS è uno strumento fondamentale per il medico di medicina generale (MMG) per aumentarne la capacità diagnostiche e consente di indirizzare in modo più preciso a una eventuale consulenza di secondo livello per una terapia appropriata.

Bibliografia

- 1 Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev* 2016;25:472-86. <https://doi.org/10.1183/16000617.0063-2016>
- 2 Comba P, D'Angelo M, Fazzo L, et al. Mesothelioma in Italy: the Casale Monferrato model to a national epidemiological surveillance system. *Ann Ist Super Sanita* 2018;54:139-48. https://doi.org/10.4415/ANN_18_02_10
- 3 Rossi G. Linee guida mesotelioma pleurico - 2019.
- 4 Fichera F, 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):21-6.
- 5 Fichera F, Nicotra M, Paolini I. POCUS del polmone. *Rivista SIMG* 2020;27(2):49-52.
- 6 Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax* 2009;64:139-43. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.100545>

TABELLA I.

POCUS TORACE: tabella raffigurante quesiti clinici e corrispondenti aspetti ecografici dei reperti identificabili dalla metodica.

Quesiti clinici	Aspetti ecografici
C'è addensamento del parenchima?	Formazione rotondeggiante subpleurica a ecostruttura mista, solitamente ipoecogena con presenza di strie iperecogene mobili (broncogramma aereo)
C'è pneumotorace?	Assenza sliding pleurico sincrono con atti del respiro. Individuazione <i>lung point</i>
Ci sono segni di edema polmonare interstiziale? (edema polmonare cardiogeno o sindrome interstiziale infiammatorio/infettiva)	Presenza di artefatti iperecogeni lineari perpendicolari alla linea pleurica, mobili (> 3 campo)
C'è versamento pleurico?	Componente fortemente ipoecogena declive con eventuale atelettasia lobo polmonare sovrastante

Commento di

Andrea Salvetti

Responsabile Area Oncologica SIMG

La prognosi per il mesotelioma pleurico maligno è generalmente infausta, con sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi inferiore al 10%, anche in considerazione del fatto che la diagnosi viene generalmente fatta quando la neoplasia è già in fase avanzata. A distanza di 5 anni dalla diagnosi sono ancora vivi solo l'8% degli uomini e il 10% delle donne colpiti dal mesotelioma.

I primi sintomi con cui si presenta sono spesso legati all'accumulo di liquido nella cavità pleurica (versamento pleurico), sono respiratori: fiato corto (dispnea) e tosse. Possono essere presenti anche

dolore nella parte bassa della schiena o a un lato del torace e sintomi più aspecifici, come debolezza muscolare e perdita di peso. Tutto ciò da solo difficilmente ci può portare a sospettare un mesotelioma, ma se consideriamo un potenziale rischio presente legato all'ambiente lavorativo del paziente.

Quindi, nonostante il mesotelioma rappresenta una rarità nella pratica del MMG, è importante sottolineare l'importanza di poter avere a disposizione strumenti per una rapida identificazione della patologia o per poterne scongiurare la sua presenza, quali un ecografo per eseguire eco-

grafia polmonare *Point of Care* (POCUS) nel nostro ambulatorio. A tal proposito la Medicina Generale dovrebbe estrapolare dal proprio archivio, attraverso un colloquio anamnestico mirato, tutte quelle situazioni ambientali in cui si può ipotizzare un rischio oncologico per la popolazione e su di essa vigilare attentamente per individuare precocemente quelle sintomatologie correlate all'esposizione ad agenti cancerogeni e intercettare, anche attraverso strumenti di facile accesso quali POCUS, precocemente patologie che solo così potrebbero migliorare una prognosi altrimenti sfavorevole.



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

HS-Newsletter



Health Search

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

(Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie)

N.5 Vol.28 Settembre-Ottobre 2021

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Riduzione di efficacia tra gli antibiotici beta-lattamici: uno studio di coorte nella Medicina Generale Italiana	2
Il contributo di Health Search al primo Rapporto OsMed "L'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia" ...	4
Collaborazioni e Progetti Nazionali/Internazionali	10-12
Health Search Dashboard	13

RICERCA INTERNAZIONALE

Riduzione di efficacia tra gli antibiotici beta-lattamici: uno studio di coorte nella Medicina Generale Italiana

Ad oggi, l'Italia mostra tra i più alti livelli di consumo di antibiotici a livello europeo.

In particolare, i beta-lattamici risultano gli antibiotici più prescritti, grazie al loro ampio spettro di azione ed al favorevole profilo rischio/benefici.

A cura di *Francesco Lapi, Ettore Marconi, Serena Pecchioli, Erik Lagolio, Alessandro Rossi, Ercole Concia e Claudio Cricelli*

continua a pag. 2



CONTRIBUTO SPECIALE

Il contributo di Health Search al primo Rapporto OsMed "L'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia"

All'inizio di ottobre 2021 è stato presentato un nuovo Rapporto realizzato dall'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) con il coordinamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dal titolo "L'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia".

A cura di *Claudio Cricelli, Pierangelo Lora Aprile, Ignazio Grattagliano, Raffaella Micheli, Gerardo Medea, Damiano Parretti, Francesco Lapi, Ettore Marconi e Iacopo Cricelli*

continua a pag. 4

L'uso dei farmaci
nella popolazione
anziana in Italia
Rapporto Nazionale
Anno 2019



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

RICERCA INTERNAZIONALE

Riduzione di efficacia tra gli antibiotici beta-lattamici: uno studio di coorte nella Medicina Generale Italiana

Francesco Lapi¹, Ettore Marconi¹, Serena Pecchioli¹, Erik Lagolio², Alessandro Rossi², Ercole Concia³ e Claudio Cricelli²

¹ Health Search, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze, Italia

² Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze, Italia

³ Sezione di Malattie Infettive, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica (DDSP) Università di Verona, Policlinico 'G. B. Rossi', Verona, Italia

Il contesto

Ad oggi, l'Italia mostra tra i più alti livelli di consumo di antibiotici a livello europeo.

In particolare, i beta-lattamici risultano gli antibiotici più prescritti, grazie al loro ampio spettro di azione ed al favorevole profilo rischio/beneficio. **Tuttavia, il loro abuso e misuso ha comportato, nel corso degli ultimi anni, l'instaurarsi di fenomeni di antibiotico resistenza, con una conseguente riduzione nell'efficacia di tali antibiotici.**

Uno dei fattori maggiormente connessi a tali fenomeni sembra da ricercare in una eccessiva nonché inappropriata prescrizione dei beta-lattamici nel setting della Medicina Generale. Difatti, in Italia, circa il 90% delle prescrizioni degli antibiotici a carico del SSN sono prescritte dal Medico di Medicina Generale (MMG). Tuttavia, i MMG tendono a non percepire il problema della resistenza agli antibiotici come direttamente legato alla loro pratica clinica, e spesso, considerano questa problematica come un fenomeno di pertinenza ospedaliera. D'altro canto, anche un basso livello di compliance alla terapia antibiotica da parte dei pazienti ha un ruolo importante nell'insorgenza dei fenomeni di resistenza.

Questi temi sono particolarmente rilevanti per il setting della Medicina Generale, in quanto i beta-lattamici sono usualmente la prima arma

a disposizione del MMG, come raccomandato da numerose linee guida cliniche destinate alla Medicina Generale.

Su tali premesse, valutare e comprendere un'eventuale riduzione nell'efficacia tra i vari beta-lattamici permetterebbe di supportare i MMG nella loro scelte farmacoterapeutiche.

Lo studio

A partire da tali presupposti, il seguente studio si è posto l'obiettivo di valutare la riduzione nell'efficacia degli antibiotici beta-lattamici nel setting della Medicina Generale italiana, utilizzando i dati presenti nel database Health Search (HSD) della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG).

Per rispondere a tale obiettivo, è stata selezionata una coorte di pazienti (≥ 15 anni) con almeno una prescrizione di antibiotici beta-lattamici nel periodo compreso tra gennaio 2013 e dicembre 2017. **In particolare, la data della prima prescrizione di un antibiotico beta-lattamico è stata definita come la data indice.** Tutti i pazienti co-prescritti con altre classi di antibiotici, nonché quelli con una prescrizione di beta-lattamici nei sei mesi precedenti la data indice, sono stati esclusi. Infine, tutti i pazienti con una durata del follow-up inferiore a 15 giorni sono stati anch'essi esclusi.

Le indicazioni d'uso sono state riviste e selezionate da due MMG, in modo tale da escludere trattamenti per profilassi o prescrizioni legate a condizioni di probabile eziologia virale.

I pazienti eleggibili sono stati seguiti a partire dalla data indice fino all'insorgenza di uno dei seguenti eventi: switch terapeutico verso un altro antibiotico (diverso beta-lattamico o antibiotico di diversa classe) prescritto per la medesima indicazione terapeutica; decesso, cessazione del rapporto con il MMG, e fine del follow-up (trentesimo giorno di follow-up).

Allo scopo di valutare la perdita di efficacia della classe degli antibiotici beta-lattamici, è stato stimato il rischio di andare incontro a switch - esito utilizzato come proxy di fallimento terapeutico - verso un altro antibiotico, mediante un modello di Cox. Tale modello è stato aggiustato per una serie di variabili con potenziale effetto confondente. Queste comprendevano variabili demografiche e cliniche, come abitudine al fumo, presenza di asma e BPCO, insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco e altre.

Entrando nel merito dei risultati, tra il 1 gennaio 2021 ed il 31 dicembre 2017 sono stati identificati 178.256 pazienti nuovi utilizzatori di antibiotici beta-lattamici. La maggior parte di questi erano trattati per infezioni delle basse vie respiratorie (34,2%), infezione

dell'orecchio medio (25,6%) e infezioni dentali (21,4%).

La comorbidità più frequente risultava essere l'asma/BPCO seguita dall'insufficienza renale cronica, mentre più della metà della coorte (53,9%) riportava un indice di Comorbidità di Charlson (CCI) pari zero.

Dei 178 256 pazienti inclusi nella coorte dello studio, lo 0,65% era andato incontro a switch verso un diverso trattamento antibiotico prescritto per la medesima indicazione.

In generale, le percentuali di pazienti più anziani e attuali o ex fumatori erano più alte nei pazienti andati incontro a switch rispetto a chi non mostrava questo esito. **Inoltre, gli switcher erano più frequentemente affetti da comorbidità, con più del 20% di questi con Charlson Comorbidity Index (CCI) pari a 2. Stesso fenomeno emergeva anche per altre condizioni, come l'asma e la BPCO.**

In generale, l'amoxicillina/clavulanato risultava l'antibiotico beta-lattamico più utilizzato, a cui faceva seguito amoxicillina, cefixima e ceftriaxone.

Il più basso tasso di switch si osservava per i pazienti trattati con cefprozil, piperacillina, penicillina G benzatina o con amoxicillina/clavulanato. Diversamente, gli antibiotici che mostravano le più alte proporzioni di switch erano il cefonicid, l'ampicillina/sulbactam, piperacillin/tazobactam e la ceftazidima.

In generale, i tassi di fallimento delle terapie con beta-lattamici emerse nello studio risultavano inferiori rispetto ai dati di letteratura. **Questo era probabilmente da imputare al fatto che nel seguente studio erano stati presi in considerazione solo gli antibiotici beta-lattamici, escludendo di fatto le infezioni più gravi.** Inoltre, la definizione di switch si basava su una prescrizione di una diversa molecola antibiotica per la medesima indicazione; elemento che non era presente negli altri studi disponibili in letteratura.

Relativamente al rischio di andare incontro a switch, tutti gli antibiotici beta-lattamici considerati



presentavano un rischio superiore rispetto all'amoxicillina/clavulanato.

Oltre all'analisi principale, è stata condotta un'analisi secondaria, mediante la stratificazione e relativo calcolo del rischio di switch in accordo all'indicazione d'uso. **In questo caso, l'amoxicillina/clavulanato era associata a un minor rischio di switch rispetto ad altri beta-lattamici per la maggior parte delle indicazioni terapeutiche considerate.** In particolare, le infezioni del tratto respiratorio inferiore, dell'orecchio medio e dei denti risultavano le indicazioni associate ad un minor rischio di switch per l'amoxicillina/clavulanato.

Tali risultati erano in linea con quanto suggerito da numerose linee guida per il trattamento delle infezioni delle basse vie respiratorie, delle otiti medie e delle infezioni dentali.

Solamente il cefpodoxime proxetil, prescritto per le infezioni delle basse vie respiratorie, così come amoxicillina e cefitibuten prescritti per le infezioni delle vie urinarie, erano associati ad un rischio inferiore, seppur non statisticamente significativo, di andare incontro a switch rispetto ad amoxicillina/clavulanato.

Infine, sono state condotte anche due analisi di sensibilità. In particolare, nella prima il modello è stato rilanciato escludendo i pazienti con almeno una prescrizione di antibiotici parenterali,

mentre nella seconda l'analisi primaria è stata aggiustata anche per periodo stagionale (in modo da valutare possibili effetti legati alla stagionalità). Entrambe le analisi hanno mostrato risultati comparabili a quelli emersi dell'analisi principale.

Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

I risultati dello studio mostrano una bassa riduzione nell'efficacia tra i nuovi utilizzatori di antibiotici beta-lattamici nella Medicina Generale italiana. In particolare, l'amoxicillina/clavulanato è risultato l'antibiotico beta-lattamico con la più bassa riduzione di efficacia rispetto agli altri antibiotici. Ovviamente, tali risultati erano limitati ad alcune indicazioni, come le basse vie respiratorie, le infezioni dell'orecchio medio o dei denti.

In conclusione, questi risultati supportano ulteriormente le indicazioni delle linee guida ufficiali, i cui obiettivi si focalizzano ad una riduzione della durata delle malattie infettive ed al contenimento del fenomeno dell'antibiotico resistenza. Ad oggi, questi risultati sono quanto più rilevanti data l'attuale pandemia di COVID-19, la quale ha sollevato ulteriori preoccupazioni sul corretto utilizzo delle terapie antibiotiche.

CONTRIBUTO SPECIALE

Il contributo di Health Search al primo Rapporto OsMed “L’uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia”

Claudio Cricelli ¹, Pierangelo Lora Aprile ², Gerardo Medea ³, Ignazio Grattagliano ⁴, Raffaella Michieli ⁴, Damiano Parretti ⁵, Francesco Lapi ⁶, Ettore Marconi ⁶ e Jacopo Cricelli ⁶

¹ Presidente, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze

² Segretario Scientifico, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze

³ Responsabile Nazionale Ricerca, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze

⁴ Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze

⁵ Responsabile Nazionale della Scuola di Alta Formazione, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze

⁶ Health Search, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze

Sito web: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1577699/OsMed_Farmaci_anziani_13.10.2021.pdf

Il Rapporto

All’inizio di ottobre 2021 è stato presentato un nuovo Rapporto realizzato dall’Osservatorio Nazionale sull’Impiego dei Medicinali (OsMed) con il coordinamento dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS), dal titolo “L’uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia”.

Il Rapporto si è posto l’obiettivo di descrivere e analizzare le caratteristiche della prescrizione farmaceutica nella popolazione ultrasessantacinquenne, prendendo in considerazione tre setting assistenziali: domicilio (prescrizione territoriale), ospedale e Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA). In particolare, nel Report vengono analizzate numerose tematiche, come l’uso concomitante di farmaci nei pazienti in trattamento cronico per alcune patologie (diabete, demenza, BPCO, parkinsonismo), vengono valutati nuovi indicatori di qualità e appropriatezza prescrittiva, con particolare riferimento

alla politerapia, alle interazioni farmacologiche e all’uso di farmaci potenzialmente inappropriati, nonché l’uso dei farmaci nelle fasce di età più avanzate (pazienti ultranovantenni). Infine, sono state presentate alcune esperienze nazionali sul tema della deprescrizione farmacologica o deprescribing, oltre all’impatto della pandemia di COVID-19 sull’uso dei medicinali nella popolazione anziana nel 2020 (a confronto con il 2019).

L’esigenza di realizzare questo Rapporto nasce dal fatto che il nostro Paese, a livello europeo, è quello con il numero maggiore di anziani a livello europeo, con circa un quarto della popolazione rappresentata da ultrasessantacinquenni. Tutto ciò va associato all’aumento dell’aspettativa di vita media, la quale si associa conseguentemente ad aumento nel numero di cronicità (multicronicità). La conseguenza di questi fenomeni è un aumento nell’uso di farmaci e quindi di politerapia.

Il contributo di Health Search

A conferma dello stretto rapporto tra SIMG-Health Search e OsMed, i dati registrati dei Medici di Medicina Generale (MMG) del network Health Search sono stati messi a disposizione per la realizzazione del suddetto Rapporto. Difatti, solo mediante l’analisi dei dati della Medicina Generale sarebbe stato possibile analizzare l’utilizzo in prevenzione secondaria di alcune specifiche classi di farmaci, nonché esplorare il fenomeno della deprescrizione farmacologica a livello territoriale.

In particolare, i dati contenuti in Health Search, fino al 31 dicembre 2019, sono stati messi a disposizione allo scopo di analizzare l’utilizzo di: i) farmaci anti-osteoporotici in pazienti con pregressa frattura (vertebrale e/o di femore); ii) anticoagulanti orali in pazienti affetti da fibrillazione atriale (con o senza ictus); iii) antiaggreganti, betabloccanti, statine, ASA, ACE-inibitori/sartani nel post-infarto.

Infine, Health Search ha contribuito

all'assezione sul deprescribing, mediante la valutazione della deprescrizione di statine in prevenzione primaria nei pazienti con età ≥ 80 anni.

Principali risultati

Utilizzo dei farmaci nella prevenzione secondaria in Medicina Generale

Come riportato in precedenza, mediante i dati raccolti in Health Search, sono stati analizzati i livelli di utilizzo, in termini di prevalenza d'uso per l'anno 2019, relativamente dei farmaci anti-osteoporotici (Bifosfonati, SERMs, Teriparatide e Denosumab) in pazienti con pregressa frattura (vertebrale e/o di femore). **Difatti, nella popolazione anziana, le fratture osteoporotiche (le cosiddette "fratture da fragilità") rappresentano un importante problema di salute pubblica. Ogni anno in Italia si registrano oltre 500 mila nuove fratture ossee da fragilità, con costi assistenziali di oltre 9 miliardi di euro. Da un punto di vista epidemiologico, in Italia circa 3,5 milioni di donne e 1 milione di uomini soffrono di osteoporosi, numeri sicuramente destinati ad aumentare nei prossimi 25 anni, considerando l'atteso incremento della popolazione anziana.**

L'insorgenza di fratture può essere contrastata attraverso un approccio preventivo basato su interventi legati allo stile di vita (attività fisica e alimentazione), ma anche sull'utilizzo di specifici trattamenti farmacologici. **In Italia la rimborsabilità a carico del SSN di tali terapie è definita dalla Nota AIFA 79, che regola l'utilizzo delle principali classi di farmaci per il trattamento dell'osteoporosi. Bifosfonati, teriparatide, SERMs e denosumab sono i farmaci di prima o seconda scelta indicati dalla Nota 79 per il trattamento dell'osteoporosi in chi abbia già presentato una o più fratture vertebrali o di femore. In questo caso, sebbene la Nota faccia riferimento ad una "prevenzione secondaria", questa potrebbe essere più appropriatamente definita come "prevenzione terziaria",**

cioè atta alla prevenzione di nuovi eventi nei soggetti che hanno già presentato una o più fratture da fragilità.

Analizzando la prevalenza d'uso per ognuna delle quattro classi farmacologiche considerate, emergeva come **circa l'80% dei pazienti con una pregressa frattura di femore e/o vertebrale non presentava alcuna terapia per l'osteoporosi registrata in cartella nel corso del 2019.**

In particolare nell'ambito dei pazienti trattati, **la classe più utilizzata risultava essere quella di bifosfonati, per una prevalenza d'uso pari al 14,8% dei pazienti, a cui faceva seguito il denosumab con il 3%, mentre meno dell'1% risultava trattata con teriparatide o SERMs.** Inoltre, emergeva un uso particolarmente limitato per la classe d'età ≥ 85 anni. La prevalenza di mancato trattamento mostrava un leggera diminuzione selezionando un campione costituito dai pazienti con storia di 2 o più fratture (75,4%). **Infine, la prevalenza d'uso dei farmaci anti-osteoporotici è stata ricalcolata stratificando l'analisi per genere, mostrando come l'uso di bifosfonati (17,7% vs 6,2%) e di denosumab (3,7% vs 0,9%) risultasse più comune nelle donne rispetto agli uomini (Tabella 1 e 2).**

Da tali risultati, in linea con le evidenze provenienti da altri Paesi, **emerge la necessità di una maggiore attenzione al trattamento di tale patologia ed alla prevenzione delle sue complicanze.**

Un'ulteriore tematica analizzata, ha riguardato l'utilizzo degli anticoagulanti orali (AVK e DOAC) nei pazienti con fibrillazione atriale (con o senza pregresso ictus). La fibrillazione atriale rappresenta, difatti, la più frequente forma di aritmia cardiaca nella popolazione adulta italiana, per una prevalenza intorno al 2%. La natura della condizione ne comporta una stretta relazione e associazione con l'insorgenza di eventi tromboembolici, in primis l'ictus. **Difatti, si stima che circa il 20-30% di tutti gli ictus avvengano in pazienti**

affetti da FA. Inoltre, tali pazienti sono caratterizzati da esiti maggiormente sfavorevoli rispetto a chi incorre in un ictus senza però la co-presenza di FA.

L'approccio farmacologico atto a contrastare e prevenire tali complicanze si basa sul trattamento continuativo con farmaci anticoagulanti, rappresentati, fino a pochi anni fa, dalla classe degli antagonisti della vitamina K (AVK). **Da alcuni anni, sono a disposizione i cosiddetti nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), rappresentati dal dabigatran, rivaroxaban, apixaban e edoxaban. In Italia, la Nota AIFA 97 (Agenzia Italiana del Farmaco, 2020), di recente emanazione, regola la prescrivibilità a carico del SSN della terapia anticoagulante orale limitatamente alla FA (in particolare la FA non valvolare).**

Entrando nel merito dei risultati, analizzando la prevalenza d'uso dei farmaci anticoagulanti orali (AVK/NAO) nei pazienti di età ≥ 65 anni, affetti da FA e senza storia medica di pregresso ictus, **il 34% di questi non presentavano nessuna terapia anticoagulante orale registrata in cartella nell'anno (2019), percentuale che si attestava al 28,8% nella popolazione con pregresso ictus.** Infine, emergeva come i DOAC fossero caratterizzati da una prevalenza d'uso doppia rispetto agli AVK, anche se questa differenza risultava più marcata nelle fasce di età più giovani (**Tabella 3**).

Tali risultati mettono in luce un certo grado di sottoutilizzo di tali terapie nella popolazione anziana; sottoutilizzo particolarmente evidente, in termini di rischio, tra i pazienti con pregresso ictus. Tuttavia, è da segnalare come in questa analisi non sono state tenute in considerazione le possibili controindicazioni al trattamento (per esempio storia di emorragie), oltre al fatto che l'introduzione della Nota 97 è stata successiva rispetto al periodo di estrazione dati. Infine, è interessante notare come la differenza tra uso di DOAC e AVK risulti meno marcata nelle fasce di età più avanzate.

Tabella 1. Prevalenza d'uso dei farmaci anti-osteoporotici indicati per la prevenzione secondaria nei pazienti con età ≥ 65 anni e con almeno una diagnosi di frattura vertebrale o di femore al 31 dicembre 2018. Anno 2019

	Prevalenza d'uso									
	Totale - N (%)			Soggetti con 2 o più fratture - N (%)						
	Nessun farmaco*	Bifosfonati	SERMis	Teriparatide	Denosumab	Nessun farmaco*	Bifosfonati	SERMis	Teriparatide	Denosumab
Analisi geografica										
Nord	6244 (82,3)	1126 (14,8)	6 (0,1)	37 (0,5)	196 (2,6)	719 (75,3)	194 (20,3)	-	9 (0,9)	38 (4,0)
Centro	3235 (80,5)	604 (15)	1 (0,0)	40 (1,0)	162 (4,0)	437 (70,6)	126 (20,4)	-	12 (1,9)	48 (7,8)
Sud e isole	4842 (82,2)	853 (14,5)	1 (0,0)	50 (0,8)	169 (2,9)	662 (79,0)	137 (16,3)	-	10 (1,2)	36 (4,3)
Genere										
Uomini	4160 (92,7)	276 (6,2)	-	15 (0,3)	41 (0,9)	387 (89,0)	39 (9,0)	-	2 (0,5)	7 (1,6)
Donne	10161 (78,1)	2307 (17,7)	8 (0,1)	112 (0,9)	486 (3,7)	1431 (72,4)	418 (21,1)	-	29 (1,5)	115 (5,8)
Fascia d'età										
65-69	1557 (83,8)	233 (12,5)	-	18 (1,0)	57 (3,1)	114 (72,2)	27 (17,1)	-	4 (2,5)	14 (8,9)
70-74	2090 (80,2)	390 (15)	1 (0,0)	27 (1,0)	115 (4,4)	202 (70,9)	63 (22,1)	-	2 (0,7)	23 (8,1)
75-79	2425 (78,8)	528 (17,2)	2 (0,1)	26 (0,8)	104 (3,4)	244 (66,7)	93 (25,4)	-	8 (2,2)	25 (6,8)
80-84	3014 (78,6)	674 (17,6)	4 (0,1)	30 (0,8)	130 (3,4)	419 (73,1)	119 (20,8)	-	7 (1,2)	30 (5,2)
≥ 85	5235 (85,4)	758 (12,4)	1 (0,0)	26 (0,4)	121 (2,0)	839 (81,5)	155 (15,0)	-	10 (1,0)	30 (2,9)
Totale	14321 (81,8)	2583 (14,8)	8 (0,0)	127 (0,7)	527 (3,0)	1818 (75,4)	457 (18,9)	-	31 (1,3)	122 (5,1)

SERMis, selective estrogen-receptor modulators

* Nessun utilizzo tra Bifosfonati, SERMs, Teriparatide o Denosumab

Tabella 2. Prevalenza d'uso dei farmaci anti-osteoporotici indicati per la prevenzione secondaria nei pazienti con età ≥ 65 anni e con almeno una diagnosi di frattura vertebrale o di femore al 31 dicembre 2018: analisi stratificata per genere. Anno 2019

	Prevalenza d'uso									
	Uomini - N (%)			Donne - N (%)						
	Nessun farmaco*	Bifosfonati	SERMis	Teriparatide	Denosumab	Nessun farmaco*	Bifosfonati	SERMis	Teriparatide	Denosumab
Analisi geografica										
Nord	1872 (92,4)	132 (6,5)	-	5 (0,2)	18 (0,9)	4372 (78,6)	994 (17,9)	6 (0,1)	32 (0,6)	178 (3,2)
Centro	875 (91,9)	63 (6,6)	-	4 (0,4)	12 (1,3)	2360 (76,9)	541 (17,6)	1 (0,0)	36 (1,2)	150 (4,9)
Sud e isole	1413 (93,6)	81 (5,4)	-	6 (0,4)	11 (0,7)	3429 (78,3)	772 (17,6)	1 (0,0)	44 (1,0)	158 (3,6)
Fascia d'età										
65-69	677 (95,9)	22 (3,1)	-	2 (0,3)	5 (0,7)	880 (76,4)	211 (18,3)	-	16 (1,4)	52 (4,5)
70-74	785 (93,6)	47 (5,6)	-	1 (0,1)	6 (0,7)	1305 (73,9)	343 (19,4)	1 (0,1)	26 (1,5)	109 (6,2)
75-79	781 (92,3)	58 (6,9)	-	1 (0,1)	6 (0,7)	1644 (73,7)	470 (21,1)	2 (0,1)	25 (1,1)	98 (4,4)
80-84	816 (90,5)	70 (7,8)	-	8 (0,9)	11 (1,2)	2198 (74,9)	604 (20,6)	4 (0,1)	22 (0,8)	119 (4,1)
≥ 85	1101 (92,2)	79 (6,6)	-	3 (0,3)	13 (1,1)	4134 (83,8)	679 (13,8)	1 (0,0)	23 (0,5)	108 (2,2)
Totale	4160 (92,7)	276 (6,2)	-	15 (0,3)	41 (0,9)	10161 (78,1)	2307 (17,7)	8 (0,1)	112 (0,9)	486 (3,7)

SERMis, selective estrogen-receptor modulators.

* Nessun utilizzo tra Bifosfonati, SERMs, Teriparatide o Denosumab

Tabella 3. Prevalenza d'uso dei farmaci anticoagulanti orali (AVK/DOAC) nei pazienti di età ≥65 anni e affetti da fibrillazione atriale (con o senza pregresso ictus). Anno 2019

Prevalenza d'uso %						
Fibrillazione atriale (senza ictus) – N (%)			Fibrillazione atriale (con ictus) – N (%)			
	Nessun farmaco [§]	AVK	DOAC	Nessun farmaco [§]	AVK	DOAC
Analisi geografica						
Nord	3148 (34,2)	2548 (27,7)	3753 (40,8)	763 (28,5)	778 (29,1)	1224 (45,7)
Centro	1222 (31,0)	804 (20,4)	2028 (51,4)	284 (25,8)	247 (22,4)	594 (53,9)
Sud e isole	2287 (36,0)	1021 (16,1)	3136 (49,4)	528 (31,1)	323 (19,0)	879 (51,7)
Genere						
Uomini	3253 (34,2)	2182 (23,0)	4305 (45,3)	773 (28,8)	696 (26,0)	1286 (48,0)
Donne	3404 (34,0)	2191 (21,9)	4612 (46,1)	802 (28,7)	652 (23,3)	1411 (50,4)
Fascia d'età						
65-69	1075 (48,5)	329 (14,8)	857 (38,6)	144 (40,7)	73 (20,6)	143 (40,4)
70-74	1288 (39,0)	564 (17,1)	1528 (46,3)	197 (29,5)	130 (19,5)	357 (53,5)
75-79	1190 (30,0)	863 (21,8)	2019 (50,9)	265 (25,0)	269 (25,4)	553 (52,2)
80-84	1194 (27,3)	1103 (25,3)	2183 (50,0)	391 (27,1)	372 (25,8)	728 (50,5)
≥85	1910 (33,8)	1514 (26,8)	2330 (41,2)	578 (29,6)	504 (25,8)	916 (46,9)
Totale	6657 (34,1)	4373 (22,4)	8917 (45,7)	1575 (28,8)	1348 (24,6)	2697 (49,2)

[§] Nessun utilizzo di AVK o DOAC

Tabella 4. Prevalenza d'uso dei farmaci antiaggreganti, beta-bloccanti, statine, ASA e ACE-inibitori/sartani in pazienti con età ≥65 anni e con pregresso infarto miocardico. Anno 2019

Prevalenza d'uso – N (%)											
Nessun farmaco*			Beta-bloccanti		Statine		ASA		ACEI/sartani		
	Nessun farmaco*	Antiaggr.**	Beta-bloccanti	Statine	ASA	ACEI/sartani	1 categoria	2 categorie	3 categorie	4 categorie	5 categorie
Analisi geografica											
Nord	351 (6,8)	1103 (21,4)	3767 (72,9)	3998 (77,4)	3284 (63,6)	3665 (70,9)	275 (5,3)	694 (13,4)	1553 (30,1)	1970 (38,1)	323 (6,3)
Centro	157 (6,9)	599 (26,5)	1548 (68,4)	1732 (76,5)	1454 (64,3)	1622 (71,7)	125 (5,5)	324 (14,3)	648 (28,6)	807 (35,7)	202 (8,9)
Sud e isole	211 (5,4)	1181 (30,2)	2687 (68,6)	3123 (79,8)	2378 (60,7)	2960 (75,6)	205 (5,2)	477 (12,2)	1217 (31,1)	1506 (38,5)	299 (7,6)
Genere											
Uomini	501 (6,3)	2041 (25,8)	5552 (70,2)	6382 (80,7)	5092 (64,4)	5777 (73,1)	366 (4,6)	945 (11,9)	2401 (30,4)	3090 (39,1)	605 (7,7)
Donne	218 (6,3)	842 (24,5)	2450 (71,3)	2471 (71,9)	2024 (58,9)	2470 (71,9)	239 (7,0)	550 (16,0)	1017 (29,6)	1193 (34,7)	219 (6,4)
Fascia d'età											
65-69	156 (7,1)	584 (26,5)	1614 (73,3)	1826 (83,0)	1486 (67,5)	1603 (72,8)	87 (4,0)	216 (9,8)	571 (25,9)	974 (44,3)	197 (9,0)
70-74	175 (7,0)	620 (24,8)	1808 (72,2)	2024 (80,8)	1651 (65,9)	1853 (74,0)	104 (4,2)	250 (10,0)	740 (29,5)	1048 (41,8)	188 (7,5)
75-79	89 (4,0)	592 (26,5)	1615 (72,2)	1858 (83,0)	1468 (65,6)	1708 (76,3)	99 (4,4)	271 (12,1)	694 (31,0)	907 (40,5)	178 (8,0)
80-84	95 (4,4)	555 (25,9)	1539 (71,8)	1684 (78,6)	1325 (61,8)	1614 (75,3)	111 (5,2)	309 (14,4)	693 (32,3)	766 (35,7)	169 (7,9)
≥85	204 (9,0)	532 (23,6)	1426 (63,2)	1461 (64,7)	1186 (52,5)	1469 (65,1)	204 (9,0)	449 (19,9)	720 (31,9)	588 (26,1)	92 (4,1)
Totale	719 (6,3)	2883 (25,4)	8002 (70,5)	8853 (78,0)	7116 (62,7)	8247 (72,7)	605 (5,3)	1495 (13,2)	3418 (30,1)	4283 (37,8)	824 (7,3)

* Nessun utilizzo di antiaggreganti, beta-bloccanti, statine, ASA o ACE-inibitori/sartani

**Antiaggreganti diversi da ASA

Questo può essere spiegato da un effetto “trascinamento” legato ai pazienti con molti anni di storia di FA nei quali la terapia anticoagulante con AVK è stata iniziata prima della disponibilità in commercio dei NAO (2013), o potrebbe derivare dalla farmacocinetica dei DOAC. Difatti, avendo un metabolismo principalmente renale, il declino nella sua funzionalità che tipicamente si associa all'età avanzata, può comportare una controindicazione all'utilizzo di tali trattamenti.

Come terza ed ultima tematica affrontata nel Rapporto, è stata calcolata la prevalenza d'uso dei farmaci antiaggreganti, betabloccanti, statine, ASA, ACE-inibitori/sartani nel post-infarto. È ben noto come, la modifica ed il miglioramento dei comportamenti non salutari, così come il trattamento farmacologico ed il monitoraggio dell'evoluzione delle patologie e/o dei fattori di rischio associati all'insorgenza di infarto, rivestano un ruolo di primaria importanza, non solo nella prevenzione primaria, ma anche e soprattutto nella prevenzione secondaria. **In tal senso, un appropriato trattamento farmacologico, associato ad un alto livello di aderenza terapeutica, sono elementi chiave nella riduzione del rischio di re-infarto e di mortalità.** Le attuali linee guida raccomandano per la prevenzione secondaria il trattamento combinato con quattro differenti farmaci: antiaggreganti, beta-bloccanti, ACE-inibitori/sartani e statine. Gli stessi rappresentano in parte i presidi farmacologici di base del trattamento dello scompenso cardiaco congestizio secondario a necrosi miocardica infartuale. L'efficacia di tale combinazione terapeutica è stata ampiamente dimostrata da solide evidenze scientifiche. Pertanto, partendo sempre dal presupposto che il rapporto beneficio/rischio, soprattutto in una popolazione complessa come quella anziana, deve essere attentamente valutato, l'utilizzo di tali terapie per la prevenzione secondaria

nel post-infarto ha dimostrato di essere efficace nel ridurre il rischio di incorrere in un nuovo evento nonché di morte.

Sono stati quindi messi a punto due differenti indicatori allo scopo di mettere in evidenza: **i) la prevalenza d'uso dei farmaci antiaggreganti, beta-bloccanti, statine, ASA e ACE-inibitori/sartani nei pazienti over 65 con pregresso infarto del miocardio nel 2019; ii) la distribuzione dei pazienti con età ≥65 anni e con pregresso infarto miocardico in funzione del numero di categorie farmacologiche concomitanti (1, 2, 3, 4 o 5 categorie farmacologiche).** Analizzando le risultanze dei due indicatori emergeva come solo il 6% circa dei pazienti con diagnosi di infarto erano privi di almeno una prescrizione per una delle suddette categorie di farmaci. Nonostante la ridotta percentuale di non utilizzo, la popolazione con età ≥85 anni mostrava una prevalenza di non utilizzo doppia (9%) rispetto alle fasce di età 75-79 (4,4%) e 80-84 anni (4,0%). Questo potrebbe essere spiegato dalle caratteristiche di questa fascia di popolazione, la quale, avendo un'aspettativa di vita più bassa, è caratterizzata da un profilo beneficio-rischio meno favorevole rispetto alle fasce di popolazione più giovani. **Relativamente alle singole classi di farmaci, le statine risultavano le maggiormente utilizzate (78,0%), alle quali facevano seguito gli ACE-inibitori/sartani (72,7%), beta bloccanti (70,5%), ASA (62,7%) e gli altri antiaggreganti piastrinici (25,4%) (Tabella 4).**

Deprescrizione nella Medicina Generale: dati dal network Health Search

Come descritto in precedenza, una delle sezioni del Rapporto è stata dedicata al fenomeno del deprescribing. In particolare, il crescente aumento nel numero di patologie croniche comporta spesso il ricorso a numerosi trattamenti farmacologici con il conseguente aumento del rischio di interazioni farmacologiche, e conseguentemente,

di reazioni avverse (ADRs) anche gravi. Difatti, è da considerare il fatto che l'efficacia e la sicurezza dei farmaci cambiano nel corso del tempo. Un farmaco per il trattamento delle patologie croniche, il cui utilizzo può portare beneficio in una fase della vita del paziente, può risultare addirittura dannoso se le condizioni di salute dello stesso cambiano.

A tal proposito, negli ultimi anni è nato il concetto di deprescribing o deprescrizione farmacologica. Questo si basa sulla riduzione del numero di farmaci assunti con la finalità di ottimizzare il bilancio rischio-beneficio della terapia farmacologica. Proprio, il MMG, e tutte le figure portanti nel Sistema di Cure Primarie, rappresentano i protagonisti al centro della “rete di servizi sanitari”, il quali hanno il compito di rispondere con continuità alla domanda di salute della popolazione. **La continuità nell'assistenza dovrebbe assicurare un monitoraggio puntuale e consapevole delle terapie in corso, permettendo al contempo di valutare, eventuali cambiamenti clinici, psicologici e sociali implicati nello spostamento del bilancio rischio/beneficio di una determinata terapia.**

Di fatto appare sempre più evidente la necessità di adottare un orientamento che veda nella deprescrizione uno strumento essenziale per garantire la salute e il benessere dell'individuo, attuando la cosiddetta prevenzione quaternaria, soprattutto nei casi di evidente ipermedicalizzazione.

Proprio il paziente geriatrico risulta particolarmente complesso dal punto di vista clinico e gestionale, in parte a causa dei cambiamenti fisiologici nonché psichici che si associano all'aumento dell'età. Questo si riflette sul trattamento farmacologico delle cronicità, comportando spesso dubbi o incongruenze in merito all'opportunità di un loro appropriato utilizzo. **Uno degli esempi più calzanti è rappresentato dall'utilizzo di statine per la prevenzione primaria di eventi cerebro-cardiovascolari**

maggiori nei pazienti anziani. Proprio la gestione terapeutica con statine nelle persone di età superiore ai 75 anni rappresenta ancora una questione complessa. **Difatti, sebbene il rischio di eventi cerebro-cardiovascolari a breve termine sia elevato, le attuali evidenze relative all'efficacia del trattamento con statine in prevenzione primaria sono scarse in questo gruppo di soggetti, principalmente a causa della limitata rappresentatività negli studi clinici ad oggi pubblicati.**

Nel nostro Paese, **la rimborsabilità di tali terapie a carico del SSN, secondo quanto esplicitato all'interno della Nota 13 di AIFA, si allinea a tali evidenze. In particolare, la rimborsabilità della terapia con statine per la prevenzione primaria è estesa ai pazienti fino agli 80 anni di età, in quanto, oltre tale età, le evidenze a sostegno dell'opportunità del trattamento sono insufficienti.**

Ad oggi sono tuttavia limitati gli studi volti a quantificare il fenomeno del deprescribing delle statine nei pazienti over 80 in prevenzione primaria, soprattutto a livello italiano. **Per tale ragione, i dati contenuti nel database Health Search sono stati messi a disposizione da SIMG allo**

scopo di fotografare e quantificare tale fenomeno.

Entrando nel merito dei risultati, a partire dalla popolazione di pazienti di età ≥ 80 anni e utilizzatori prevalenti di statine in prevenzione primaria (senza storia di eventi cardiovascolari) nel primo semestre 2017, sono stati indentificati 1.807 (18,89%) pazienti andati incontro a deprescrizione tra il luglio 2017 e il dicembre 2019. Un paziente è stato definito come deprescritto nel caso in cui questo fosse stato caratterizzato da almeno 6 mesi privi di statine tra il 1 luglio 2017 e il 30 giugno 2019. **L'occorrenza di deprescrizione risultava simile tra uomini e donne e cresceva progressivamente all'aumentare dell'età, fino a raggiungere il 30,91% negli assistiti di età ≥ 90 anni.** Sono state identificate variazioni anche in base all'area geografica, con una percentuale di deprescrizione maggiore al Nord (21,4%) rispetto al Centro (18,01%) e al Sud (16,38%) (**Tabella 5**). Questi risultati suggeriscono come la deprescrizione di statine negli assistiti molto anziani sia relativamente comune, interessando circa 1 assistito su 5 di età superiore agli 80 anni e circa 1 su 3 di età superiore ai 90 anni.

In conclusione, il contributo di Health Search mediante i dati della Medicina Generale ha permesso di evidenziare e comprendere la gestione farmacoteraputica di alcune delle patologie a maggior impatto sociale, nonché di analizzare l'approccio dei MMG alla deprescrizione farmacologica nel paziente anziano. Tutto ciò richiede l'utilizzo di fonti dati informative sullo stato di salute degli italiani e che riescano a inquadrare la gestione farmaco-terapeutica delle condizioni per le quali sono afflitti. In tale contesto, come dimostrato dal contributo di SIMG al Rapporto, i sistemi informatici di gestione delle cartelle cliniche, se adeguatamente interrogati, costituiscono una preziosa fonte di informazioni. Infatti, essi possono fornire risposte ai nuovi bisogni assistenziali e professionali e alle richieste degli amministratori chiamati a progettare i nuovi modelli di governance, con l'obiettivo di garantire la migliore assistenza possibile al paziente e, al contempo, garantire la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale.

	N. assistiti	N. assistiti con deprescrizione	% assistiti con deprescrizione
Totale	9.568	1.807	18,89
Genere			
Uomini	3.401	635	18,67
Donne	6.167	1.172	19,00
Fascia d'età			
80-84	6.125	940	15,35
85-89	2.770	659	23,79
≥ 90	673	208	30,91
Area Geografica			
Nord	4.080	873	21,40
Centro	2.149	387	18,01
Sud	3.339	547	16,38

Tabella 5. Deprescrizione di statine nei pazienti di età ≥ 80 anni e utilizzatori di statine in prevenzione primaria per genere, età e area geografica.

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 inappropriato. Le analisi riguardano l'uso degli antibiotici in regime di assistenza convenzionata, con focus sui consumi nella popolazione pediatrica e sulle prescrizioni di fluorochinoloni in sottogruppi specifici di popolazione. Oltre all'analisi sull'uso degli antibiotici in ambito ospedaliero, è stata inclusa anche quella sull'acquisto privato di antibiotici di fascia A e la valutazione degli indicatori di appropriatezza prescrittiva. Nel gruppo di lavoro comprendente oltre ad AIFA, anche l'ISS, l'ARSS dell'Emilia Romagna e SIMG la quale ha sviluppato tramite Health Search/IQVIA HEALTH LPD indicatori atti a determinare su base regionale il profilo di appropriatezza prescrittiva dei Medici di Medicina Generale.

Osservatorio Nazionale sulla Salute delle Regioni Italiane

www.osservasalute.it



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

Collaborazioni e Progetti Internazionali



EMIF - Platform (European Medical Information Framework)

www.emif.eu

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



European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance

www.encepp.eu

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



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

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

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



The PHARMO Insitute

www.pharmo.nl

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



Health Search Dashboard

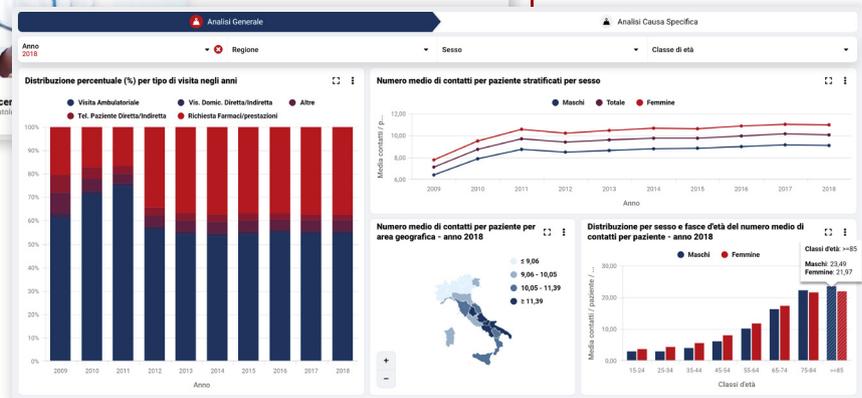
Health Search Dashboard

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

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

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

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



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



www.healthsearch.it/dashboard

SERIE EDITORIALE

Disease Management

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

APP

“Serie Editoriale Disease Management SIMG”

Disponibile su
 App Store

GET IT ON
 Google play

AGGIORNAMENTI SUI PERCORSI DIAGNOSTICI - TERAPEUTICI - ASSISTENZIALI

NOVITÀ

- **Broncopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)**
- Osteoporosi. La corretta gestione in Medicina Generale
- Infezioni cutanee: dalla diagnosi al trattamento
- Dislipidemie lievi e moderate. Gestione clinica e ruolo dei nutraceutici
- Malattie da reflusso gastroesofageo
- Scempenso cardiaco
- Gonfiore addominale
- Ipotiroidismo
- Rischio cardiovascolare e differenze di genere
- Vitamina D - Tutto ciò che avreste voluto sapere e non avete mai osato chiedere
- Osteoporosi e fragilità ossea in Medicina Generale
- Fibrillazione atriale in Medicina Generale
- La gestione delle dipendenze da alcol in Medicina Generale
- I casi clinici ci insegnano l'osteoporosi
- I farmaci miorilassanti nel mal di schiena
- Duloxetina, gabapentin, pregabalin: sappiamo come prescriverli nel dolore?
- Le malattie cardiovascolari: dinamiche assistenziali
- La (nuova) nota 13 AIFA e i suoi effetti professionali, clinici e economici
- Guida pratica alla gestione del rischio cardiovascolare-metabolico
- Le malattie cardiovascolari: dinamiche assistenziali
- La depressione nel pre- e post-parto
- La depressione sottoglia
- Terapia Farmacologica dei disturbi d'ansia
- Che cosa è l'ansia: basi biologiche e correlazioni cliniche
- L'ansia come patologia psichica
- Prevenzione Vaccinale dei tumori del collo dell'utero
- La gestione della Trombosi vena profonda in Medicina Generale
- Che cosa è l'ansia - basi biologiche e correlazioni cliniche
- L'artrite reumatoide in Medicina Generale
- Le spondiloartriti in Medicina Generale
- L'artrosi in Medicina Generale
- Gestione del paziente con congestione nasale
- Gestione del paziente emicranico in Medicina Generale
- Sindrome premestruale, contraccezione, menopausa: i disturbi dell'umore
- Allattamento: aspetti generali e disturbi dell'umore
- L'occhio dell'anziano
- Problematiche psichiche in gravidanza e post-partum
- Il trattamento della depressione
- Guida pratica sulla BPCO
- Depressione
- Il paziente iperteso. Nuovi orientamenti clinico-assistenziali
- Ictus (stroke)
- La malattia emorroidaria



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Edizioni digitali in pdf disponibili su
www.simg.it
www.pacinimedica.it

SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

PACINI
EDITORE
MEDICINA

L'ANGOLO DELLO SPECIALISTA

Ottimizzare la compliance e la persistenza nel trattamento dell'osteoporosi: focus su alendronato effervescente tamponato

Andrea Giusti¹, Giuseppe Girasole², Giulia Botticella², Dario Camellino²,
Giuseppina Tramontano¹, Gerolamo Bianchi²

¹SSD Malattie Metaboliche Ossee e Prevenzione delle Fratture nell'Anziano, Dipartimento delle Specialità Mediche, ASL 3, Genova;

²SC Reumatologia, Dipartimento delle Specialità Mediche, ASL 3, Genova

Riassunto

I bisfosfonati (BPs) orali rappresentano i farmaci di gran lunga più impiegati nel trattamento dell'osteoporosi e nella prevenzione delle fratture da fragilità, in relazione alla loro comprovata efficacia, al profilo di sicurezza e tollerabilità, e al basso costo.

I dati degli studi prospettici osservazionali *real world* hanno ripetutamente riportato una ridotta compliance e persistenza al trattamento con i BPs orali. La diretta conseguenza della scarsa compliance e persistenza ai BPs orali è un aumento dell'incidenza delle fratture da fragilità, un eccesso di morbilità e mortalità e un effetto negativo anche sui costi del Servizio Sanitario Nazionale.

L'alendronato effervescente tamponato ha dimostrato in due studi osservazionali e in uno studio caso controllo di ottimizzare persistenza e compliance nei pazienti trattati, in relazione alla sua migliorata tollerabilità gastro-esofagea e alle più comode modalità di assunzione.

Compliance e persistenza nel trattamento dell'osteoporosi

La compliance (adesione al regime terapeutico, alla posologia e alle modalità di assunzione) e la persistenza (la continuità nell'assunzione per il periodo di tempo prestabilito) alle terapie per il trattamento dell'osteoporosi e per la prevenzione delle fratture rappresentano uno degli aspetti più critici nel management del paziente osteoporotico a rischio di frattura da fragilità. Nonostante infatti sia comprovata l'efficacia anti-fratturativa dei trattamenti disponibili, gli studi osservazionali hanno

dimostrato come il 50% circa dei pazienti osteoporotici sospenda il trattamento entro l'anno dall'inizio della terapia e come l'adesione alle indicazioni prescritte sia spesso insufficiente¹⁻³. Una ridotta compliance e una prematura sospensione del trattamento sono associati non solo alla maggiore incidenza di fratture da fragilità, che rende pertanto il trattamento inutile, ma anche a una maggiore morbilità, mortalità e a un incremento dei costi per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN)¹⁻⁶.

Gli studi prospettici hanno evidenziato come il rischio di incorrere in una frattura osteoporotica nel corso del trattamento con i bisfosfonati (BPs) aumenti progressiva-

mente con il diminuire della compliance, espressa come *medication possession ratio* (MPR)¹. Mediamente una MPR < 80% si associa a un aumento del rischio di frattura (rispetto a una MPR > 80-90%, considerata desiderabile/ottimale) di circa il 18%¹, mentre l'incremento del rischio di frattura può raggiungere percentuali tra il 21 e il 40% (a seconda delle casistiche) quando la MPR risulta < 50%¹. La scarsa compliance può determinare anche un incremento del 37% del rischio di essere ospedalizzati (per qualunque causa) e un raddoppiamento dei costi per il SSN¹.

Tra i farmaci disponibili per il trattamento dell'osteoporosi e la prevenzione delle

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interesse.

How to cite: Giusti A, Girasole G, Botticella G, et al. Ottimizzare la compliance e la persistenza nel trattamento dell'osteoporosi: focus su alendronato effervescente tamponato. Rivista SIMG 2021;28(5):33-37.

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



OPEN ACCESS

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

fratture da fragilità, i BPs orali sono quelli che più frequentemente vengono sospesi prematuramente o assunti con scarsa compliance¹. Sebbene le ragioni della ridotta compliance e persistenza ai BPs orali siano molteplici (ad es. scarsa consapevolezza della malattia e delle sue conseguenze, paura degli effetti collaterali, basso livello di scolarità, elevata comorbilità, polifarmacoterapia, età), le sconvenienti (talvolta ritenute sgradite) modalità di assunzione (la mattina a digiuno 30-60 minuti prima della colazione) e la “relativamente” ridotta tollerabilità gastro-esofagea sono le principali cause della inappropriata adesione e/o della prematura sospensione della terapia farmacologica¹.

Nell'ultimo ventennio sono state proposte, elaborate e sperimentate numerose strategie finalizzate a ottimizzare compliance e persistenza ai trattamenti per l'osteoporosi, e in particolare ai BPs orali^{1,7-9}. Sebbene con risultati discrepanti, i programmi di supporto e/o monitoraggio dei pazienti, il monitoraggio dei marcatori di rimodellamento osseo (rinforzo positivo/dimostrazione di efficacia della terapia) e la distribuzione di materiale educativo hanno dimostrato, in alcuni ma non tutti gli studi, di incidere in minima parte sul miglioramento della compliance e della persistenza¹. Analogamente, l'immissione in commercio delle formulazioni di BPs orali settimanali e mensili ha offerto qualche beneficio, in relazione all'allungamento dell'intervallo fra una somministrazione e la successiva, pur non producendo i risultati attesi in fatto di ottimizzazione della compliance e della persistenza¹. Tra le strategie implementate, quella che forse sembrerebbe aver prodotto i risultati migliori è stata l'implementazione dei *Fracture Liaison Service* (FLS) e l'arruolamento dei pazienti nei programmi di prevenzione della ri-frattura nel contesto degli FLS^{7,8}. Nel complesso pertanto le strategie proposte per ottimizzare compliance e persistenza si sono rivelate o solo moderatamente efficaci (formulazioni settimanali e mensili) o non di immediata implementazione/fruibilità per i costi e il modello organizzativo richiesto, come nel caso del FLS.

In questo contesto, sono state rese disponibili in commercio nuove formulazioni

dei BPs orali alendronato e risedronato, di efficacia comparabile agli *originators*, caratterizzate da una migliorata tollerabilità gastro-intestinale, da una maggiore palatabilità e/o da una più comoda modalità di assunzione¹⁰. Nella pratica clinica quotidiana, l'alendronato effervescente tamponato e l'alendronato soluzione orale sono disponibili da più di quattro anni, mentre il risedronato gastro-resistente si è reso solo recentemente disponibile anche in Italia.

Alendronato effervescente tamponato

Alendronato effervescente tamponato 70 mg (ALD-Eff) è stato specificatamente sviluppato allo scopo di ottimizzare la tollerabilità gastro-esofagea della molecola, in virtù della sua capacità di prevenire la riduzione eccessiva del pH gastrico e il contatto della compressa di alendronato con la mucosa esofagea¹¹. Hodges et al. hanno dimostrato come nei soggetti che avevano assunto ALD-Eff, al raggiungimento del 50% dello svuotamento gastrico, il pH dello stomaco risultava significativamente superiore rispetto ai soggetti che avevano assunto la compressa di alendronato tradizionale¹¹. Nel caso delle compresse di alendronato il pH scendeva sotto la soglia di 3 in pochi minuti, soglia critica, in quanto l'esposizione della mucosa all'alendronato in presenza di un pH < 3 produce irritazione gastro-esofagea.

Questi dati preliminari, estremamente confortanti, hanno stimolato la ricerca clinica finalizzata a valutare l'effettiva maggiore tollerabilità di ALD-Eff (rispetto alle compresse tradizionalmente usate) e in che misura questa potenziale maggiore tollerabilità potesse influenzare la persistenza e l'aderenza al trattamento¹²⁻¹⁴.

Giusti et al. hanno disegnato e condotto uno studio caso-controllo volto a confrontare la persistenza nei pazienti trattati con ALD-Eff (naïve al trattamento) con la persistenza in un gruppo storico di pazienti (naïve al trattamento) trattati con alendronato compresse (formulazione tradizionale)¹². Gli Autori hanno prospetticamente arruolato (tra luglio 2015 e giugno 2016) tutte le donne postmenopausali (PMW) affette da osteoporosi

(definita dalla presenza di un T-score < -2,5 oppure dalla presenza di un T-score compreso tra -2 e -2,5 in presenza di almeno una frattura vertebrale) che avevano avviato terapia con ALD-Eff nel periodo in esame. Attraverso l'utilizzo di un database validato, gli Autori hanno poi identificato un gruppo di PMW affette da osteoporosi (stessi criteri precedentemente descritti) che negli anni 2006-2008 e 2011-2013 avevano ricevuto rispettivamente una prescrizione di alendronato compresse 70 mg o alendronato 70 mg in associazione con colecalciferolo 5600 UI compresse (gruppo controllo). Le PMW del gruppo controllo sono state selezionate in modo casuale e in base all'età (*age-matched*) delle PMW in trattamento con ALD-Eff. Obiettivo dello studio era confrontare la persistenza e le ragioni della sospensione della terapia tra i due gruppi nell'arco dell'anno successivo la prima prescrizione. Complessivamente 144 PMW trattate con ALD-Eff e 216 PMW trattate con alendronato compresse (n. 144) o alendronato in associazione con colecalciferolo 5600 UI compresse (n. 72), aventi caratteristiche basali comparabili, sono state prese in esame nello studio. La popolazione studiata presentava un'età media ± deviazione standard (SD) di 71 ± 8 anni, un valore di T-score ± SD (misurato con metodica DXA) a livello del collo del femore di -2,6 ± 0,5, con il 55% avente un T-score a livello del collo del femore < -2,5. La prevalenza di fratture osteoporotiche maggiori nella popolazione studiata era del 93% (il 78% presentava almeno una frattura vertebrale, e il 4% presentava una pregressa frattura femorale). Infine, una percentuale simile di pazienti nei due gruppi era, al momento dell'arruolamento, in terapia con inibitori di pompa protonica (PPIs, circa il 34%), supplementi di calcio (82%) e colecalciferolo (99%).

La persistenza al trattamento a 6 mesi e a 12 mesi risultava significativamente superiore nelle PMW trattate con ALD-Eff rispetto alle PMW trattate con alendronato compresse (Fig. 1): a 6 mesi ALD-Eff 91% vs alendronato compresse 75% (p < 0,001), a 12 mesi ALD-Eff 81% vs alendronato compresse 69% (p = 0,009). Dopo correzione per le caratteristiche basali, la relazione

tra l'assunzione di ALD-Eff e la persistenza in terapia a 12 mesi risultava significativa [odds ratio (OR) = 2,02; intervallo di confidenza 95% (IC 95%): 1,21-3,41], suggerendo pertanto un effetto indipendente sulla persistenza della nuova formulazione di alendronato (ALD-Eff).

È interessante osservare come risultati analoghi in termini di persistenza con ALD-Eff sono stati recentemente descritti in un altro studio osservazionale¹⁵. Gonnelli et al. hanno infatti riportato una persistenza al trattamento con ALD-Eff a 6 mesi del 78%, che risultava significativamente maggiore rispetto alla persistenza dei soggetti trattati con alendronato compresse o altri BP orali in compresse (69%)¹⁵. Allo scopo di interpretare i risultati di questo studio, è opportuno sottolineare come la popolazione in trattamento con ALD-Eff era piuttosto ridotta (n. 74 pazienti) e come una certa proporzione di soggetti fosse in trattamento con un BP generico (Fig. 1).

La Figura 2 descrive nel dettaglio le ragioni della sospensione del trattamento, nello studio di Giusti et al. precedentemente descritto¹². Come illustrato, fatta eccezione per gli eventi non correlati alla malattia

(osteoporosi) o al trattamento con alendronato, le due condizioni che maggiormente influenzavano la sospensione al trattamento erano gli eventi avversi gastro-esofagei e la scelta del paziente di sospendere il trattamento. Nel confronto tra i due gruppi, inoltre, si evidenziava una differenza statisticamente significativa in favore del ALD-Eff. In particolare, una percentuale significativamente maggiore di pazienti in trattamento con alendronato compresse (11%) aveva sospeso la terapia per la comparsa di eventi avversi gastro-esofagei (nausea, dolore gastrico e reflusso gastro-esofageo), rispetto ai pazienti in terapia con ALD-Eff (4%, $p = 0,027$). Analogamente, la percentuale di pazienti che aveva sospeso il trattamento per propria scelta era significativamente superiore nei soggetti in terapia con le compresse (13%) rispetto a quelli a cui era stato prescritto ALD-Eff (6%, $p = 0,016$). È opportuno sottolineare come l'incidenza di eventi avversi gastro-esofagei definiti severi era risultata estremamente ridotta e simile tra i due gruppi, e come nella maggioranza dei casi la sospensione del trattamento con alendronato compresse o ALD-Eff avesse prodotto una risoluzione spontanea dei sin-

tomi (in 5 su 6 pazienti nel gruppo ALD-Eff, in 15 su 23 pazienti nel gruppo alendronato compresse). Infine, a fronte di una percentuale simile di pazienti che al momento dell'arruolamento era in terapia con PPIs, una proporzione superiore dei pazienti in terapia con alendronato compresse (35%) aveva avviato o incrementato la dose dei PPIs nel corso dello studio, rispetto ai soggetti nel gruppo ALD-Eff (17%).

Risultati simili sono stati riportati anche nello studio precedentemente descritto, pubblicato da Gonnelli et al.¹⁵. Per esempio, la percentuale di pazienti che aveva sospeso il trattamento per l'insorgenza di effetti collaterali era stata del 13% complessivamente (ovvero sulla popolazione totale in esame). Mentre la proporzione di soggetti che aveva sospeso la terapia per la paura di eventi avversi era stata del 7%.

Un altro studio recentemente pubblicato (multicentrico, prospettico osservazionale, condotto in Italia e Spagna), ha valutato in una popolazione di 1028 PMW (naïve al trattamento) in terapia con ALD-Eff per dodici mesi, l'incidenza di eventi avversi, di errori nell'assunzione della terapia, oltre che persistenza e compliance¹³. Lo studio non aveva previsto un gruppo di controllo¹³. L'età media della popolazione \pm SD era di 67 ± 9 anni, un terzo circa delle PMW aveva presentato almeno una frattura in passato (più frequentemente vertebrale), il 31% riferiva una storia di disturbi/sintomi gastro-intestinali (prevalentemente gastro-esofagei) e circa il 13% assumeva PPIs. Nel corso del periodo di follow-up l'incidenza cumulativa di eventi avversi gastro-esofagei (dispepsia, reflusso gastro-esofageo, nausea e dolore addominale, e con minore frequenza ulcera duodenale e gastrite) era risultata di circa il 13%, ma se si consideravano gli eventi avversi gastro-esofagei attribuiti direttamente all'assunzione di ALD-Eff, la percentuale si riduceva al 10% circa. Nella maggioranza dei casi gli eventi avversi gastro-esofagei erano stati definiti di grado lieve o moderato, mentre meno dell'1% dei casi era stato considerato severo (0,2%). L'analisi multivariata volta a identificare i fattori predittivi indipendenti associati al rischio di eventi avversi gastro-esofagei in corso di terapia con ALD-Eff ha identificato

FIGURA 1.

Persistenza a 6 e 12 mesi in donne postmenopausali affette da osteoporosi trattate con alendronato effervescente tamponato (ALD-Eff) o alendronato compresse (ALD-Comp) (da Giusti et al., 2021, mod.)¹².

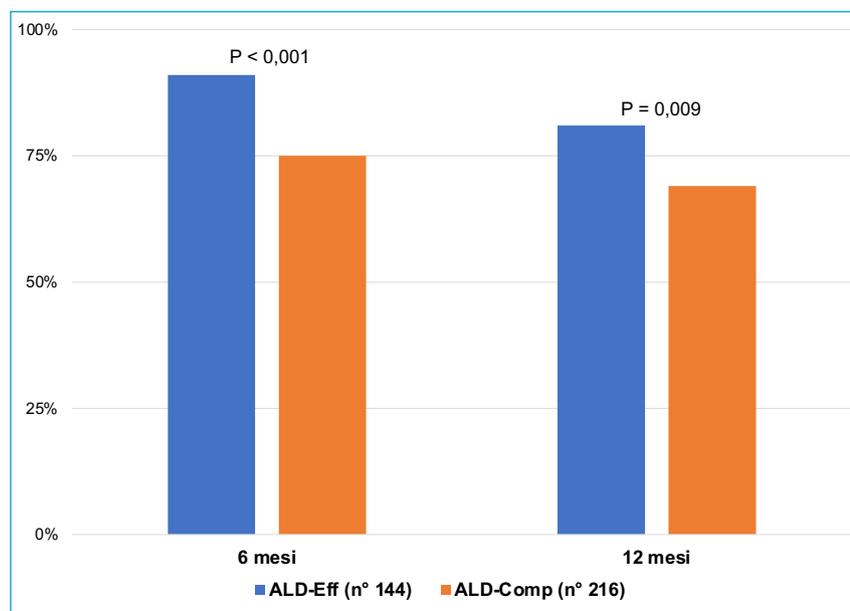
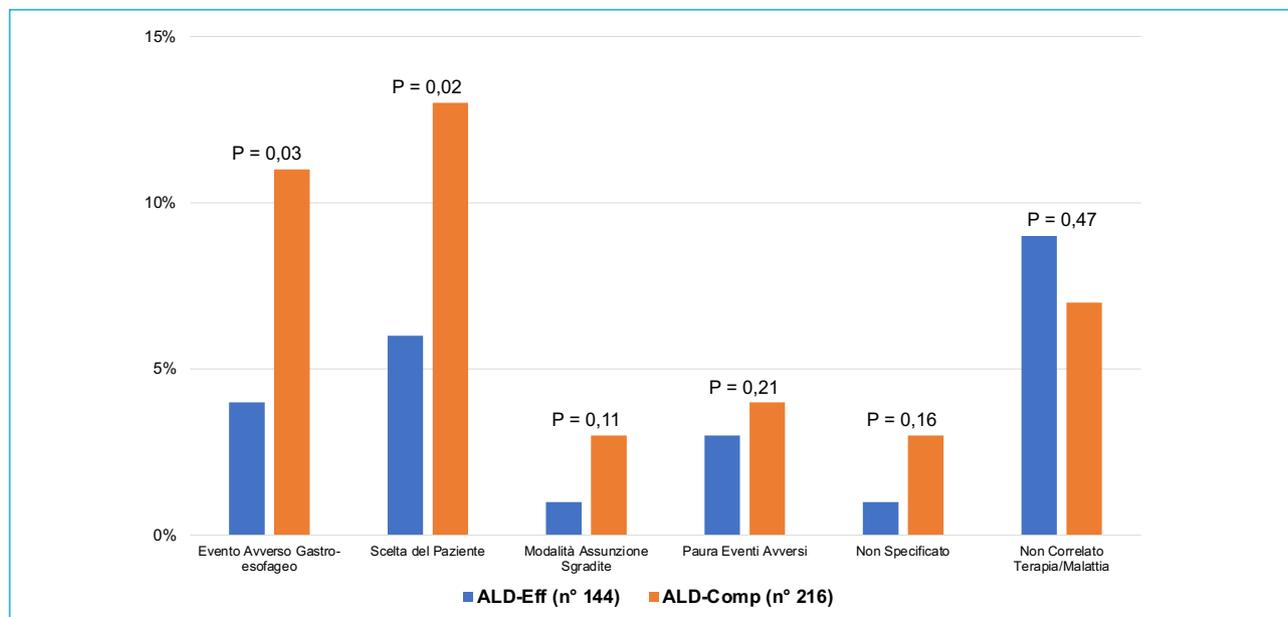


FIGURA 2.

Ragioni (evento avverso gastro-esofageo, scelta del paziente, modalità di assunzione sgradite, paura di eventi avversi, ragioni non correlate alla terapia/malattia e ragioni non specificate) che hanno determinato la sospensione della terapia in donne post-menopausali affette da osteoporosi trattate con alendronato effervescente tamponato (ALD-Eff) o alendronato compresse (ALD-Comp) (da Giusti et al., 2021, mod.)².



i seguenti fattori di rischio: paese di origine Italia (OR = 4,5; IC 95%: 2,8-7,2), anamnesi positiva per dispepsia (OR = 3,1; IC 95%: 1,6-5,9), anamnesi positiva per gastrite (OR = 2,9; IC 95%: 1,7-5,2) e assunzione concomitante di altre terapie farmacologiche (OR = 1,8; IC 95%: 1,1-3,1).

Complessivamente il 30% dei pazienti aveva riportato almeno un errore nell'assunzione della terapia con ALD-Eff, per un totale di 887 errori. Nella maggioranza dei casi gli errori descritti non erano specificatamente attribuibili alla metodologia di assunzione del ALD-Eff, ma erano più in generale errori classicamente riscontrati nell'assunzione del BP orale (assunzione di cibo o bevande prima di 30 minuti, mancata assunzione di acqua dopo l'ingestione del ALD-Eff, dosaggio/frequenza di assunzione errata e mancata posizione eretta dopo l'ingestione di ALD-Eff). Infatti, solo in 7 casi, l'errore era attribuibile a un'inappropriata assunzione di ALD-Eff correlata alla sua formulazione effervescente: in 6 casi non era stata disciolta completamente la compressa effervescente e in un caso era stata assunta senza acqua.

Nel periodo di follow-up in esame (circa

13 mesi) solo il 20% delle PMW aveva sospeso permanentemente il trattamento, e la compliance (misurata con il questionario di Morisky-Green) era risultata di circa $92,8 \pm 8,6$. È infine interessante sottolineare come la percentuale di pazienti che sospendeva il trattamento dimostrava un trend in decremento nel corso del follow-up, mentre la compliance risultava stabile durante tutto il follow-up. Anche nel caso della compliance un'analisi multivariata ha identificato i fattori di rischio indipendenti predittivi: migliore compliance con paese di origine Italia (OR = 1,66; IC 95%: 1,2-2,4) e minore compliance nei pazienti con anamnesi positiva di disturbi/sintomi gastro-intestinali (OR = 0,67; IC 0,5-1,0).

Discussione e conclusioni

Complessivamente i risultati dei tre studi descritti supportano l'utilizzo di alendronato effervescente tamponato nel trattamento dell'osteoporosi e nella prevenzione delle fratture da fragilità, esaltandone la tollerabilità, verosimilmente superiore rispetto alla formulazione tradizionale in compresse, e suggerendo un'ottimizzazione degli outco-

me potenzialmente derivante dalla migliorata compliance e persistenza rispetto alla terapia tradizionale¹²⁻¹⁵.

Uno dei punti di forza più rilevanti dei dati descritti è rappresentato dalla natura *real world* degli studi che hanno analizzato i parametri considerati su popolazioni non selezionate arruolate nella pratica clinica quotidiana. Si trattava infatti di pazienti affetti perlopiù da osteoporosi postmenopausale, che in alta percentuale avevano già presentato almeno una frattura da fragilità (pregressa), e con vario grado di comorbilità e polifarmacoterapia, tutte caratteristiche cliniche proprie delle donne che usualmente vengono valutate e trattate nella realtà italiana. Questo aspetto è particolarmente rilevante, in quanto rende i risultati estrapolabili e interpretabili nel contesto del SSN Italiano.

L'altro aspetto decisamente rilevante è rappresentato dal fatto che considerando i tre studi, i risultati appaiono molto omogenei, dando quindi solidità agli stessi risultati sul piano delle evidenze scientifiche (EBM). In particolare, la percentuale di pazienti persistenti (circa 80%) al trattamento con ALD-Eff appare sovrapponibile in almeno due dei

tre studi e decisamente rilevante in termini di impatto clinico atteso sulla riduzione del rischio di frattura^{12,13}. Questo secondo dato è particolarmente importante, considerando che dal punto di vista metodologico, invece, la natura osservazionale e non randomizzata e controllata degli studi rappresenta un limite importante nell'interpretazione dei risultati. Ciò nonostante, come già enfatizzato, il fatto che i dati dello studio caso-controllo di Giusti et al.¹², caratterizzato da un disegno più appropriato in termini di EBM, siano stati confermati sia in termini di persistenza sia in termini di tollerabilità dagli altri due, meno elaborati, corrobora i risultati del primo^{13,15}.

Due considerazioni, derivanti da altri due reports, uno pubblicato solo in forma di abstract presentato al Congresso Internazionale WCO-IOF-ESCEO nel 2018¹⁶ e l'altro rappresentato da un'analisi di costo-efficacia pubblicata recentemente¹⁴, meritano di essere puntualizzate.

Il primo report riporta i risultati di una sotto-analisi dello studio di Giusti et al.^{12,16} volta a comparare l'incremento medio % della densità minerale ossea femorale e la riduzione della fosfatasi alcalina ossea nei pazienti trattati con ALD-Eff e in quelli trattati con alendronato compresse tradizionali, dimostrando la comparabile efficacia delle due formulazioni su outcome surrogati quali la densità minerale ossea e i marcatori di rimodellamento osseo¹⁶. Questo dato è di grande rilievo, sebbene non ci sia motivo di mettere in discussione l'efficacia della formulazione di alendronato effervescente tamponato, anche in relazione alle sue proprietà farmacologiche.

Hiligsmann et al. hanno invece condotto una simulazione (Markov) per comparare la costo-efficacia di ALD-Eff con alendronato compresse generico, denosumab, acido zoledronico o no terapia, in PMW affette da osteoporosi¹⁴. L'analisi, molto elaborata, suggerisce come ALD-Eff rappresenti, negli scenari analizzati, una strategia terapeutica ottimale caratterizzata da una costo-efficacia superiore rispetto ad altri trattamenti in PMW Italiane di età ≥ 60 anni.

In conclusione, alendronato effervescente tamponato deve essere considerato una valida alternativa nel trattamento dell'osteoporosi e nella prevenzione delle fratture da fragilità, dotata di efficacia comparabile agli altri trattamenti disponibili, caratterizzato da un profilo di tollerabilità superiore rispetto ai BPs orali tradizionali.

Bibliografia

- 1 Seeman E, Compston J, Adachi J, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int* 2007;18:711-9.
- 2 Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453-60.
- 3 Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med* 2005;165:2414-9.
- 4 Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, et al. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004;15:1003-8.
- 5 McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, et al. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004;48:271-87.
- 6 Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence

to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013-22.

- 7 Naranjo A, Molina A, Quevedo A, et al. Fracture liaison service model: treatment persistence 5 years later. *Arch Osteoporos* 2021;16:60.
- 8 Giusti A, Barone A, Razzano M, et al. Persistence with calcium and vitamin D in elderly patients after hip fracture. *J Bone Miner Metab* 2009;27:95-100.
- 9 Pioli G, Bendini C, Pignedoli P, et al. Orthogeriatric co-management - managing frailty as well as fragility. *Injury* 2018;49:1398-1402.
- 10 Giusti A, Papapoulos SE. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. In: Bilezikian JP, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. IX edition. Hoboken, NJ: Wiley- Blackwell 2019.
- 11 Hodges LA, Connolly SM, Winter J, et al. Modulation of gastric pH by a buffered soluble effervescent formulation: A possible means of improving gastric tolerability of alendronate. *Int J Pharm* 2012;432:57-62.
- 12 Giusti A, Bianchi G, Barone A, et al. A novel effervescent formulation of oral weekly alendronate (70 mg) improves persistence compared to alendronate tablets in postmenopausal women with osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2021;33:2529-2537.
- 13 Minisola S, Vargas AP, Letizia Mauro G, et al. A Prospective Open-Label Observational Study of a Buffered Soluble 70 mg Alendronate Effervescent Tablet on Upper Gastrointestinal Safety and Medication Errors: The GastroPASS Study. *JBMR Plus* 2021;5:e10510.
- 14 Hiligsmann M, Maggi S, Veronese N, et al. Cost-effectiveness of buffered soluble alendronate 70 mg effervescent tablet for the treatment of postmenopausal women with osteoporosis in Italy. *Osteoporos Int* 2021;32:595-606.
- 15 Gonnelli S, Caffarelli C, Letizia Mauro G, et al. Retrospective evaluation of persistence in osteoporosis therapy with oral bisphosphonates in Italy: the TOBI study. *Aging Clin Exp Res* 2019;31:1541-1547.
- 16 Giusti A, Bianchi G, Barone A, et al. Effect of buffered solution of alendronate 70 mg on BMD and bone ALP: prospective observational study. *Osteoporos Int* 2018;29(Suppl 1):420.

Messaggi chiave

1. La compliance e la persistenza ai bisfosfonati orali è in genere poco soddisfacente.
2. Una ridotta compliance e persistenza ai bisfosfonati orali ne vanifica, almeno in parte, la loro efficacia, comprovata nei trial randomizzati e controllati.
3. Alendronato effervescente tamponato è stato sviluppato allo scopo di migliorare la tollerabilità gastro-esofagea del alendronato compresse tradizionale.
4. In uno studio caso-controllo, alendronato effervescente tamponato ha dimostrato una tollerabilità superiore alle compresse tradizionali, con conseguente ottimizzazione della persistenza alla terapia.

La gestione della costipazione indotta dagli oppioidi: il paradigma della qualità delle cure

Franco Marinangeli¹, Marco Cascella², Alessandro Vittori³, Emiliano Petrucci⁴

¹ Università degli Studi dell'Aquila, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente; ² Division of Anesthesia and Pain Medicine, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli; ³ Dipartimento DEA, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁴ UOC Anestesia, Rianimazione, Terapia del Dolore e Cure Palliative, Ospedale San Salvatore, ASL 1 Abruzzo

Gli oppioidi rappresentano indiscutibilmente uno dei punti cardine della medicina del dolore. Si può o meno concordare, ma se è vero come è vero che oggi più che mai è necessario praticare una medicina basata sull'evidenza, è altrettanto vero che non si può non considerare il ruolo di primo piano degli oppioidi nella strategia terapeutica.

In Italia, la formazione e la ricerca sul dolore, specialmente dopo la promulgazione della legge 38/2010, sono state molto valorizzate e questo ha permesso di costruire percorsi assistenziali garantiti dal punto di vista dell'appropriatezza prescrittiva.

È assai difficile imbattersi in pazienti trattati impropriamente con oppioidi. Più spesso ci si imbatte in pazienti che potrebbero giovare e invece continuano a subire gli effetti disabilitanti del dolore.

Un deterrente alla prescrizione degli oppioidi è legato alla necessità di monitorizzare i pazienti, non tanto per la potenziale entità di effetti collaterali, poiché oggi sappiamo che non vi è pericolo di effetti collaterali severi, quanto per il fatto che alcuni di essi possono essere causa di scarsa aderenza e, quindi, di interruzione "consapevole" della terapia. In sostanza, alcuni pazienti preferiscono sopportare il dolore laddove gli effetti collaterali degli oppioidi siano insostenibili.

La sonnolenza, la nausea, il vomito, la confusione mentale, le allucinazioni e la stipsi rappresentano gli eventi più frequenti, ma mentre per tutti vi è tolleranza, la stipsi, purtroppo, se insorta o peggiorata al momento dell'inizio del trattamento terapeutico certamente non andrà a diminuire nel proseguo. A ciò si aggiunge il fatto che molti pazienti, soprattutto gli anziani, presentano frequentemente il problema della stipsi, che con l'uso degli oppioidi non può che peggiorare. Le strategie, in passato, erano quelle della ricerca di un oppioide meglio tollerato (è noto, infatti, che gli oppioidi non sono tutti uguali, ma che presentano differenze soggettive in termini di efficacia e tollerabilità). Un aspetto importante, per evitare di minare l'alleanza terapeutica, è quello di un monitoraggio stretto del paziente specialmente nei primi giorni di trattamento, così come quello di dare adeguate informazioni prima dell'inizio della terapia con oppioidi su come affrontare gli eventuali effetti collaterali.

La pandemia COVID ha stimolato la ricerca di soluzioni alternative alla classica visita ambulatoriale per favorire una stretta valutazione delle condizioni del paziente, importante non solo per verificare l'insorgenza di effetti collaterali alla terapia, ma anche per titolare adeguatamente gli oppioidi ed

evidenziare aspetti qualitativi del dolore fondamentali per impostare una corretta strategia terapeutica (ad es. la presenza di *breakthrough cancer pain*). La telemedicina e il telemonitoraggio, sperimentate anche in Italia, sono metodiche strategiche per la valutazione del dolore e delle condizioni globali del paziente. Certamente favoriranno in futuro trattamenti terapeutici più "sartoriali" e, in generale, maggiore soddisfazione da parte degli utenti¹.

Se è vero, come è vero, che gli indicatori di soddisfazione dei pazienti sono poco standardizzabili in quanto molto soggettivi, vi sono condizioni cliniche che oggettivamente inficiano la qualità di vita. Tra esse la stipsi è l'effetto indesiderato percepito in maniera più negativa da parte dei pazienti, e purtroppo è da considerarsi non un effetto collaterale ma un effetto diretto degli oppioidi per un'azione "recettoriale", quindi fisiologica, e pertanto altamente prevedibile. L'azione degli oppioidi sui recettori μ dell'apparato gastrointestinale si esplica sia in termini di rallentamento della motilità che di riduzione delle secrezioni (Fig. 1). La qualità di vita ne è inficiata irrimediabilmente (Fig. 2) sia in pazienti oncologici che non oncologici².

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interesse.

How to cite: Marinangeli F, Cascella M, Vittori A, et al. La gestione della costipazione indotta dagli oppioidi: il paradigma della qualità delle cure. Rivista SIMG 2021;28(5):38-42.

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



OPEN ACCESS

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

FIGURA 1.

Effetti recettoriali degli oppioidi sul sistema gastrointestinale.

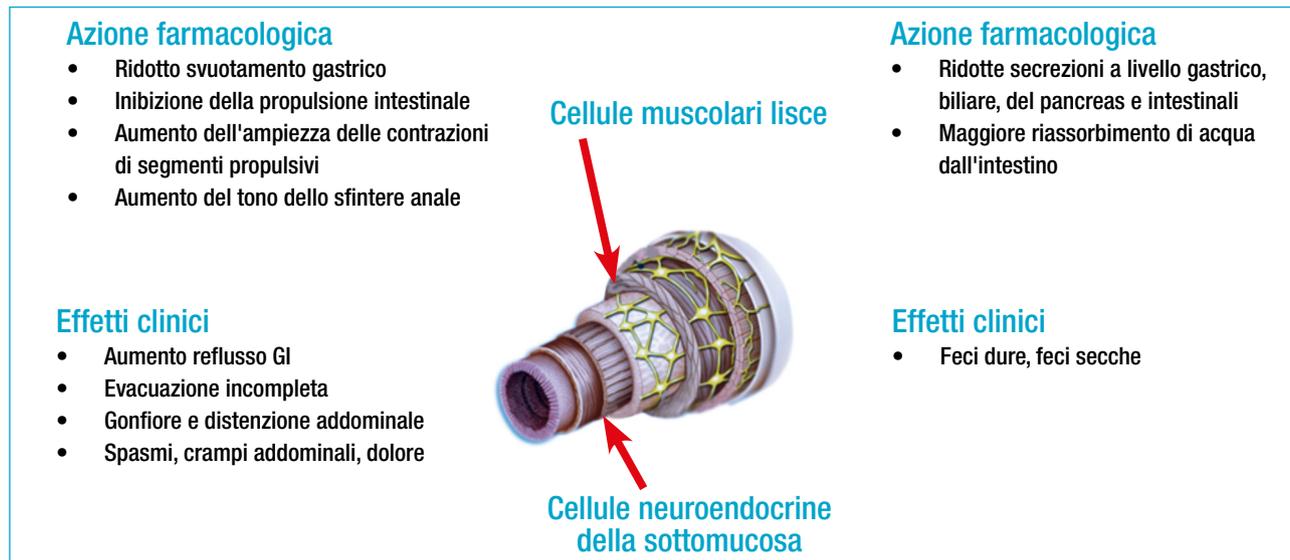
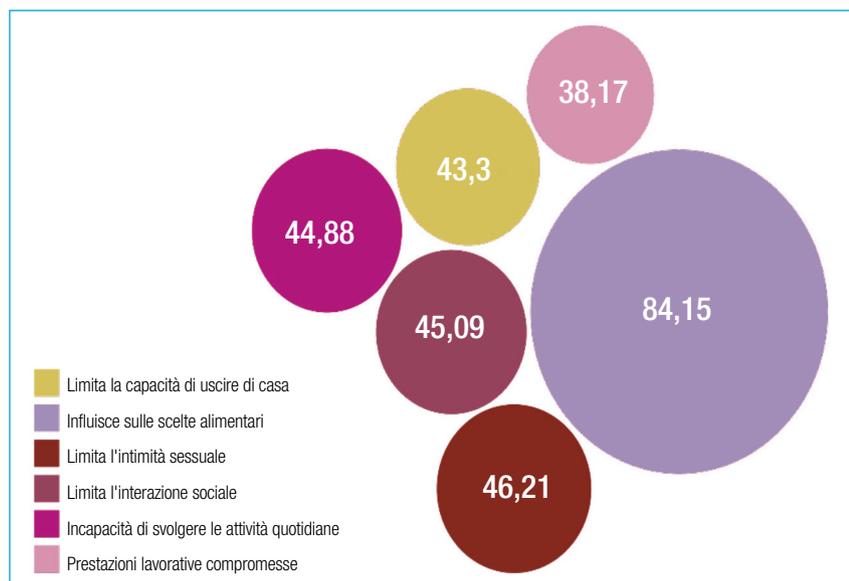


FIGURA 2.

Sondaggio online su pazienti con dolore cronico trattati con oppioidi: "Come l'OIC influenza la qualità della vita?"².



Indagine conoscitiva sull'impatto della costipazione indotta dagli oppioidi su una popolazione selezionata

Al fine di comprendere l'impatto della stipsi indotta dagli oppioidi sulla vita dei pazienti, è stata condotta un'indagine su un campio-

ne di 597 pazienti affetti da dolore cronico, dei quali 150 oncologici e i restanti non oncologici. Sono stati valutati pazienti che assumevano morfina, fentanyl, buprenorfina, ossicodone, idromorfone, metadone, tapentadolo, tramadolo e codeina, cioè tutti gli oppioidi attualmente utilizzati per il trattamento del dolore cronico e disponibili

anche in Italia. Sono stati considerati, quindi, sia gli oppioidi forti che i deboli, partendo dal presupposto che se da una parte vi è differenza in termini di efficacia tra essi, non così per gli effetti collaterali, che sono equiparabili per entità e tipologia. Dato questo già dimostrato in letteratura.

Ai pazienti non è stato chiesto quale oppioide assumessero, poiché non era questo l'obiettivo dello studio, ma quello di valutare in generale l'impatto dell'oppioide sulla funzione dell'apparato digerente.

L'indagine è stata effettuata online da un organismo indipendente inglese, che invitava i pazienti a rispondere ad alcuni quesiti. Il sistema informatico è stato strutturato per rispondere alla normativa sulla privacy, ma nello stesso tempo era caratterizzato da un alto profilo di affidabilità. Gli utenti venivano continuamente controllati e, laddove ritenuti inaffidabili sulla base di risposte anomale, per incompletezza delle stesse o per tempestività di risposta anomala, erano eliminati dallo studio. La selezione per l'inclusione nell'indagine è stata fatta sulla base di un breve questionario introduttivo comprendente dati demografici, presenza di dolore, farmaci oppioidi assunti. Sono stati considerati eleggibili i pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica, osteoartrite, dolore articolare, mal di schiena o dolore da

FIGURA 3.
Bristol Stool Scale.



cancro in trattamento con oppioidi deboli o forti. I criteri per definire la presenza di costipazione indotta dagli oppioidi (OIC) erano i seguenti: stipsi al momento di iniziare, modificare o incrementare la terapia a base di oppioidi e, in alternativa, o meno di due evacuazioni o tipologia di feci 1 o 2 della *Bristol Stool Scale* (Fig. 3) nel corso della settimana precedente. Lo studio è stato condotto nel rispetto della normativa della privacy e non è stato sottoposto al comitato etico in quanto non rientra tra le tipologie di indagini che richiedano autorizzazione, mentre è stata richiesta ai pazienti la sottoscrizione di un consenso informato per la garanzia di comprensione dell'indagine e per autorizzare la pubblicazione dei dati. Il questionario proposto andava a valutare 5 aspetti principali: qualità di vita e impatto del dolore con l'uso di un questionario (PROMIS) che valuta lo stato di salute fisico, mentale e sociale³, presenza della costipazione indotta dagli oppioidi (questionario PAC-SYM) e impatto dello stesso sulla qualità di vita (PAC-QOL)⁴, fattori di rischio per la costipazione indotta dagli oppioidi, gestione degli oppioidi (e quindi aderenza alla terapia) in riferimento alla costipazione

indotta dagli stessi, soddisfazione rispetto alla cura proposta per la soluzione della costipazione indotta dagli oppioidi.

Risultati dello studio

Cinquecentonovantasette (n = 597) pazienti hanno completato il questionario online, 150 (25,1%) affetti da dolore da cancro e 447 (78,9%) da dolore non da cancro. Duecentouno pazienti (33,7%) non hanno riferito costipazione indotta dagli oppioidi, mentre 396 di essi (66,3%) hanno lamentato tale problema. Il 78% dei pazienti aveva meno di 60 anni, in trattamento con oppioidi da meno di un anno nel 39% e maggiore di 3 anni nel 26% dei casi.

Qualità di vita e impatto del dolore

I pazienti affetti da dolore da cancro hanno riportato punteggi globali relativi allo stato fisico e mentale inferiori rispetto ai pazienti non oncologici. La presenza di costipazione non è risultata avere un impatto sullo stato fisico, ma lo aveva su quello mentale. Il dolore interferiva sulla qualità di vita in

maniera maggiore quando era contestualmente presente stipsi. L'impatto della stipsi sulla qualità di vita è risultato maggiore nei pazienti affetti da cancro rispetto a quelli non oncologici. In particolare, la presenza contemporanea (associazione) di stipsi grave o molto grave e dolore è risultata maggiormente presente nei pazienti oncologici rispetto ai non oncologici (25% vs 19%), laddove i sintomi legati ai problemi intestinali erano prevalenti nei pazienti non oncologici (16% vs 6%).

Fattori di rischio per la costipazione indotta dagli oppioidi

L'età più giovanile e un minor periodo di trattamento con oppioidi risultavano caratterizzati da un impatto maggiore della costipazione sulla qualità di vita e i sintomi specifici di costipazione indotta da oppioidi (evacuazioni dolorose, dolore addominale, evacuazioni incomplete, gonfiore addominale, difficoltà all'evacuazione) sono risultati correlati, allo stesso modo, con una qualità di vita più scadente. In riferimento a tali parametri non si sono rilevate differenze tra pazienti oncologici e non oncologici.

Oppioidi e gestione della costipazione

I lassativi risultavano molto più utilizzati dai pazienti oncologici rispetto ai non oncologici (65% vs 34%). I pazienti non oncologici hanno riferito che i metodi più comuni per gestire la stipsi erano rappresentati dalla maggiore assunzione di liquidi e dal cambio di dieta. Tra i pazienti non oncologici, il 41% si dichiarava soddisfatto della gestione della stipsi. Il 22% era insoddisfatto e il 37% non era né soddisfatto né insoddisfatto. I pazienti affetti da cancro che si dichiaravano insoddisfatti per la gestione della stipsi sono stati invece il 34%. La differenza è risultata quindi sostanziale. La costipazione è risultata molto impattante sull'aderenza alla terapia con oppioidi. Nel 67% dei pazienti oncologici e nel 45% dei pazienti affetti da dolore non oncologico c'è stato un condizionamento della terapia con oppioidi più o meno importante (dal saltare

occasionalmente una dose di oppioidi alla completa modifica della terapia).

Il 61% dei pazienti oncologici ha affermato che la gestione del dolore risultava meno efficace da quando si era manifestata la stipsi. Lo stesso problema è stato riportato nel 28% dei pazienti affetti da dolore cronico non oncologico.

Più della metà di questi ultimi hanno dichiarato di aver interrotto la terapia con oppioidi a causa della stipsi rispetto al solo 6% dei pazienti oncologici. In questi ultimi si evidenziavano, comunque, una serie di strategie finalizzate a ridurre la stipsi, che andavano nella maggior parte dei casi dal salto di una o più dosi di oppioide (30%) a una breve interruzione della terapia (30%), alla riduzione del dosaggio e della frequenza di assunzione dei farmaci (27%).

La stipsi è stata oggetto di discussione con il medico nel 48% dei pazienti non oncologici e nel 73% degli oncologici. Ne è seguita una prescrizione di farmaci per porre rimedio al problema nel 30% dei pazienti non oncologici e nel 41% di quelli oncologici.

Soddisfazione per il percorso di cura

Il 37% dei pazienti con dolore da cancro e il 24% di quelli non da cancro hanno espresso vari gradi di insoddisfazione per la gestione della costipazione indotta dagli oppioidi. Globalmente, i pazienti più soddisfatti erano quelli che avevano potuto parlare del loro problema con il proprio medico curante (45% di soddisfatti tra di loro vs il 17% di soddisfatti tra coloro che non avevano avuto alcun contatto con il curante). Pazienti che non erano stati avvertiti in occasione della prima prescrizione di oppioidi della possibilità di costipazione sono andati maggiormente incontro a modifiche della terapia (71% rispetto al 59% di coloro che, invece, erano stati avvertiti del possibile effetto collaterale). Il 50% di coloro che erano stati avvertiti del possibile effetto collaterale si dichiaravano soddisfatti del loro medico curante, solo il 25% di coloro che non erano stati avvertiti si dichiaravano soddisfatti del curante. Al momento della seconda prescrizione la situazione non risultava sostanzialmente diversa. Il 72% dei pazienti non avvertiti e il 56% di coloro che

erano stati avvertiti andavano a modificare il regime terapeutico con oppioidi.

Considerazioni derivanti dall'indagine conoscitiva

La costipazione indotta dagli oppioidi ha un impatto indiscutibile sulla qualità di vita dei pazienti. Si tratta di un impatto negativo dal punto di vista psicologico ancora prima che fisico. Esso si è rivelato particolarmente gravoso nei pazienti oncologici e non vi sono state differenze tra oppioidi forti o deboli, dimostrando ciò che l'assunzione di oppioidi deboli non comporta meno effetti collaterali. Questo rappresenta una conferma rispetto a studi precedenti e deve far riflettere anche in termini di strategia terapeutica per la gestione del dolore e sulla scelta degli analgesici da utilizzare⁵.

La mancanza di differenze in termini di effetti collaterali tra oppioidi forti e deboli (la costipazione ne è l'esempio) e l'idea, oggi prevalente rispetto al passato, di proporre terapie "sartoriali" basate sulla fisiopatologia del dolore piuttosto che sull'entità dello stesso, deve far riflettere sull'opportunità di rivalutare l'attualità della scala a 3 gradini proposta nel 1986 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)⁶.

Andresen et al. hanno dimostrato che anche per quanto attiene l'impatto psicologico della costipazione indotta dagli oppioidi non vi è differenza tra pazienti trattati con oppioidi forti e deboli⁷.

La presente indagine ha "misurato" anche il grado di insoddisfazione con l'uso di lassativi o cambio di dieta ai fini della costipazione. Sebbene si tratti di misure educative e terapeutiche utili, si dimostrano spesso da sole inefficaci.

Un aspetto trattato nell'indagine, che si ritiene di grande importanza e attualità, è quello della comunicazione medico curante-paziente. A tal proposito è stata espressa dai pazienti una certa insoddisfazione. La stessa aderenza alla terapia ha risentito del mancato avvertimento alla prima visita e alle visite successive della possibilità di stipsi con l'uso degli oppioidi. Quasi il doppio dei pazienti oncologici usava lassativi rispetto ai non oncologici e circa la metà di essi ha dichiarato di aver modificato lo schema terapeutico

degli oppioidi a causa della costipazione. Il maggior impatto della costipazione sul paziente oncologico è legato a vari aspetti, non ultimo l'uso più frequente di altri farmaci che interferiscono anch'essi sulla funzione dell'apparato gastrointestinale e le condizioni generali normalmente più scadenti (disidratazione, malnutrizione ecc.).

Probabilmente i risultati delle differenze di percezione del problema da parte della popolazione di pazienti oncologici (più sensibile da un punto di vista psicologico) e non oncologici e l'insoddisfazione dei pazienti per la scarsa disponibilità del medico ad approfondire l'anamnesi deve farci anche riflettere sulla necessità di coinvolgere nelle valutazioni altre figure professionali, come lo psicologo, il terapeuta della riabilitazione e lo stesso caregiver. In sostanza, è necessario attivare più canali di monitoraggio e utilizzare strumenti standard di screening per poi attuare terapie più mirate.

Pazienti affetti da costipazione indotta da oppioidi presentano comprensibilmente con maggiore frequenza dolori addominali moderati-severi, scarsa soddisfazione con i lassativi e qualità di vita scadente⁸. Problematiche come il gonfiore addominale hanno di per sé un impatto diretto sulla qualità di vita⁹.

I lassativi non sono una misura sufficiente a migliorare la qualità di vita. Un'indagine su 19.000 pazienti ha evidenziato un aspetto assai interessante, cioè il fatto che non vi è differenza in termini di qualità di vita tra pazienti in trattamento con oppioidi forti e deboli, e che 1/5 dei pazienti è insoddisfatto del trattamento della costipazione indotta dagli oppioidi⁷. Il dato è in linea con quanto riportato sopra a proposito dell'impatto di oppioidi forti e deboli sugli effetti collaterali, praticamente sovrapponibili.

La presente indagine ha dimostrato che non vi sono, inoltre, differenze tra oppioidi forti e deboli in termini di qualità di vita nei pazienti affetti da dolore da cancro e non da cancro. Aspetto molto importante, circa la metà dei pazienti non ha avuto la possibilità di un confronto con il medico curante riguardo la costipazione. Ciò che poi evidentemente ha condizionato in maniera importante l'aderenza alla terapia, come dimostrato anche da altri studi¹⁰. Il problema di un'insuffi-

ciente valutazione da parte del curante e di un'insufficiente interazione medico-paziente in riferimento al problema della stipsi è probabilmente legato al fatto che i medici non hanno una reale percezione dell'impatto della stipsi sulla qualità di vita dei pazienti e della terapia con oppioidi sulla stipsi¹¹ e sono molto più presi dalla gestione del dolore che della stipsi da essi indotti¹². Il problema del tempo a disposizione per la visita impatta indiscutibilmente sui necessari approfondimenti per la definizione di una adeguata terapia.

In pratica, i pazienti hanno evidenziato, nella presente indagine, una scarsa capacità di comunicazione medico-paziente, tema su cui è necessario lavorare. Ma, come dice una bellissima espressione della legge 219 del 2017 sulle disposizioni anticipate di trattamento, "il tempo di comunicazione è tempo di cura", e su questo sia gli amministratori che i medici dovrebbero riflettere. Il tempo del medico da dedicare al paziente non può e non deve essere standardizzato, specialmente per alcune tipologie di malati. Il problema della costipazione indotta dagli oppioidi, peraltro, rispecchia altre situazioni che sono poco attenzionate dai clinici, come può essere ad esempio il *breakthrough cancer pain*. La mancanza di attenta valutazione porta al sottotrattamento e il sottotrattamento porta al fallimento terapeutico.

Nel caso della costipazione, un consenso di esperti ha proposto uno schema terapeutico a gradini¹³. Una volta accertata la diagnosi di stipsi indotta dagli oppioidi, legata indifferentemente all'inizio di terapia con oppioidi, all'incremento della stessa o

al cambio di oppioidi, i lassativi dovrebbero rappresentare la prima linea di trattamento, laddove i PAMORA (*Peripheral Acting μ -Opioid Receptor Antagonists* – cioè gli unici farmaci specifici per la gestione di questa problematica, che agiscono bloccando i recettori degli oppioidi a livello del sistema gastrointestinale) o l'uso di antagonisti oppioidi alternativi dovrebbero essere prescritti come seconda linea. Lo stesso gruppo di esperti ha sottolineato che la carenza di attenzione riguardo la costipazione indotta di oppioidi rappresenta la principale barriera all'adeguata gestione del dolore, a conferma di quanto sopra esposto. La valutazione del gruppo è stata fatta su un campione consistente in solo il 25% di pazienti oncologici, ma questo non condiziona le risultanze di una discussione assolutamente condivisibile. Il problema prioritario da affrontare nell'ambito della gestione del dolore è la valutazione attenta del paziente alla prima visita e alle visite successive. Visite approfondite e frequenza delle stesse sono alla base dell'efficacia e dell'aderenza alla terapia del dolore prescritta. In questo senso, e in generale per assicurare la continuità terapeutica, la tele-visita e il telemonitoraggio in futuro potranno essere di estremo aiuto¹.

Una corretta gestione della costipazione indotta dagli oppioidi, così come degli altri problemi potenzialmente legati alla terapia con oppioidi, è fondamentale laddove si voglia garantire ai pazienti una qualità di vita almeno accettabile, stante il fatto che oggi la terapia del dolore, nella maggior parte dei casi, non può prescindere dall'uso degli

oppioidi stessi. In questo senso la corretta gestione/prevenzione della stipsi sarebbe anche un grande passo in avanti in termini di applicazione della legge 38/2010.

Bibliografia

- Marinangeli F, Giarratano A, Petrini F. Managing chronic pain patients at the time of COVID-19 pandemic. *Min Anestesiol* 2020;86:797-799.
- Rauck RL. Opioid-induced constipation survey in patients with chronic noncancer pain. *Pain Pract* 2017;17:329-335.
- PROMIS. <https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis>
- Mapi Research Trust. <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-assessment-of-constipationsymptoms>
- Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:409-416.
- Eisenberg E, Marinangeli F, Birkhahn J, et al. Time to modify the WHO analgesic ladder? *Pain Clin Update* 2005;13:1-4.
- Andresen V, Banerji V, Hall G, et al. The patient burden of opioid-induced constipation: new insights from a large, multinational survey in five European countries. *Un Eur Gastroenterol J* 2018;6:1254-1266.
- Christensen HN, Olsson U, From J, et al. Opioid induced constipation, use of laxatives, and healthrelated quality of life. *Scand J Pain* 2016;11:104-110.
- Emmanuel A, Johnson M, McSkimming P, et al. Laxatives do not improve symptoms of opioid-induced constipation: results of a patient survey. *Pain Med* 2017;18:1932-1940.
- Vallerand AH, Hendry S, Baldys E, et al. Analysis of patient-provider interactions regarding the burden and treatment of opioid-induced constipation in adults with chronic noncancer pain. *Pain Med* 2019;20:889-896.
- LoCasale RJ, Datto C, Margolis MK, et al. Satisfaction with therapy among patients with chronic noncancer pain with opioid-induced constipation. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22:246-253.
- Keller MS, Jusufagic A, Spiegel BMR. Patient and provider differences in the treatment of opioid-induced constipation: a qualitative study. *BMC Gastroenterol* 2019;19:182.
- Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *United European Gastroenterol J* 2019;7:7-20.

Messaggi chiave

- La costipazione indotta dagli oppioidi (*Opioid Induced Constipation*, OIC) impatta in maniera importante la qualità di vita dei pazienti.
- È fondamentale valutare la OIC ogni qualvolta si voglia iniziare o modificare una terapia a base di oppioidi.
- Non vi è sostanziale differenza tra oppioidi forti e deboli in termini di incidenza di OIC.
- Al fine di gestire/migliorare la OIC oggi è possibile utilizzare i PAMORA (*Peripheral Acting μ -Opioid Receptor Agonists*), che agiscono in maniera causale, bloccando direttamente i recettori oppioidi a livello gastro-intestinale e impedendo l'azione su di essi degli oppioidi senza condizionarne l'effetto analgesico centrale.