



**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](http://www.simg.it)

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

**1**  
2022  
VOL. 29

Periodico bimestrale. Poste Italiane Srl - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 conv. in L. 27/02/2004 n°46 art.1 comma 1, DCB Pisa - Contiene IP Aut. Min. di Firenze n° 4307 del 12-05-94 - Pubblicaz. - ISSN 1724-1375 (Print) - ISSN 1724-1383 (Online)



# SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE

# Rivista Società Italiana di Medicina Generale

1  
2022  
VOL. 29

## 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

### L'ultima spiaggia

“Le nostre scelte per il futuro: la Medicina Generale che vorremmo”

C. Cricelli..... 3

## COVID-19

### Ipotesi sull'origine di Omicron e sua evoluzione

I. Grattagliano, A. Rossi, C. Cricelli ..... 7

### Quarta dose vaccino anti COVID-19

I. Grattagliano, A. Rossi, C. Cricelli ..... 11

## Medicina Pratica

### La riabilitazione prima della chirurgia addominale maggiore:

la gestione clinica dei pazienti nelle cure primarie e negli ospedali

F. Ghidinelli, C. Sardini, A. Celotti, G. Baiocchi, L. Totaro, V. Ranieri, F. Martire, O. Brignoli .... 14

### La POCUS nel paziente con idronefrosi in Medicina Generale:

ruolo nella diagnosi differenziale. Due casi clinici

S. Dubini, M. Monti..... 17

### La colica renale?... Meglio a colori

F. Fichera, G. Sfuncia, I. Paolini..... 20

### La colica renale. Il punto di vista dello specialista

S.M. Bruno, G.M. Busetto, G. Carrieri..... 25

### La disinfezione delle sonde ecografiche:

un breve promemoria per prevenire le cross-contaminazioni

G. Gismondo Velardi, I.V. Trecroci, L. Militano ..... 26

## L'Angolo dello Specialista

### Saper prescrivere un antibiotico nelle infezioni acute delle vie respiratorie

G. Sevieri, P. Isidori..... 30

## Inserto Speciale

### HS-Newsletter

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Marzo 2022. 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/](http://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/](http://www.pacinimedica.it/privacy-policy-informativa-privacy/). Per comunicazioni/informazioni: [privacy@pacinieditore.it](mailto:privacy@pacinieditore.it)



[www.facebook.com/pacinimedica](https://www.facebook.com/pacinimedica)

[www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)

# L'ultima spiaggia

## “Le nostre scelte per il futuro: la Medicina Generale che vorremmo”



Tutti noi vorremmo scegliere il nostro futuro, che non è prevedibile ma è comunque indirizzabile. Ciò che avverrà nella nostra vita professionale, familiare, sociale, affettiva è comunque la conseguenza inevitabile delle nostre decisioni e della lucidità con cui definiamo e compiamo le nostre scelte.

Siamo in buona parte decisori più o meno consapevoli del nostro destino.

Mai come in queste ore abbiamo il bisogno di capire quali sono le scelte che a più livelli i politici stanno definendo e deliberando. La pandemia è stata lo spunto e l'occasione per promuovere un cambiamento forse radicale e profondo della Medicina Generale nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Quando leggeremo questo editoriale il DM71 sarà stato finalmente concordato e promulgato. Pochissimi ne hanno letto e compreso le numerose versioni e le relative controversie. Invece il testo del DM71 andrebbe imparato a memoria perché esso influenzerà in maniera determinante non solo la sanità dei prossimi anni, ma il modo stesso in cui verrà praticata la Medicina Generale del futuro. Non quello dei prossimi decenni: stiamo parlando del futuro prossimo, immediato, incombente. Il DM71 andrebbe letto dall'introduzione (sfido chiunque ad averlo mai fatto), apparentemente composta da rimandi ad altre leggi, norme, regolamenti.

Al contrario se vogliamo comprendere da quali decisioni deriva il nuovo piano per la riforma del SSN e delle cure territoriali, dobbiamo proprio leggere questa parte che dice in sostanza: queste decisioni derivano da altre decisioni già prese.

*VISTO il decreto del 12 marzo 2019 del Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze concernente il “Nuovo sistema di garanzia per il monitoraggio dell'assistenza sanitaria”;*

*VISTO il decreto legge 19 maggio 2020, n. 34 recante “Misure urgenti in materia di salute, sostegno al lavoro e all'economia, nonché di politiche sociali connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19” convertito, con modificazioni, dalla legge 17 luglio 2020, n. 77, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 180 del 18 luglio 2020;*

*VISTO il decreto del Ministro della Salute 26 febbraio 2021 con il quale è stata costituita la Cabina di regia del Patto per la salute 2019-2021 che a sua volta ha istituito i gruppi di lavoro tecnici coordinati dalla Direzione generale della programmazione sanitaria del Ministero della Salute e dall'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas);*

*VISTO il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), approvato dal Consiglio dell'Unione Europea il 6 luglio 2021 (10160/21), in particolare la Missione 6 Salute, Component 1: Reti di prossimità, strutture e telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale;*

*VISTA la Riforma sulle Reti di prossimità, strutture e telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale e rete nazionale della salute, ambiente e clima nell'ambito del PNRR (M6C1-I “Riforma 1: Definizione di un nuovo modello organizzativo della rete di assistenza sanitaria territoriale) che prevede la definizione di standard strutturali, organizzativi e tecnologici omogenei per l'assistenza territoriale e il sistema di prevenzione salute ambiente e clima e l'identificazione delle strutture a essa deputate, che intende perseguire una nuova strategia*

**How to cite this article:** Cricelli C. L'ultima spiaggia. “Le nostre scelte per il futuro: la Medicina Generale che vorremmo”. Rivista SIMG 2022;29(1):3-6.

© 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>

sanitaria, sostenuta dalla definizione di un adeguato assetto istituzionale e organizzativo, che consenta al Paese di conseguire standard qualitativi di cura adeguati, in linea con i migliori Paesi europei e che consideri, sempre più, il SSN come parte di un più ampio sistema di welfare comunitario secondo un approccio one health e con una visione olistica ("Planetary Health").

È solo un estratto dei molti "VISTO". Ed è solo una bozza, la più recente.

ADOTTA il seguente regolamento:

Art. 1 (Standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza territoriale)

1. Gli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi delle strutture dedicate all'assistenza territoriale e al sistema di prevenzione in ambito sanitario, ambientale e climatico sono individuati nell'Allegato 1 che costituisce parte integrante del presente decreto;
2. Le regioni e province autonome di Trento e di Bolzano provvedono entro 6 mesi dalla data di entrata in vigore del presente Regolamento ad adottare il provvedimento generale di programmazione presente provvedimento;
3. Le regioni e province autonome di Trento e di Bolzano provvedono e del sistema di prevenzione sulla base degli standard di cui al presente decreto, in coerenza anche con gli investimenti previsti dalla Missione 6 Component 1 del PNRR.

Vi invito a leggere questa bozza, combattuta e controversa del cui esito si possono fare solo azzardate previsioni. Essa tratta esattamente di quelle che dovrebbero essere le nostre scelte per il futuro. Per comprenderle lucidamente proviamo a capire come vediamo attualmente la nostra condizione professionale attuale e quali sono le soluzioni che vorremmo. Riporto le domande che vorrebbero farci e le cose che vorrebbero sapere di noi:

## Domande ai medici di medicina generale (MMG)

1. Ateneo di laurea
  - Mettere lista di atenei da cui selezionare
2. Provincia di lavoro
  - Mettere lista di province da cui selezionare
3. Fare il MMG era la sua prima scelta?
  - Sì
  - No
4. È soddisfatto/a della sua professione?
  - Molto
  - Abbastanza
  - Poco
  - Per nulla
5. È iscritto/a a un sindacato?
  - Sì
  - No
6. Lei conosce le misure del PNRR che riguardano la sanità?
  - a. Sì, molto bene
  - b. Sì, in parte
  - c. Sì, vagamente
  - d. No, sinceramente non sarei in grado di darne un quadro accurato
  - e. No, per nulla

Se la risposta alla 6 è sì:

- a. Da dove prende principalmente le notizie sul PNRR che riguardano la salute?
  - a. Dai comunicati del sindacato
  - b. Dal testo del PNRR
  - c. Dalle discussioni con i colleghi

- d. Da incontri dedicati al tema (es. webinar)
- e. Altro

Se la risposta alla 6 è sì:

- 6.b) Le case di comunità di cui ora si sta definendo la localizzazione, sono
  - a. degli hub sostitutivi della rete attuale di assistenza primaria
  - b. degli spoke sostitutivi della rete attuale di assistenza primaria
  - c. degli hub integrativi della rete attuale di assistenza primaria
  - d. degli spoke integrativi della rete attuale di assistenza primaria
  - e. nessuna delle risposte disponibili
7. Secondo lei il PNRR è un'occasione per un cambiamento positivo della medicina territoriale?
  - a. No
  - b. Sì
  - c. Non saprei
8. Come giudica il lavoro di équipe (ad es. altri MMG, MMG e infermieri ecc.) nella sua professione?
  - a. Positivamente
  - b. Negativamente
  - c. Non ho un giudizio forte in merito
9. Ha mai lavorato in équipe (ad es. altri MMG, MMG e infermieri ecc.) fino a ora?
  - a. Sì
  - b. No, non ho voluto
  - c. No, non ne ho avuto occasione

10. Lei, oltre agli strumenti quali la posta

elettronica, utilizza APP/software o soluzioni cloud (cartella di rete) particolari per interagire con i suoi assistiti (ad es. Mio Dottore, AtlasMedica ecc.) o gestionali di pazienti?

- a. Sempre
  - b. Spesso
  - c. Qualche volta
  - d. Raramente
  - e. Mai
11. Ha mai frequentato dei corsi per migliorare il suo livello di digitalizzazione/conoscenze informatiche
    - a. Sì
    - b. No
  - 11a) Se no
    - a. Perché non mi sono mai stati offerti
    - b. Perché non saprei dove reperirli
    - c. Perché non so davvero come potrei utilizzarli al meglio per migliorare i servizi che offro ai miei assistiti
    - d. Perché non mi interessano/non li trovo utili per la mia professione
  12. Quando è stata l'ultima volta che ha fatto un corso di aggiornamento utile per le sue competenze mediche?
    - a. Ultimi 6 mesi
    - b. Ultimo anno
    - c. Ultimi due anni
    - d. Ultimi 5 anni
    - e. Sono più di 5 anni che non faccio un corso di aggiornamento

13. Quando è stata l'ultima volta che ha fatto un corso di aggiornamento utile per le sue competenze gestionali?
- Ultimi 6 mesi
  - Ultimo anno
  - Ultimi 2 anni
  - Ultimi 5 anni
  - Sono più di 5 anni che non faccio un corso di aggiornamento
14. Da quanto è iniziata la pandemia, qual è stato il principale mezzo di comunicazione con i propri pazienti?
- Comunicazione telefonica
  - Comunicazioni whatsapp
  - Comunicazioni per email
  - Visite da remoto (ad es., tramite skype, zoom, teams)
  - Altro
15. Da quando è iniziata la pandemia qual è stato il mezzo principale per sopperire alle visite dei pazienti in presenza:
- Comunicazione telefonica
  - Comunicazioni whatsapp
  - Comunicazioni per email
  - Visite da remoto (ad es., tramite skype, zoom, teams)
  - Altro
16. Rispetto all'idea di spostare la sua attività all'interno di una casa di comunità, lei è:
- Perplesso/a perché non le è chiaro come si svolgerà la sua attività, ma non ha obiezioni particolari
  - Contrario/a perché non crede che questa sia la soluzione ai problemi dell'assistenza territoriale
  - Contrario/a perché peggiorerà la qualità dei servizi
  - Favorevole, perché è un'occasione di cambiamento della medicina territoriale
  - Favorevole, perché è nel percorso naturale delle cose che si passi a un lavoro sempre più di squadra e che si basa su strumenti digitali
  - Favorevole, perché ho già avuto delle esperienze positive in questo senso
17. Quanto spesso le è capitato durante lo svolgimento della sua professione di sperimentare le seguenti situazioni (molto spesso, abbastanza spesso, qualche volta, raramente, mai lavorato):
- I pazienti si rivolgono a lei usando un titolo generico (signore/a o signorina) piuttosto che il suo titolo professionale
  - I pazienti fraintendono la sua posizione/esperienza professionale associandola a un livello inferiore rispetto a quello effettivamente posseduto
  - I pazienti la incolpano delle inefficienze del sistema sanitario
  - I pazienti hanno atteggiamenti aggressivi nei suoi confronti
  - Non è stato/a in grado di aiutare dei pazienti come avrebbe voluto a causa delle scarse risorse a sua disposizione
- Se risponde spesso o sempre alla domanda "Non è stato/a in grado di aiutare dei pazienti come avrebbe voluto a causa delle scarse risorse a sua disposizione" allora segue la 16.a (di seguito):
- A quali risorse si riferisce principalmente?
  - Mancanza di personale di supporto (ad es. infermieri o amministrativi)
  - Carenza della rete sanitaria locale (ad es. centri specializzati per patologie particolari)
  - Carenza della qualità dei servizi sanitari ospedalieri

### Questo editoriale si conclude qui con due allegati.

Il primo è la convocazione della Conferenza sulla questione medica da parte di Filippo Anelli. La Seconda è la bozza in mio possesso del futuro DM71 (<https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato6606057.pdf>). Entrambi trattano del medesimo tema: le nostre scelte per il futuro e cosa decideranno gli altri, magari senza di noi, del nostro futuro.

Continuerà a esistere la Medicina Generale faticosamente ma imperfettamente costruita negli ultimi decenni?

Ci sarà ancora la rete distribuita sul territorio (prossimità) e il rapporto con il cittadino legato alla sua scelta libera ma revocabile del proprio medico di famiglia?

Il decisore politico spiegherà perché è disposto ad assumere qualche decina di migliaia di infermieri di famiglia e non è disposto a fornire qualche decina di migliaia di infermieri ai team di medici di famiglia?

Qualcuno ci spiegherà perché ci aspettiamo un miglioramento di efficienza attraverso i nuovi distretti da 100 mila abitanti e da Case di Comunità di 40 mila abitanti e non attraverso un investimento su unità territoriali più leggere di prossimità come le Medicine ben organizzate dei MMG?

Non aggiungo altri commenti. Il tempo stringe e non c'è più tempo da perdere. Ribellarsi è giusto. Decidere con lucidità e sapienza è indispensabile.

Vediamo ancora troppi amici e colleghi veleggiare inconsapevolmente verso il disastro. Troppi ancora si illudono che non succederà niente, che nei nostri incontri l'orchestra debba continuare a suonare le vecchie canzoni mentre la nave affonda. Vedo troppe occasioni perdute in cui si presenta trionfalmente ai giovani medici e agli studenti un futuro radioso autocommemorativo che ormai non c'è più.

Abbiamo talvolta consegnato a università avere di qualunque considerazione nei nostri confronti il nostro destino accademico in cambio di un tozzo di pane. Nulla è accaduto, nulla ci è stato riconosciuto in un vano e intollerabile dibattito su dipartimenti di Medicina Generale mai esistiti e scuole di specializzazione in Medicina Generale trasformate invece in scuole di igiene e sanità pubblica. O si apre un tavolo vero con il Ministero dell'Università o smettiamo di prenderci in giro.

Queste troppe inconsapevolezze stanno diventando ormai pericolose presunzioni. Se non smettiamo di occuparci delle quisquiglie, magari per i nostri ristretti orizzonti personali e non spieghiamo chiaramente ai giovani e vecchi colleghi qual è la vera dura realtà che stanno decidendo SENZA DI NOI e sulla nostra testa, stiamo buttando via l'ultimo tempo e l'ultima occasione che ci resta.

Per favore studiate oggi questi documenti. Domani potrebbe essere tardi.



**FNOMCeO**

Federazione Nazionale degli Ordini  
dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri

*Il Presidente*

AL Presidente della SIMG  
Dr. Claudio Cricelli  
mail: [segreteria@simg.it](mailto:segreteria@simg.it)  
[cricelli@dada.it](mailto:cricelli@dada.it)

Egregio Presidente Cricelli,

caratterizzata da sempre maggiore urgenza appare la cosiddetta “Questione medica” che la FNOMCeO, da tempo, ha posto all’attenzione del Governo e dei decisori politici quale problematica di fondo per un miglioramento del quadro generale assistenziale sanitario pubblico, alla luce anche dell’esperienza drammatica della pandemia da COVID19.

Esperienza emergenziale sanitaria che ha evidenziato l’urgenza di intraprendere, senza più esitazione, un progetto di riforma volto a realizzare un ammodernamento delle strutture sanitarie che affronti le carenze strutturali, strumentali e organizzative di una sanità, compromessa nella sua effettività a causa di una cultura aziendalistica più interessata al contenimento della spesa piuttosto che alla valorizzazione del capitale umano sul quale investire.

Preso atto delle potenzialità del PNRR, sembra evidente che il progetto di riforma del SSN, perché sia completo, non può prescindere dal concorso e dal sostegno delle risorse professionali perché è proprio intorno ai professionisti della salute e alle relative competenze che, prioritariamente, va costruita la nuova assistenza sanitaria innovata nella tecnologia, potenziata in termini di formazione, integrata nei servizi, rafforzata nelle reti ospedaliere e nelle strutture di prossimità.

Proprio per sollecitare, nuovamente l’attenzione su questo la FNOMCeO ha organizzato **giovedì 21 Aprile 2022, dalle ore 9 alle 14 la CONFERENZA NAZIONALE sulla QUESTIONE MEDICA** che si terrà a **Roma, presso il Teatro Argentina** Largo di Torre Argentina 52, nella quale affrontare la “Questione medica” quale espressione di un insieme di tematiche considerate urgenti da condividere e discutere tra Governo e Professione medica e odontoiatrica, per una rivalutazione del ruolo dei professionisti all’interno del SSN e dell’intera società.

Il Ministro della Salute Roberto Speranza ha assicurata la Sua autorevole partecipazione e si attende la conferma di altri esponenti istituzionali e di Governo per avviare il confronto finalizzato a riformare il SSN.

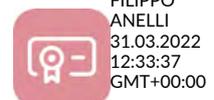
Nella convinzione della Sua adesione al comune progetto mi auguro possa assicurare la Sua presenza all’evento il prossimo 21 aprile.

Cordiali saluti

N.B. si invita a dare conferma alla mail : [presidenza@fnomceo.it](mailto:presidenza@fnomceo.it)

Filippo Anelli

*Documento informatico firmato digitalmente ai sensi del T.U. 445/2000 e del D. Lgs 82/2005*



# Ipotesi sull'origine di Omicron e sua evoluzione

Ignazio Grattagliano, Alessandro Rossi, Claudio Cricelli

SIMG

Considerazioni tratte dalla lettura analitica di due recenti articoli apparsi su Nature:

- Callaway E, Beyond Omicron: what's next for COVID's viral evolution, 2021; 600: 204-207;
- Mallapaty S, Where did Omicron come from? Three key theories, 2022; 602: 26-28.

## Premessa

La questione delle origini di Omicron è di grande importanza non solo per motivi accademici. Capire in quali condizioni è sorta questa variante altamente trasmissibile potrebbe aiutare gli scienziati a comprendere il rischio di nuove varianti emergenti e suggerire misure per ridurlo al minimo. Infatti, nel corso dei progressi in campo scientifico, è lecito porsi questa domanda, in quanto un virus che da solo e in soli due mesi ha contagiato 6 milioni di persone, contro i 4 milioni complessivi del virus selvaggio e delle sue altre varianti in due anni, deve essere studiato in tutti i suoi aspetti. Allo stesso tempo si deve partire dalla considerazione generale che un virus ha bisogno di mutare per rimanere in circolazione e quindi sopravvivere alla risposta immunitaria dell'ospite.

Gli scienziati si ritrovano dunque a discutere su tre teorie possibili che vedono Omicron originare in parti del mondo poco mappate, oppure che supportano plausibili mutazioni

all'interno di una persona con una patologia cronica, soprattutto immuno-deprimente; o ancora quella che vede un nuovo passaggio di specie, questa volta forse dai ratti. Se lo chiede anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che prevede di pubblicare un rapporto in tempi brevi.

## Ipotesi 1: le mutazioni inaspettate

La variante Omicron è stata identificata per la prima volta in Sudafrica e Botswana nel novembre 2021. La datazione della sua prima comparsa, dopo un'analisi del tasso di mutazione genomica, ha mostrato che l'origine della variante poteva essere collocata tra fine settembre e inizio ottobre dello stesso anno. Non è possibile però confermare che il tutto sia iniziato proprio in Sudafrica, a Johannesburg c'è uno degli aeroporti più frequentati del mondo: è perciò possibile che venga da altrove ma sia stato sequenziato lì per primo grazie agli avanzati sistemi di sorveglianza del Paese. Omicron contiene più di 50 mutazioni del virus originale di Wuhan, di cui circa 30 codificano per aminoacidi collocati nella proteina Spike che il virus usa per attaccarsi alle cellule. Nelle varianti precedenti le mutazioni non superano il numero di 10. Omicron ha una presa più forte su ACE-2 rispetto alle varianti viste in precedenza e inoltre è in grado di eludere anche la pro-

tezione conferita dal vaccino oppure indotta da guarigione da altra variante. Altri cambiamenti nella proteina Spike sembrano aver modificato il modo in cui Omicron entra nelle cellule: sembra essere meno abile nel fondersi direttamente con la membrana cellulare, e invece tende a entrare dopo essere stato inghiottito in un endosoma (una specie di bolla circondata da lipidi). Oltre una dozzina di mutazioni di Omicron sono estremamente rare: alcune non sono state mai osservate prima, e altre sono apparse ma poi non si sono più ritrovate presumibilmente perché davano al virus fragilità.

Un'altra caratteristica curiosa di Omicron è che, da un punto di vista genomico, è costituito da tre sottolignaggi distinti (chiamati BA.1, BA.2 e BA.3) che sembrano tutti essere emersi all'incirca nello stesso periodo, due dei quali sono decollati a livello globale. Ciò significa che Omicron ha avuto il tempo di diversificare prima che gli scienziati se ne accorgessero.

La sua apparizione improvvisa potrebbe essere compatibile con il fatto che il processo di mutazione si sia verificato in una regione del mondo come l'Africa che ha sequenziamento genomico limitato e con poca *testing activity*.

## Ipotesi 2: infezione cronica

Questa seconda ipotesi parte invece dalla considerazione che la variante non abbia

## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

**How to cite this article:** Grattagliano I, Rossi A, Cricelli C. Ipotesi sull'origine di Omicron e sua evoluzione. Rivista SIMG 2022;29(1):7-10.

© 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>

avuto il tempo per mutare così tanto e in maniera così importante, nel passaggio da uomo a uomo. Esisterebbe dunque un "incubatore alternativo" che spiegherebbe un'evoluzione rapidissima del virus e questo potrebbe essere una persona con un'infezione cronica immuno-deprimente. All'interno di un organismo già compromesso il virus può continuare a replicarsi per settimane e addirittura mesi, producendo moltissime alternative per schivare il sistema immunitario.

Un caso clinico del dicembre 2020 descriveva un uomo di 45 anni con un'infezione persistente. Durante la presenza per quasi cinque mesi nel suo ospite, SARS-CoV-2 aveva accumulato quasi una dozzina di cambiamenti di aminoacidi nella sua proteina Spike. Alcuni ricercatori suggeriscono che anche Alpha è emerso in qualche individuo con un'infezione cronica, perché, come Omicron, sembra aver accumulato cambiamenti a un ritmo accelerato. Tra l'altro, in questi soggetti le cure sono meno efficaci e quindi è possibile che un paziente con malattia cronica abbia potuto fungere da incubatore per queste mutazioni. In tale situazione il virus continua a riprodursi in un singolo organismo e inizia a ingaggiare una specie di duello con il sistema immunitario e sviluppa tante variazioni fino a produrne una resistente.

Se questo è il caso, significa che il virus dovrebbe replicarsi sufficientemente in una persona per esplorare gli effetti che le combinazioni di mutazioni richiederebbero ma in un tempo molto più breve per riuscire a ottenere le stesse attraverso la campionatura delle possibili mutazioni una per una. Tuttavia, raggiungere questo numero di mutazioni richiederebbe alti tassi di replicazione virale per lungo tempo, il che presumibilmente renderebbe quella persona molto malata. In realtà, sembrano essere troppe tutte queste mutazioni per una sola persona. A complicare ulteriormente il quadro ci sono alcune proprietà di Omicron che potrebbero derivare da combinazioni di mutazioni che lavorano insieme. Ad esempio, due mutazioni trovate in Omicron, N501Y e Q498R, aumentano di quasi 20 volte la capacità di una variante di legarsi alla proteina ACE2. La ricerca suggerisce

che la dozzina di mutazioni rare in Omicron formano tre cluster separati che sembrano lavorare insieme per compensare gli effetti negativi di ciascuno dei tre.

Una possibilità è che siano stati coinvolti più individui con infezioni croniche, o che l'antenato di Omicron provenisse da qualche individuo con un'infezione cronica importante e che poi abbia trascorso un po' di tempo nella popolazione generale prima di essere rilevato.

### **Ipotesi 3: la zoonosi inversa - topi e ratti**

Alcuni scienziati pensano che la diffusione da persona a persona non sarebbe sufficiente a generare una tale quantità di mutazioni in un così breve tempo (un anno e mezzo). Ecco la base per l'ultima ma molto discussa ipotesi che riporta il virus negli animali che si possono infettare: leopardi, iene, ippopotami, gatti, visoni e furetti. Una delle mutazioni, la N501Y-Q498R, è particolarmente ricettiva per i ratti e i roditori. Omicron, tra l'altro, ha molti punti in comune con altri coronavirus che si sono evoluti nei topi, mentre ne mostra molti meno con quelli di origine umana. Dunque, il salto di specie da persona a ratto potrebbe essere accaduto anche tramite liquidi fognari. Poi un ratto infetto potrebbe essere venuto in contatto con un essere umano e aver scatenato l'emergere di Omicron.

Altri ricercatori dicono che anche un singolo salto virale da un animale a una persona è un evento raro e che invece il virus ha avuto molte opportunità di passare da individuo a individuo. E sebbene alcune delle mutazioni di Omicron siano state osservate nei roditori, ciò non significa che non possano accadere o non si siano verificate anche nelle persone e che invece siano semplicemente mancate le osservazioni.

Ognuna di queste teorie è verosimile ed è legata agli studiosi che le perseguono e tentano di dimostrarla. Mancano, però, dati robusti a sostegno di ciascuna. In realtà la prima teoria non esclude la combinazione con le altre due. Solo il sequenziamento genetico potrà permettere di identificare l'anello mancante e di farci trovare più pronti all'arrivo di una prossima variante.

Aver lasciato larghe aree di mondo senza la protezione dei vaccini e senza il controllo dei genomi virali non è stata una strategia vincente. È proprio qui che il virus prolifera e su questo gli esperti ci avevano avvertito.

### **Oltre Omicron: cosa c'è in serbo per l'evoluzione del virus**

La rapida diffusione di nuove varianti offre indizi su come SARS-CoV-2 si stia adattando e su come si svilupperà la pandemia nei prossimi mesi diventando una virosi endemica come lo sono gli altri quattro coronavirus stagionali che causano raffreddori relativamente lievi e circolano negli esseri umani da decenni. Poco si sa su come questi altri virus continuino a prosperare.

A tale scopo è stato studiato di recente un coronavirus stagionale chiamato 229E che infetta le persone ripetutamente per tutta la vita. Studiando campioni di sangue vecchi di decenni ottenuti da persone probabilmente esposte a 229E, sono stati analizzati gli anticorpi contro diverse versioni del virus risalenti al 1980. I risultati indicano che i campioni di sangue degli anni '80 contenevano alti livelli di anticorpi che bloccano le infezioni contro una versione del 1984 di 229E, ma avevano molta meno capacità di neutralizzare una versione del virus del 1990. Erano ancora meno efficaci contro le varianti degli anni 2000 e 2010. Lo stesso valeva per i campioni di sangue degli anni '90: le persone avevano l'immunità ai virus del recente passato, ma non a quelli del futuro, suggerendo che il virus si stava evolvendo per eludere l'immunità.

Varianti come Omicron e Delta contengono mutazioni che attenuano la potenza degli anticorpi prodotti contro le versioni precedenti di SARS-CoV-2. Il modo in cui SARS-CoV-2 si evolverà nei prossimi mesi e anni determinerà come sarà la fine di questa crisi globale, se il virus si trasformerà in un altro comune raffreddore o in qualcosa di più minaccioso come l'influenza o peggio. L'effetto della vaccinazione di massa e delle restrizioni sta però spostando il panorama evolutivo e non è chiaro come il virus affronterà questa sfida.

Gli scienziati che studiano l'evoluzione di

SARS-CoV-2 stanno seguendo due diversi aspetti nel cambiamento del virus: uno che lo rende più infettivo o trasmissibile permettendogli una replicazione più rapida in modo che si diffonda più facilmente attraverso tosse e starnuti; l'altro che gli consente di superare la risposta immunitaria di un ospite. In tutto questo occorre ricordare che la maggior parte delle modifiche probabilmente riduce la trasmissibilità del virus. Facendo un passo indietro, le prime tre varianti importanti (alpha, beta e gamma) condividono alcune mutazioni, in particolare nelle regioni chiave della proteina Spike coinvolte nel riconoscimento dei recettori ACE2 che il virus utilizza per entrare nelle cellule. Contenevano mutazioni simili o identiche a quelle individuate in SARS-CoV-2 isolato da persone con sistema immunitario compromesso le cui infezioni sono durate per mesi. Ciò ha portato i ricercatori a ipotizzare che le infezioni croniche potrebbero consentire al virus di esplorare diverse combinazioni di mutazioni fino a trovare quelle che hanno successo. Le infezioni tipiche che durano pochi giorni offrono meno opportunità in questo senso. Eventi di super-diffusione, in cui un gran numero di persone sono infette, potrebbero anche spiegare perché alcune varianti si sono affermate mentre altre sono svanite. Qualunque fossero le loro origini, tutte e tre le varianti considerate sono state più infettive del ceppo selvaggio. Ma Beta e Gamma contenevano anche mutazioni che attenuavano la potenza degli anticorpi "neutralizzanti" innescati da precedenti infezioni o vaccinazioni.

Molti ricercatori si aspettavano che un discendente di Alpha avrebbe raccolto ulteriori mutazioni per sfuggire alle risposte immunitarie, per renderlo ancora più virulento. E invece arriva la variante Delta che si diffonde rapidamente con indici di circa 60% più alti rispetto ad Alpha, rendendola molte volte più infettiva dei primi ceppi circolanti di SARS-CoV-2.

Secondo il parere di illustri biologi evolutivisti, in generale un virus deve bilanciare la sua capacità di replicarsi ad alti livelli nelle vie aeree delle persone con la necessità di mantenerle abbastanza sane da infettare nuovi ospiti. Il virus non ha interesse a mettere qualcuno a letto e farlo ammalare

in maniera abbastanza grave da non permettergli di incontrare un certo numero di altre persone. Il virus ha necessità di diffondersi! Un modo per il virus sarebbe quello di evolversi per moltiplicarsi nelle vie aeree inferiori, mantenendo così le infezioni per un periodo di tempo più lungo, aumentando il numero di nuovi possibili ospiti esposti al virus. Alla fine, probabilmente si arriverà a un compromesso tra la quantità di virus che si può riprodurre e la velocità con cui reagisce il sistema immunitario. L'interesse del virus è che ci siano sempre potenziali ospiti e non quello di eliminarli tutti in quanto alla fine della corsa non ci sarebbe più alcuna chance di sopravvivenza nemmeno per lui. La realtà è pertanto molto più complessa da interpretare.

Eludere le risposte immunitarie come gli anticorpi potrebbe anche comportare importanti problemi al virus. Una mutazione di Spike che schivi gli anticorpi potrebbe ridurre la capacità del virus di riconoscere e legarsi alle cellule ospiti. La regione di Spike che lega i recettori è relativamente piccola, e potrebbe non essere in grado di tollerare così tanti cambiamenti e contemporaneamente svolgere ancora il suo compito principale di attaccarsi ai recettori ACE2 delle cellule ospiti.

In realtà, SARS-CoV-2 potrebbe essere intrinsecamente migliore rispetto ad altri virus nell'evoluzione adattativa del suo genoma. È un virus a RNA, e in quanto tale acquisisce mutazioni più rapidamente rispetto a quelli a DNA e si trasmette più rapidamente. In media il morbillo necessita di 11-12 giorni tra il momento in cui infetta un individuo e quello in cui l'individuo diventa contagioso, mentre a Omicron bastano 1.5-3 giorni. Ogni volta che il virus infetta un individuo si replica miliardi di volte. Più cresce il numero di persone da infettare e maggiore è la probabilità adattativa del virus.

### I possibili scenari dell'endemia

La capacità intrinseca di un virus di diffondersi in una popolazione immunologicamente vergine (cioè non vaccinata, né già infettata dal virus in precedenza) si misura

con un numero detto  $R_0$ , che indica quante persone in media sono contagiate da un soggetto infetto. Dall'inizio della pandemia questo dato è arrivato addirittura a triplicarsi. Nella variante Delta il numero  $R_0$  è maggiore rispetto ai coronavirus stagionali e all'influenza, ma resta inferiore rispetto ai virus di polio e morbillo. Infine occorre ricordare che SARS-CoV-2 è un nuovo patogeno e che qualsiasi fosse la sua trasmissibilità intrinseca, il contagio non ha incontrato alcuna immunità pregressa nel momento in cui ha colpito la popolazione umana. È per questo che è stato capace d'infettare gran parte del mondo in due anni, colpendo un numero di persone di gran lunga maggiore rispetto ai vecchi virus.

Il futuro più auspicabile, ma forse il meno probabile, sarebbe quello che il virus segua il percorso del morbillo in cui il contagio o il vaccino danno una protezione a vita e il virus circola per lo più grazie ai neonati, e anche se incapace di evolversi per eludere l'immunità, è ancora in circolazione.

Tra le altre ipotesi sulle evoluzioni possibili è da includere quella che rassomiglierebbe all'infezione da virus respiratorio sinciziale in cui la maggior parte delle persone viene infettata nei primi due anni di vita. Nel caso di questa infezione, l'immunità calante e l'evoluzione virale insieme consentono a nuovi ceppi di RSV di spazzare il pianeta ogni anno, infettando gli adulti in gran numero, ma con sintomi lievi grazie all'esposizione infantile. Se SARS-CoV-2 segue questo percorso diventerà essenzialmente un virus dei bambini. L'influenza offre invece un altro scenario, in realtà due. Il virus dell'influenza A, che determina ogni anno le epidemie globali di influenza stagionale, è caratterizzato dalla rapida evoluzione e diffusione di nuove varianti in grado di sfuggire all'immunità suscitata dai ceppi passati. Il risultato sono epidemie stagionali con ampia diffusione tra gli adulti che possono ancora sviluppare sintomi gravi. I vaccini antinfluenzali riducono la gravità della malattia e rallentano la trasmissione, ma la rapida evoluzione dell'influenza A indica che i vaccini non sono sempre ben abbinati ai ceppi circolanti. Se invece SARS-CoV-2 si evolve per eludere l'immunità in modo più lento, potrebbe arrivare ad assomigliare

all'influenza B. Il tasso di cambiamento più lento di quel virus, rispetto all'influenza A, significa che la sua trasmissione è guidata in gran parte dalle infezioni nei bambini, che hanno meno immunità rispetto agli adulti. Ora che Omicron si è diffuso dovunque, il modo in cui si evolve nelle persone potrebbe offrire ulteriori indizi sulle sue origini.

Potrebbe, ad esempio, eliminare mutazioni che, in retrospettiva, lo hanno aiutato ad adattarsi a un ospite animale diverso o in una persona con un'infezione cronica. È infine possibile che l'origine di Omicron non venga mai scoperta; tuttavia la velocità con cui SARS-CoV-2 si evolve in risposta all'immunità determinerà anche con quale

frequenza i vaccini devono essere aggiornati. Se la circolazione continuasse anche nei bacini animali, differenze sorprendenti, come la fuga immunitaria o l'aumento della gravità di malattia, non saranno del tutto scongiurati.

# Quarta dose vaccino anti COVID-19

Ignazio Grattagliano, Alessandro Rossi, Claudio Cricelli

SIMG

Con circolare n. 0013209 del 20/02/2022 ed in maniera congiunta, Ministero della Salute, Consiglio Superiore di Sanità (CSS), Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e Istituto Superiore di Sanità (ISS), comunicano la necessità di provvedere alla somministrazione di una quarta dose di vaccino anti COVID-19 alle persone particolarmente a rischio di malattia grave che per cause naturali o legate a trattamenti selettivamente immuno-depressori mostrano grave deficit di risposta da parte del sistema immunitario. La data ufficiale per l'avvio delle somministrazioni è stata fissata al primo marzo 2022.

## Razionale

Tenuto conto dell'attuale situazione epidemiologica in cui si registra una persistente elevata circolazione del virus SARS-CoV-2, considerate le attuali evidenze che, a fronte di una riduzione di effetto protettivo e durata dell'immunizzazione dopo il ciclo vaccinale primario, rivelano comunque elevati livelli di efficacia e sicurezza della dose *booster* nel prevenire forme sintomatiche, ricoveri ospedalieri e decessi correlati al COVID-19. Esiste un ristretto numero di soggetti in cui è dimostrata l'utilità della somministrazione della dose di richiamo (*booster*). Si tratta di pazienti con marcata compromissione della risposta immunitaria che hanno già ricevuto una dose

addizionale a completamento del ciclo vaccinale primario nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19.

## Modalità e tipologia di vaccino

Si programmerà la somministrazione di una dose di vaccino a RNAm, come richiamo (*booster*) di un ciclo vaccinale primario articolato su tre dosi (ciclo primario standard più dose addizionale a distanza di almeno 28 giorni dall'ultima dose), nei dosaggi autorizzati (30 mcg in 0,3 mL per Comirnaty nei soggetti di età  $\geq 12$  anni; 50 mcg in 0,25 mL per Spikevax nei soggetti di età  $\geq 18$  anni), purché sia trascorso un intervallo minimo di almeno 120 giorni dalla dose addizionale.

## Soggetti destinatari del provvedimento

Sono inclusi nelle suddette indicazioni tutti i pazienti che rientrano in una delle condizioni descritte nella circolare ministeriale n. 0041416 dello scorso 14 settembre 2021 per i quali era indicata la somministrazione di dose addizionale di vaccino anti COVID-19 indipendentemente dal vaccino utilizzato per il ciclo primario (Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, Janssen).

Si ribadisce, comunque, che la decisione di somministrare una quarta dose di vaccino deve essere presa in rapporto alle caratteristiche cliniche del paziente, non in base al dosaggio degli anticorpi anti-Spike in quanto non è attualmente disponibile uno standard di riferimento e non è stato definito un livello considerato ottimale/adequato.

Di seguito le categorie di soggetti a cui è destinata la quarta dose:

- trapianto di organo solido in terapia immunosoppressiva;
- trapianto di cellule staminali ematopoietiche (entro 2 anni dal trapianto o in terapia immunosoppressiva per malattia del trapianto contro l'ospite cronica);
- attesa di trapianto d'organo;
- terapie a base di cellule T esprimenti un Recettore Chimerico Antigenico (cellule CAR-T);
- patologia oncologica o onco-ematologica in trattamento con farmaci immunosoppressivi, mielosoppressivi o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure;
- immunodeficienze primitive (ad es. sindrome di DiGeorge, sindrome di Wiskott-Aldrich, immunodeficienza comune variabile ecc.);
- immunodeficienze secondarie a trattamento farmacologico (ad es. terapia corticosteroidica ad alto dosaggio protratta nel tempo, farmaci immunosop-

## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

**How to cite this article:** Grattagliano I, Rossi A, Cricelli C. Quarta dose vaccino anti COVID-19. Rivista SIMG 2022;29(1):11-13.

© 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>

pressori, farmaci biologici con rilevante impatto sulla funzionalità del sistema immunitario ecc.) \*;

- dialisi e insufficienza renale cronica grave;
- pregressa splenectomia;
- sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) con conta dei linfociti T CD4+ < 200 cellule/μl o sulla base di giudizio clinico.

\* La seguente lista è stata redatta da AIFA sulla base del meccanismo di azione dei

diversi farmaci, della letteratura disponibile in merito agli effetti degli stessi sulla risposta anticorpale nei pazienti vaccinati, delle raccomandazioni formulate da società scientifiche o organismi internazionali e sulla base di un confronto con esperti clinici. La lista non è esaustiva, ma solo indicativa dei principali farmaci la cui assunzione, contemporaneamente o nei sei mesi antecedenti la somministrazione delle dosi precedenti del vaccino, possa averne ridotto la risposta anticorpale. La lista di farmaci che segue deve essere utilizzata nell'ambito

di una valutazione clinica che tenga conto non solo dei farmaci utilizzati, ma anche della specifica diagnosi, della storia clinica e dello stato attuale del singolo paziente. Potrà quindi essere raccomandata la quarta dose di vaccino anche a pazienti trattati con farmaci non presenti nell'elenco. La tempistica della somministrazione della dose di vaccino per i pazienti in trattamento dovrà tenere conto della tipologia di medicinale impiegato per il trattamento delle specifiche patologie di base, al fine di garantire la migliore possibilità di risposta al vaccino.

Classe ATC	Classe e principio attivo	Note
<b>L01A</b>	<b>FARMACI ALCHILANTI</b>	
L01AA01	CICLOFOSFAMIDE	
L01AA02	CLORAMBUCILE	
L01AA03	MELFALAN	
L01AA05	CLORMETINA	
L01AA06	IFOSFAMIDE	
L01AA09	BENDAMUSTINA	
L01AB01	BUSULFANO	
L01AB02	TREOSULFAN	
L01AC01	TIOTEPA	
L01AD01	CARMUSTINA	
L01AD05	FOTEMUSTINA	
L01AX02	PIPOBROMANO	
L01AX03	TEMOZOLOMIDE	
L01AX04	DACARBAZINA	
<b>L01B</b>	<b>ANTIMETABOLITI</b>	
L01BA01	METOTREXATO	Si veda anche ATC L04AX03
L01BA03	RALTITREXED	
L01BA04	PEMETREXED	
L01BB02	MERCAPTOPURINA	
L01BB03	TIOGUANINA	
L01BB04	CLADRIBINA	Solo per uso oncologico
L01BB05	FLUDARABINA	
L01BB06	CLOFARABINA	
L01BB07	NELARABINA	
L01BC01	CITARABINA	
L01BC02	FLUOROURACILE	Solo per uso sistemico
L01BC05	GEMCITABINA	
L01BC06	CAPECITABINA	
L01BC07	AZACITIDINA	
L01BC08	DECITABINA	

L01BC53	TEGAFUR/GIMERACIL/OTERACIL	
L01BC59	TRIFLURIDINA/TIPIRACIL	
<b>L01C</b>	<b>ALCALOIDI</b>	
L01CA01	VINBLASTINA	
L01CA02	VINCRISTINA	
L01CA03	VINDESINA	
L01CA04	VINORELBINA	
L01CA05	VINFLUNINA	
L01CB01	ETOPOSIDE	
L01CD01	PACLITAXEL	Include anche nab-paclitaxel
L01CD02	DOCETAXEL	
L01CD04	CABAZITAXEL	
L01CE01	TOPOTECAN	
L01CE02	IRINOTECAN	
L01CX01	TRABECTEDINA	
<b>L01D</b>	<b>CITOTOSSICI</b>	
L01DA01	DACTINOMICINA	
L01DB01	DOXORUBICINA	Include anche le formulazioni liposomiale e liposomiale pegilata
L01DB02	DAUNORUBICINA	
L01DB03	EPIRUBICINA	
L01DB06	IDARUBICINA	
L01DB07	MITOXANTRONE	
L01DB11	PIXANTRONE	
L01DC01	BLEOMICINA	
L01DC03	MITOMICINA	Sono esclusi gli usi topici (vescicali e oculari)

<b>L01E</b>	<b>INIBITORI DELLE PROTEIN CHINASI</b>	
L01EA01	IMATINIB	
L01EA02	DASATINIB	
L01EA03	NILOTINIB	
L01EA04	BOSUTINIB	
L01EA05	PONATINIB	
L01ED01	CRIZOTINIB	
L01ED02	CERITINIB	
L01ED03	ALECTINIB	
L01EF01	PALBOCICLIB	
L01EF02	RIBOCICLIB	
L01EF03	ABEMACICLIB	
L01EG01	TEMSIROLIMUS	
L01EG02	EVEROLIMUS	
L01EJ01	RUXOLITINIB	
L01EJ02	FEDRATINIB	
L01EL01	IBRUTINIB	
L01EM01	IDELALISIB	
L01EM04	DUVELISIB	
L01EX01	SUNITINIB	
L01EX02	SORAFENIB	
L01EX03	PAZOPANIB	
L01EX05	REGORAFENIB	
L01EX07	CABOZANTINIB	
L01EX08	LENVATINIB	
L01EX09	NINTEDANIB	
L01EX10	MIDOSTAURINA	
L01EX12	LAROTRECTINIB	
L01EX13	GILTERITINIB	
L01EX18	AVAPRITINIB	
L01EX22	SELPERCATINIB	
<b>L01X</b>	<b>ALTRI AGENTI ANTINEOPLASTICI</b>	
L01XA01	CISPLATINO	
L01XA02	CARBOPLATINO	
L01XA03	OXALIPLATINO	
L01XB01	PROCARBAZINA	
L01XC02	RITUXIMAB	

L01XC05	GEMTUZUMAB OZOGAMICIN
L01XC10	OFATUMUMAB
L01XC11	IPILIMUMAB
L01XC12	BRENTUXIMAB VEDOTIN
L01XC14	TRASTUZUMAB EMTANSINE
L01XC15	OBINUTUZUMAB
L01XC16	DINUTUXIMAB BETA
L01XC17	NIVOLUMAB
L01XC18	PEMBROLIZUMAB
L01XC19	BLINATUMOMAB
L01XC21	RAMUCIRUMAB
L01XC23	ELOTUZUMAB
L01XC24	DARATUMUMAB
L01XC25	MOGAMULIZUMAB
L01XC26	INOTUZUMAB OZOGAMICIN
L01XC28	DURVALUMAB
L01XC31	AVELUMAB
L01XC32	ATEZOLIZUMAB
L01XC33	CEMIPLIMAB
L01XC37	POLATUZUMAB VEDOTIN
L01XC38	ISATUXIMAB
L01XC39	BALANTAMAB MOFODOTIN
L01XC40	DOSTARLIMAB
L01XC41	TRASTUZUMAB DERUXTECAN
L01XE31	NINTEDANIB
L01XE43	BRIGATINIB
L01XE56	ENTRECTINIB
L01XF01	TRETINOINA
L01XF03	BEXAROTENE
L01XG01	BORTEZOMIB
L01XG02	CARFILZOMIB
L01XG03	IXAZOMIB
L01XJ01	VISMODEGIB
L01XJ02	SONIDEGIB
L01XJ03	GLASDEGIB
L01XK01	OLAPARIB

L01XK03	RUCAPARIB
L01XX01	AMSACRINA
L01XX02	ASPARAGINASI
L01XX02	CRISANTASPASI
L01XX05	IDROSSICARBAMIDE
L01XX08	PENTOSTATINA
L01XX11	ESTRAMUSTINA
L01XX23	MITOTANO
L01XX24	PEGASPARGASE
L01XX27	ARSENICO TRIOSSIDO
L01XX35	ANAGRELIDE
L01XX41	ERIBULINA
L01XX42	PANOBINOSTAT
L01XX44	AFLIBERCEPT
L01XX52	VENETOCLAX
L01XX54	NIRAPARIB
L01XX60	TALAZOPARIB
L01XX65	ALPELISIB
L01XX66	SELINEXOR
L01XX67	TAGRAXOFUSP
L01XX70	AXICABTAGENE CILOLEUCCEL
L01XX71	TISAGENLECLEUCCEL
L01XY01	CITARABINA/ DAUNORUBICINA
<b>L04AA</b>	<b>IMMUNOSOPPRESSORI SELETTIVI</b>
L04AA03	IMMUNOGLOBULINA ANTI LINFOCITARIA (Equina)
L04AA04	IMMUNOGLOBULINA ANTITIMOCITARIA (DI CONIGLIO)
L04AA06	MICOFENOLATO
L04AA10	SIROLIMUS
L04AA13	LEFLUNOMIDE
L04AA18	EVEROLIMUS
L04AA24	ABATACEPT
L04AA25	ECULIZUMAB
L04AA26	BELIMUMAB
L04AA27	FINGOLIMOD
L04AA28	BELATACEPT
L04AA29	TOFACITINIB

L04AA34	ALEMTUZUMAB
L04AA36	OCRELIZUMAB
L04AA37	BARICITINIB
L04AA38	OZANIMOD
L04AA40	CLADRIBINA
L04AA42	SIPONIMOD
L04AA44	UPADACITINIB
<b>L04AB</b>	<b>INIBITORI DEL TNF-<math>\alpha</math></b>
L04AB01	ETANERCEPT
L04AB02	INFLIXIMAB
L04AB04	ADALIMUMAB
L04AB05	CERTOLIZUMAB PEGOL
L04AB06	GOLIMUMAB
<b>L04AC</b>	<b>INIBITORI DELLE INTERLEUCINE</b>
L04AC01	DACLIZUMAB
L04AC02	BASILIXIMAB
L04AC03	ANAKINRA
L04AC05	USTEKINUMAB
L04AC07	TOCILIZUMAB
L04AC08	CANAKINUMAB
L04AC10	SECUKINUMAB
L04AC11	SILTUXIMAB
L04AC12	BRODALUMAB
L04AC13	IXEKIZUMAB
L04AC14	SARILUMAB
L04AC16	GUSELKUMAB
L04AC17	TILDRAKIZUMAB
L04AC18	RISANKIZUMAB
<b>L04AD</b>	<b>INIBITORI DELLA CALCINEURINA</b>
L04AD01	CICLOSPORINA
L04AD02	TACROLIMUS
<b>L04AX</b>	<b>ALTRI IMMUNOSOPPRESSORI</b>
L04AX01	AZATIOPRINA
L04AX02	TALIDOMIDE
L04AX03	METOTREXATO
L04AX04	LENALIDOMIDE
L04AX06	POMALIDOMIDE
L04AX07	DIMETILFUMARATO

In merito ai farmaci corticosteroidi (unica classe di farmaci per la quale si suggerisce di considerare il dosaggio utilizzato come criterio per decidere sulla dose *booster*), si forniscono le seguenti indicazioni non vincolanti, ma da intendersi a supporto della decisione basata sul giudizio clinico. La dose *booster* deve essere considerata se, al momento della vaccinazione precedente, il corticosteroide è stato somministrato in monoterapia ad una dose > 20 mg/die di

prednisone (o altro corticosteroide a dosaggio equivalente) per almeno 2 settimane.

H02AA02	
H02AB01	Betametasone
H02AB02	Desametasone
H02AB04	Metilprednisolone
H02AB07	Prednisone
H02AB09	Idrocortisone
H02AB10	Cortisone

### Fonte

<https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/archivioNormativaNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&PageNo=13>

<https://www.aifa.gov.it/-/principali-farmaci-immunosoppressivi>

# La riabilitazione prima della chirurgia addominale maggiore: la gestione clinica dei pazienti nelle cure primarie e negli ospedali

Federico Ghidinelli<sup>1</sup>, Chiara Sardini<sup>1</sup>, Andra Celotti<sup>2</sup>, Gianluca Baiocchi<sup>2</sup>, Luigi Totaro<sup>2</sup>, Valerio Ranieri<sup>2</sup>, Franchino Martire<sup>3</sup>, Ovidio Brignoli<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Corsista del Corso di formazione di Medicina Generale, ATS Brescia; <sup>2</sup> Dipartimento di Chirurgia, ASST Cremona; <sup>3</sup> Medico di Medicina Generale, ATS Brescia

## Riassunto

La chirurgia addominale maggiore (CAM) è un intervento chirurgico complesso ed è associato a una riduzione dello stato di salute fisica e mentale. L'esercizio preoperatorio e la riduzione dei fattori di rischio prima dell'intervento chirurgico sono significativamente legati a migliori condizioni fisiche dei pazienti. I medici di medicina generale (MMG) hanno un ruolo primario nelle procedure preoperatorie e nella riduzione dei fattori di rischio. Sfortunatamente, non esiste una collaborazione sufficiente tra MMG e dipartimenti chirurgici. Pertanto, dovrebbe essere necessario implementare questa cooperazione per migliorare la salute dei pazienti durante il decorso chirurgico.

## Introduzione

La riabilitazione preoperatoria è definita come la procedura per migliorare la salute mentale e fisica nel tempo preoperatorio per fornire ai pazienti vantaggi per contrastare lo stress chirurgico<sup>1,2</sup>.

L'intervento preoperatorio mira a ridurre le complicanze che si verificano durante la chirurgia addominale maggiore (CAM).

La CAM non è benefica e può causare conseguenze a breve e lungo termine per i pazienti<sup>3</sup>. È fortemente associata a una riduzione dello stato fisico e mentale del paziente.

È importante migliorare le condizioni mediche preoperatorie dei pazienti, ottimizzando lo stress dell'intervento chirurgico.

A questo livello il medico di medicina gene-

rale (MMG) ha un ruolo chiave nella gestione perioperatoria del paziente insieme ai colleghi chirurgici ed è il primo pilastro per una corretta attuazione di una maggiore aderenza alla riabilitazione preoperatoria da parte dei pazienti.

Lo scopo di questo studio è quello di dimostrare l'importanza della riabilitazione nel preoperatorio e del ruolo chiave che costituisce la figura del MMG insieme a quella dei colleghi chirurgici.

## Terapia fisica

Sono stati adottati diversi protocolli mentali e fisici per aumentare la resilienza dei pazienti.

Una delle più utilizzate per non ridurre la capacità fisica prima dell'intervento chirur-

gico è la terapia fisica preoperatoria (PEXT), soprattutto nei pazienti anziani, come confermato da una revisione sistematica<sup>4</sup>.

In questo studio sono stati scelti solo pazienti in attesa di CAM elettiva (chirurgia biliare, coloretale, epatica o pancreatica) e il programma PEXT consiste in un regime di attività fisiche per migliorare significativamente la funzione muscolo-scheletrica, cardiovascolare e respiratoria.

Alla fine, è stato dimostrato che la terapia fisica preoperatoria è effettivamente collegata a migliori condizioni fisiche dei pazienti prima della CAM, con conseguenti minori complicanze chirurgiche e un recupero più rapido.

La diminuzione delle complicanze chirurgiche è stata dimostrata da un'altra revisione sistematica e meta-analisi, che ha preso in

## Conflitto di interessi

Federico Ghidinelli e Ovidio Brignoli dichiarano nessun conflitto di interessi.

**How to cite this article:** Ghidinelli F, Sardini C, Celotti A, et al. La riabilitazione prima della chirurgia addominale maggiore: la gestione clinica dei pazienti nelle cure primarie e negli ospedali. Rivista SIMG 2022;29(1):14-16.

© 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>

esame quindici studi clinici randomizzati con 457 pazienti in riabilitazione preoperatoria e 450 pazienti di controllo<sup>5</sup>.

Una riduzione della morbilità globale e polmonare è stata evidenziata nel gruppo di riabilitazione preoperatoria spiegando il ruolo fondamentale di questi interventi pre-chirurgici.

## Riduzione dei fattori di rischio

Un altro studio danese condotto da Anne Beck et al. ha dimostrato la fattibilità della riabilitazione chirurgica.

Ai pazienti sono stati distribuiti alcuni volantini contenenti informazioni sulla procedura preoperatoria da seguire.

Nel volantino sono state scritte sei raccomandazioni generali, basate sulla riabilitazione preoperatoria: esercizio fisico, alimentazione, relax, cessazione del fumo, cessazione di alcolici o altre attività domestiche come il giardinaggio<sup>1</sup>.

In questo studio la maggior distribuzione dell'informazione mediante volanti ha consentito una maggior aderenza dei pazienti.

## Stato nutrizionale

Per quanto riguarda il ruolo dello stato nutrizionale del paziente nella valutazione preoperatoria, la sarcopenia predice la morbilità e la mortalità postoperatorie dopo chirurgia addominale, essendo correlata a peggiori esiti chirurgici e prognosi sfavorevole<sup>6-8</sup>.

La sarcopenia non è usata solo per descrivere la perdita di massa muscolare magra associata all'invecchiamento, ma riguarda anche condizioni sistemiche, tra cui stati infiammatori, cachessia, malnutrizione cronica e conseguenze chemioterapiche.

La sarcopenia può portare a una ridotta mobilitazione, a una respirazione profonda non ottimale e all'incapacità di svolgere semplici attività della vita quotidiana<sup>6,7</sup>.

Lo scopo della revisione sistematica e della meta-analisi condotta da Jones et al. era quello di determinare il valore predittivo della sarcopenia dopo un intervento chirurgico addominale.

La sarcopenia ha aumentato significativamente il rischio di mortalità post-operatoria con il 2,7% dei pazienti sarcopenici che

muoiono entro 30 giorni rispetto allo 0,8% nel gruppo non sarcopenico (RR 2,06 IC 95% 1,02-4,17 p = 0,04)<sup>6</sup>.

Tutte queste indicazioni sono state correttamente realizzate dai pazienti, evidenziando l'applicabilità dei programmi preoperatori.

## Malattia oncologica e ruolo del microbiota

La terapia del cancro è molto complessa. La dieta, l'alimentazione e l'attività fisica hanno un ruolo sempre più importante in aggiunta alla terapia, riducendo la tossicità acuta e a lungo termine di tutte le terapie legate al cancro.

C'è anche un emergente apprezzamento per il ruolo critico che il microbioma ospite svolge nella cancerogenesi<sup>10</sup>.

Tuttavia, studi sull'immunonutrizione non hanno dimostrato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti chirurgici con assenza di riduzione della mortalità perioperatoria.

Al contrario, le complicanze infettive e anastomotiche sono state ridotte per i pazienti chirurgici, compresi i pazienti sottoposti a terapia chirurgica oncologica<sup>11</sup>.

Inoltre, i sopravvissuti al cancro spesso non ricevono servizi di oncologia e cure primarie appropriati<sup>12</sup>.

## Stato psicologico

È stato dimostrato che molte difficoltà possono influire sulla qualità generale della vita di questi pazienti, tra cui depressione e ansia.

Molti fattori contribuiscono allo sviluppo della depressione come i sintomi del cancro correlati (dolore, affaticamento) o correlati al trattamento (come la chirurgia radicale e la chemioterapia)<sup>13-16</sup>.

Per questi motivi, la salute psicologica è un altro punto delicato da considerare in fase preoperatoria.

L'ansia e la depressione possono diminuire significativamente durante la riabilitazione preoperatoria, come dimostrato in una revisione sistematica condotta da Hijazi et al<sup>17</sup>. Molti interventi sono stati valutati come interventi psicosociali ed esercizi<sup>13</sup>.

Gli effetti rilassanti dell'esercizio sono para-

gonabili alla psicoterapia e ai farmaci in pazienti con antecedenti alla depressione lieve o moderata, in particolare.

Pertanto, i fattori di rischio psicologico potrebbero essere adeguatamente gestiti dai medici di medicina generale prima dell'intervento mediante la valutazione dei pazienti utilizzando alcune scale psicologiche, come l'*Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS).

## Ruolo dei medici di medicina generale

Non solo gli ospedali rappresentano un luogo determinante per preparare i pazienti prima dell'intervento chirurgico, ma anche le cure primarie con i MMG hanno un ruolo primario.

I MMG possono influenzare in modo cruciale i pazienti prima dell'intervento chirurgico, specialmente nella diminuzione dei fattori di rischio, come l'assunzione di alcol o il fumo. Il fumo e l'alcol sono fattori significativi per la morbilità peri operatoria nella chirurgia maggiore e possono ridurre l'incidenza di diverse gravi complicanze postoperatorie, come le infezioni cardiovascolari e respiratorie<sup>9</sup>.

I MMG possono svolgere un ruolo fondamentale: favorire l'astinenza dal tabacco è un passaggio fondamentale nella preparazione dei pazienti alla chirurgia maggiore. Sarebbe auspicabile che il MMG collabori anche con i reparti ospedalieri e chirurgici, ad esempio nella gestione multidisciplinare dei malati di cancro.

## Conclusione

Sfortunatamente, non sono stati condotti studi sufficienti per illustrare l'effettiva importanza costituita dai MMG nella riduzione dei fattori di rischio preoperatori.

Alcuni studi sono stati limitati dalla scarsa collaborazione dei pazienti nei protocolli preoperatori, a dimostrazione della scarsa collaborazione tra MMG e dipartimenti chirurgici<sup>18</sup>.

Dovrebbe essere necessario sensibilizzare i MMG e i chirurghi sull'importanza della partecipazione da parte dei pazienti ai programmi perioperatori per migliorare il per decorso chirurgico e terapeutico.

## Bibliografia

- 1 Beck A, Vind Thaysen H, Hasselholt Soegaard C, et al. Prehabilitation in cancer care: patients' ability to prepare for major abdominal surgery. *Scand J Caring Sci* 2021;35:143-155.
- 2 Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, et al. Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: a randomized blinded controlled trial. *Ann Surg* 2018;267:50-56.
- 3 Veen EJ, Steenbruggen J, Roukema JA. Classifying surgical complications: a critical appraisal. *Arch Surg* 2005;140:1078-1083.
- 4 Pouwels S, Stokmans RA, Willigendael EM, et al. Preoperative exercise therapy for elective major abdominal surgery: a systematic review. *Int J Surg* 2014;12:134-140.
- 5 Hughes MJ, Hackney RJ, Lamb PJ, et al. Prehabilitation before major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Mondo J Surg* 2019;43:1661-1668.
- 6 Jones K, Gordon-Weeks A, Coleman C, et al. Radiologically determined sarcopenia predicts morbidity and mortality following abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 2017;41:2266-2279.
- 7 Blum D, Omlin A, Baracos VE, et al.; European Palliative Care Research Collaborative. Cancer cachexia: a systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;80:114-144.
- 8 Chen F, Chi J, Liu Y, et al. Impact of preoperative sarcopenia on postoperative complications and prognosis of gastric cancer resection: a meta-analysis of cohort studies. *Arch Gerontol Geriatr* 2022;98:104534.
- 9 Tønnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, et al. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *Br J Anaesth* 2009;102:297-306.
- 10 Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *J Nutr* 2020;150:663-671.
- 11 Wu XD, Liu MM, Liang X, et al. Effects of perioperative supplementation with pro-/synbiotics on clinical outcomes in surgical patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2018;37:505-515.
- 12 Elston Lafata J, Simpkins J, Schultz L, et al. Routine surveillance care after cancer treatment with curative intent. *Med Care* 2005;43:592-599.
- 13 Craft LL, Vaniterson EH, Helenowski IB, et al. Exercise effects on depressive symptoms in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:3-19.
- 14 Somerset W, Stout SC, Miller AH, et al. Breast cancer and depression. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:1021-1034.
- 15 Breen SJ, Baravelli CM, Schofield PE, et al. Anxiety and depression in patients with cancer about to commence chemotherapy? *Med J Aust* 2009;190:S99-104.
- 16 Lydiatt WM, Moran J, Burke WJ. A review of depression in the head and neck cancer patient. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009;7:397-403.
- 17 Hijazi Y, Gondal U, Aziz O. A systematic review of prehabilitation programs in abdominal cancer surgery. *Int J Surg* 2017;39:156-162.
- 18 Tønnesen, H., Faurschou, P., Ralov, H. et al. Risk reduction before surgery. The role of the primary care provider in preoperative smoking and alcohol cessation. *BMC Health Serv Res* 2010;10:121.

# La POCUS nel paziente con idronefrosi in Medicina Generale: ruolo nella diagnosi differenziale

## Due casi clinici

Silvia Dubini, Massimo Monti

SIMG Varese

### Introduzione

L'idronefrosi è un reperto ecografico di frequente riscontro nello studio del medico di medicina generale (MMG): può essere causata da patologie del tratto urinario superiore e inferiore. I pazienti possono presentare disuria, ematuria, sintomi costituzionali, insufficienza renale, ipertensione. La diagnosi tempestiva e l'inquadramento clinico sono fondamentali per l'individuazione di un corretto percorso diagnostico-terapeutico<sup>1</sup>.

### Presentazione dei casi

#### Caso 1

R.D è un uomo di 60 anni che in data 22/07/2020 giunge all'attenzione del MMG per algia in fossa renale sinistra associata a vomito e disuria. In anamnesi sindrome depressiva, colelitiasi, nefrolitiasi, dislipidemia. Assume abitualmente sertralina 50 mg, atorvastatina 10 mg, lorazepam 1 mg. All'esame obiettivo è presente segno di Giordano a sinistra. L'ecoscopia eseguita in ambulatorio mostra idronefrosi

sinistra associata a nefrolitiasi (formazione litiasica maggiore di diametro massimo 1,78 cm, Fig. 1). Il paziente viene trattato in acuto con diclofenac 75 mg/ml e metoclopramide 1 mg/2 ml per via parenterale con beneficio e successivamente idropinoterapia e antibioticoterapia con levofloxacina 500 mg. Gli esami del 29/07/2020 escludono urosepsi; a causa dell'emergenza COVID-19 non risulta pos-

sibile eseguire diagnostica di secondo livello in regime di urgenza. Dopo diverse recidive di colica renale sinistra associata a infezione delle vie urinarie nel corso del 2021, in data 25/06/2021 viene eseguita UROTAC che conferma idronefrosi sinistra sostenuta da calcolo sottogiuntale, per cui il paziente viene posto in nota operatoria per litotrissia dopo consulto urologico.

#### FIGURA 1.

Nefrolitiasi sx CASO 1 (archivio Lumify Dott. Massimo Monti).



#### Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

**How to cite this article:** Dubini S, Monti M. La POCUS nel paziente con idronefrosi in Medicina Generale: ruolo nella diagnosi differenziale. Due casi clinici. Rivista SIMG 2022;29(1):17-19.

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



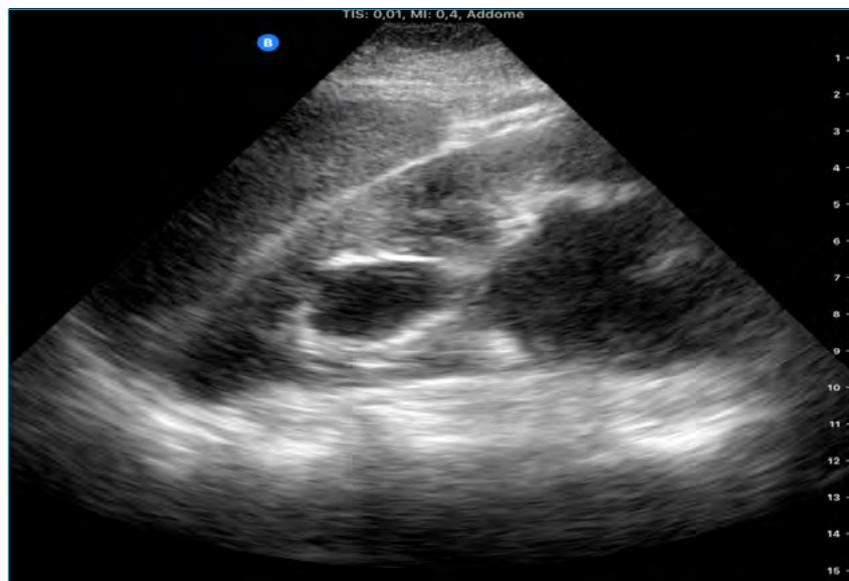
OPEN ACCESS

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

**FIGURA 2.***Idronefrosi II grado sx CASO 2 (archivio Butterfly IQ Dott.ssa Silvia Dubini).***Caso 2**

N.M. è una donna di 64 anni che in data 29/06/2021 richiede visita domiciliare al MMG per dorsalgia associata a disuria, ematuria e iperpiressia con fastigio 39,5°C. In anamnesi ipertensione arteriosa, infezioni delle vie urinarie ricorrenti, cistocele di II grado; in terapia cronica ramipril/amlodipina 10/5 mg. È presente segno di Giordano bilateralmente. L'ecoscopia eseguita a domicilio mostra idronefrosi di I grado a destra e di II grado a sinistra in assenza di nefrolitiasi franca; non sono presenti calcoli né lesioni in vescica (Fig. 2). La paziente viene trattata in acuto con ketorolac 30 mg/ml e ceftriaxone 1 g/3,5 ml per via parenterale e successivamente idropinoterapia e terapia antibiotica con cefditoren 400 mg; gli esami ematochimici del 10/07/2021 dimostrano un'urinocoltura positiva per *E. coli* ad alta carica e una PCR di 1,10 mg/dl (valori normali < 0,5 mg/dl). Viene quindi impostata nuova terapia antibiotica con levofloxacina 500 mg. La paziente viene rivalutata per ecografia di controllo in data 01/08/2021 e 18/08/2021 con riscontro di idronefrosi persistente (Fig. 3) per cui si

pone indicazione a diagnostica di secondo livello e valutazione urologica che la paziente rimanda per esigenze familiari. In data 26/09/2021 si reca in Pronto Soccorso per comparsa di dorsalgia, iperpiressia e

**FIGURA 3.***Idronefrosi sx persistente CASO 2 (archivio Butterfly IQ Dott.ssa Silvia Dubini).*

senso di peso a livello vaginale con riscontro di idronefrosi secondaria a cistocele di IV grado complicata da pielonefrite per cui la paziente, dopo ricovero in ambiente internistico, viene avviata a percorso uroginecologico con indicazione a utilizzo di pessario e chirurgia in elezione.

**Discussione dei casi**

Le cause più comuni di ostruzione del tratto urinario includono la nefrolitiasi, la stenosi del giunto pielo-ureterale, la stenosi ureterale o uretrale, l'iperplasia prostatica benigna e i traumi del tratto urinario. L'incidenza varia in base all'eziologia. Le complicanze associate comprendono la sepsi, il sanguinamento e l'insufficienza renale. Se la patologia è unilaterale può non essere presente un incremento significativo della creatinina; la poliuria può presentarsi dopo la risoluzione del quadro ostruttivo e provocare squilibrio elettrolitico con disidratazione. La diagnosi di idronefrosi e ostruzione del tratto urinario si basa sugli esami ematochimici e sull'imaging di primo (ultrasuoni) e secondo livello (TAC, RMN, Urografia); l'individuazione della causa sottostante è fondamentale per la scelta del percorso terapeutico. Nel giovane adulto la causa più frequente è la nefrolitiasi mentre nei maschi con più di

65 anni vanno esclusi l'ipertrofia e il carcinoma prostatico: Il 7% dei pazienti con IPB presenta idronefrosi<sup>1-4</sup>. Circa il 20% delle donne con cistocele di grado elevato presenta dilatazione della pelvi renale<sup>5</sup>. Se il paziente del caso 1 presenta una causa di ostruzione frequente ma non tipica della propria fascia di età, la paziente del caso 2 ha un quadro di idronefrosi secondaria di non frequente riscontro in Medicina Generale: solamente il rapido peggioramento del grado di prolasso vescicale consente di individuare l'eziopatogenesi. La presenza di idronefrosi deve essere sempre correlata

al quadro clinico-anamnestico del paziente e, in presenza di esami di primo livello non dirimenti, devono essere prese in considerazione cause alternative. La POCUS consente di individuare precocemente l'ostruzione del tratto urinario e fornisce reperti indispensabili per la diagnosi differenziale quali nefrolitiasi, presenza di lesioni, volume prostatico.

### **Bibliografia**

<sup>1</sup> Patel K, Batura D. An overview of hydronephrosis in adults. *Br J Hosp Med (Lond)* 2020;8:1-8.

<sup>2</sup> Expert Panel on Interventional Radiology, Scheidt MJ, Hohenwarter EJ, Pinchot JW, et al. ACR Appropriateness Criteria® Radiologic Management of Urinary Tract Obstruction. *J Am Coll Radiol* 2020;17(5S):S281-S292.

<sup>3</sup> Mourmouris PI, Chiras T, Papatsoris AG. Obstructive uropathy: from etiopathology to therapy. *World J Nephrol Urol* 2014;3:1-6.

<sup>4</sup> Tseng TY, Stoller ML. Obstructive uropathy. *Clin Geriatr Med* 2009;25:437-443.

<sup>5</sup> Wei-Wei Wee, Heng Fok Wong et al. Incidence of hydronephrosis in severe uterovaginal or vault prolapse. *Singapore Med J* 2013;54:160-162.

# La colica renale?... Meglio a colori

Fabio Fichera<sup>1</sup>, Giuseppe Sfuncia<sup>2</sup>, Italo Paolini<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medico di Medicina Generale, Area Ecografica SIMG; <sup>2</sup> UOC Pronto Soccorso, Ospedale Civile Santi Giovanni e Paolo, Venezia

## Introduzione

Il paziente con sospetto di colica renale o reno-ureterale rappresenta un'evenienza comune tra i problemi assistenziali che si pongono al medico di medicina generale (MMG). Questa situazione necessita di scelte circa la conferma diagnostica, il percorso da scegliere (valutazione specialistica? Pronto Soccorso?), la terapia e il follow-up da attuare.

La valutazione ecografica, assieme alle necessarie decisioni terapeutiche per il controllo del dolore, rappresenta il presidio fondamentale per orientare scelte e percorso assistenziale; può essere eseguita rapidamente nello studio del MMG o a domicilio, è sicura, riproducibile e presenta costi limitati rispetto ad altre metodiche di imaging di livello superiore.

Si possono identificare, ecograficamente, calcoli situati nei calici, nel bacino, nelle giunzioni pieloureterali e vescico-ureterali e la presenza di dilatazione del tratto urinario superiore<sup>1</sup>. L'ecografia ha una sensibilità del 45% e una specificità del 94% per i calcoli ureterali e una sensibilità del 45% e una specificità dell'88% per i calcoli renali<sup>2</sup>.

Il calcolo è visualizzabile, ecograficamente, come una formazione iperecogena dotata di un cono d'ombra posteriore; quest'ultimo, legato allo sbarramento operato dal calcolo alla progressione degli echi in profondità, rappresenta il segno semeiologico ecogra-

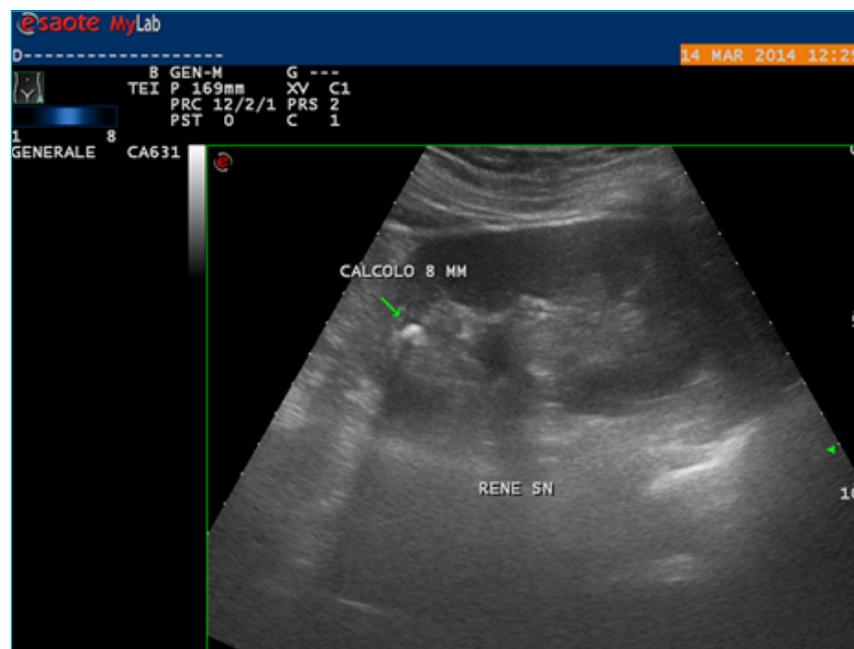
fico che conferma la presenza della formazione litiasica (Fig. 1). La sua visualizzazione consente una diagnosi relativamente semplice.

Ma il caratteristico cono d'ombra, quando il calcolo è più piccolo (< 5 mm), può non essere presente, lasciando dei margini di incertezza nella valutazione. L'ecografia presenta infatti dei limiti rispetto al volume dei calcoli individuabili.

La sopravvalutazione delle capacità dell'ecografia di individuare calcoli millimetrici può essere fonte di falsi positivi ed errate valutazioni. Oltre la ricerca di calcoli, l'ecografia può evidenziare la presenza di idronefrosi e valutarne il grado di severità (Fig. 2). L'utilizzazione della modalità color-power doppler può aumentare considerevolmente la capacità diagnostica della metodica. La ricerca del *Twinkling Artifact* (TA), la stima

## FIGURA 1.

Calcolo renale con cono d'ombra posteriore.



## Conflitto di interessi

Fabio Fichera e Italo Paolini dichiarano nessun conflitto di interessi.

**How to cite this article:** Fichera F, Sfuncia G, Paolini I. La colica renale?... Meglio a colori. Rivista SIMG 2022;29(1):20-24.

© 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>

**FIGURA 2.**  
**Idronefrosi II grado.**



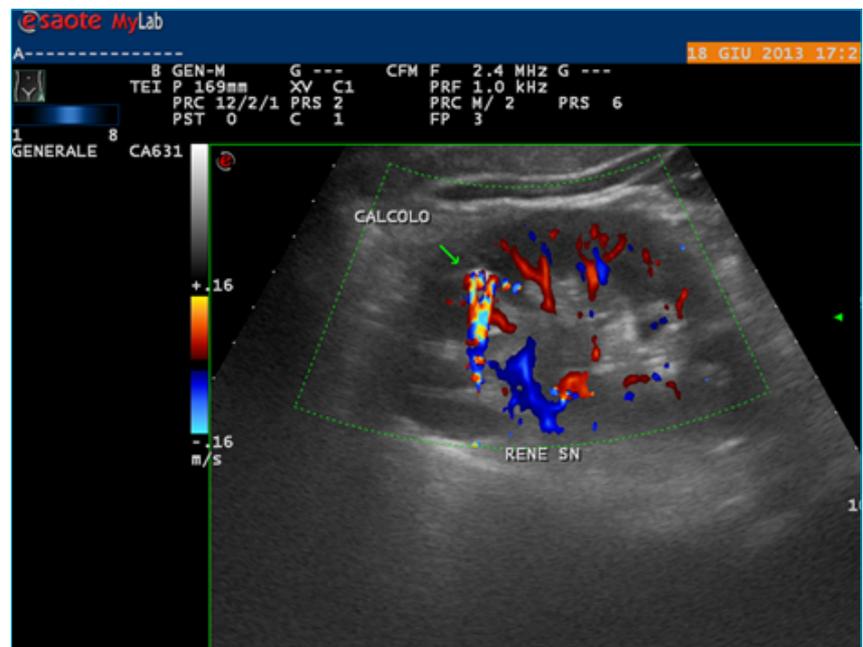
dell'Indice di Resistenza e la valutazione dei jet ureterali possono aggiungere informazioni indispensabili per un corretto inquadramento diagnostico-terapeutico in corso di colica renale <sup>3</sup>.

**Il Twinkling Artifact (o segno di Arlecchino)**

In assenza del cono d'ombra posteriore per poter confermare la presenza di un microcalcolo si può ricorrere al riconoscimento del TA o segno di Arlecchino. Il TA è un artefatto utile nella diagnosi di litiasi urinaria e delle calcificazioni in genere. Si osserva posteriormente a interfacce fortemente riflettenti come i calcoli urinari, biliari, calcificazioni vasali o parenchimali. Si ricerca campionando con il color doppler entrambi i reni, soprattutto in corrispondenza di sospette formazioni iperecogene. Si presenta come un mosaico di pixel colorati intorno, all'interno e spesso lungo il cono d'ombra posteriore del calcolo (Figg. 3, 4) <sup>4</sup>. L'intensità del fenomeno può essere molto variabile, da un piccolo interessamento di parte del calcolo, all'interessamento di tutto il calcolo e dell'ombra acustica posteriore,

ma ciò non modifica la sensibilità diagnostica, perché basta il riconoscimento dell'artefatto e non la sua intensità per confermare la natura calcifica della formazione.

**FIGURA 3.**  
**Calcolo renale con Twinkling Artifact.**

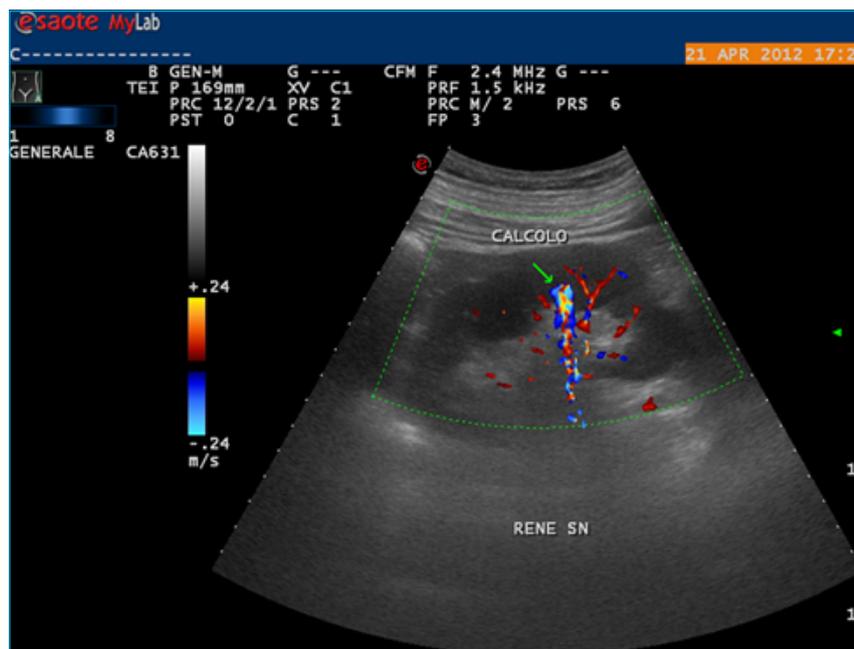


In presenza di grossi calcoli il fenomeno assume un valore iconografico per la suggestività delle immagini, ma nulla o poco aggiunge alla specificità diagnostica legata alla presenza del cono d'ombra posteriore che è il segno semeiologico ecografico patognomonico dei calcoli. L'utilità dell'artefatto viene invece esaltata in presenza di piccoli calcoli (2-4 mm) senza cono d'ombra posteriore (microcalcoli), rendendo possibile il riconoscimento della loro natura calcifica <sup>5,6</sup>. L'uso dell'artefatto dello scintillio nel color Doppler US è più accurato della ricerca del cono d'ombra posteriore per il rilevamento dell'urolitiasi (97% contro 66%) <sup>7</sup>. Il TA è un fenomeno incostante ed è tanto più evidente quanto più è irregolare la superficie del calcolo; nei calcoli a superficie liscia può non essere presente. Nei nuovi ecografi con sistemi eco color doppler di ultima generazione, l'artefatto è apprezzabile in oltre il 95% dei calcoli urinari <sup>8</sup>.

**L'indice di resistenza renale**

L'indice di resistenza renale (IRR) è un parametro dell'emodinamica intrarenale utilizzabile nella pratica clinica, facilmen-

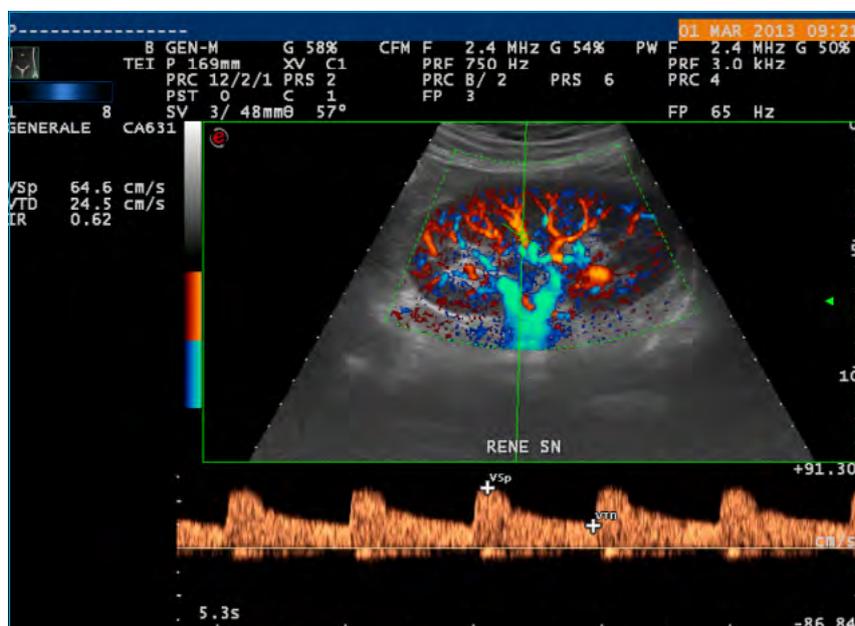
**FIGURA 4.**  
*Calcolo renale con Twinkling Artifact.*



te calcolabile, che evidenzia le resistenze vascolari intrarenali<sup>9</sup> e, indirettamente, un danno renale da varie cause. L'IRR è un indicatore di sofferenza d'organo in caso di patologia vascolare e parenchimale renale. È misurato a livello delle arterie interlobari e/o arciformi; non è rilevante la sede del campionamento perché il rapporto sistolo-diastolico rimane invariato. È di facile esecuzione perché la misurazione è indipendente dall'angolo di insonazione del fascio ultrasonoro. Le dimensioni del volume campione devono essere tali da insonare in modo omogeneo il vaso (arteria interlobare 1-2 mm circa) per evitare artefatti da sopra o sotto campionamento. Un corretto esame prevede tre misurazioni del IRR in zone differenti per ciascun rene e deve comprendere almeno 3-5 onde di dimensioni sovrapponibili. Negli adulti il valore normale è inferiore a 0,70 (Figg. 5, 6)<sup>10</sup>. Nel neonato e nel bambino può essere > 0,70 senza avere un significato patologico. Nella colica renale l'IRR si modifica precocemente nei pazienti con ostruzione per un incremento delle resistenze vascolari secondario all'aumento pressorio nel sistema collettore. Il calcolo

dell'IRR aiuta nella diagnosi di colica renale anche prima che si verifichi l'idroureteronefrosi<sup>11</sup>. La diagnosi di ostruzione causata dal calcolo ureterale diventa occa-

**FIGURA 5.**  
*Indice di resistenza normale (< 0,70).*

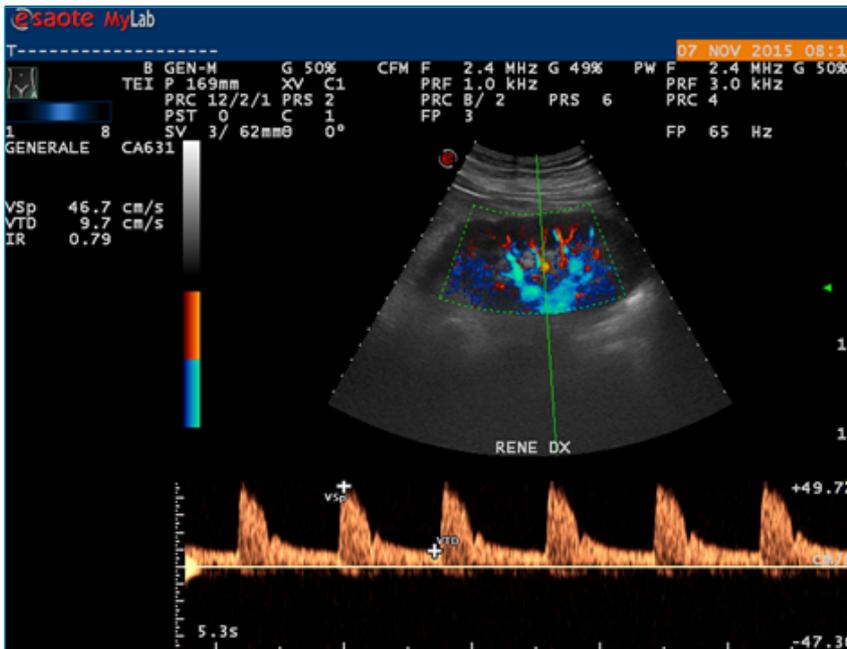


sionalmente difficile se vi è una dilatazione inadeguata del tratto urinario prossimale all'ostruzione. In tale situazione, i parametri Doppler dell'arteria intrarenale possono essere utilizzati come strumento diagnostico<sup>12</sup>. L'IRR è un ottimo strumento per la diagnosi precoce di idronefrosi, con un livello molto elevato di specificità e sensibilità<sup>13</sup>. Inoltre è utile per la prognosi e per una più veloce risoluzione delle cause di ostruzione ureterale. Diverse condizioni patologiche (diabete mellito, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, insufficienza renale, ecc) possono determinare un danno vascolare renale con incremento dell'IRR. In presenza di queste patologie e un valore fuori norma dell'IRR, durante una colica renale, può essere valutato un altro parametro utile nella pratica clinica: il  $\Delta$ IRR cioè la differenza tra gli IRR dei due reni. Normalmente è < 0,06-0,08. In caso di ostruzione potremo osservare un  $\Delta$ IRR superiore alla norma per un aumento delle resistenze vascolari nel rene colpito<sup>14</sup>.

## I jet ureterali

Il fenomeno dei jet ureterali è un artefatto color doppler utilizzato per la valutazione

**FIGURA 6.**  
*Indice di resistenza alterato (> 0,70).*



comparativa della pervietà delle vie urinarie superiori nel loro decorso dalla pelvi renale alla vescica<sup>15</sup>. I jet ureterali normalmente sono simmetrici, validi (se superano la linea mediana) e non sono sincroni (Fig. 7). La frequenza di eiezione e l'intensità sono molto variabili e dipendono da vari fattori, tra i quali: il grado di idratazione del paziente, lo stato di funzionalità renale e l'età.

La valutazione ecografica è di facile esecuzione e si realizza campionando con il color doppler gli sbocchi ureterali in vescica. È indispensabile protrarre l'osservazione per un tempo congruo (5-10 minuti), soprattutto confrontando tra loro i due jet.

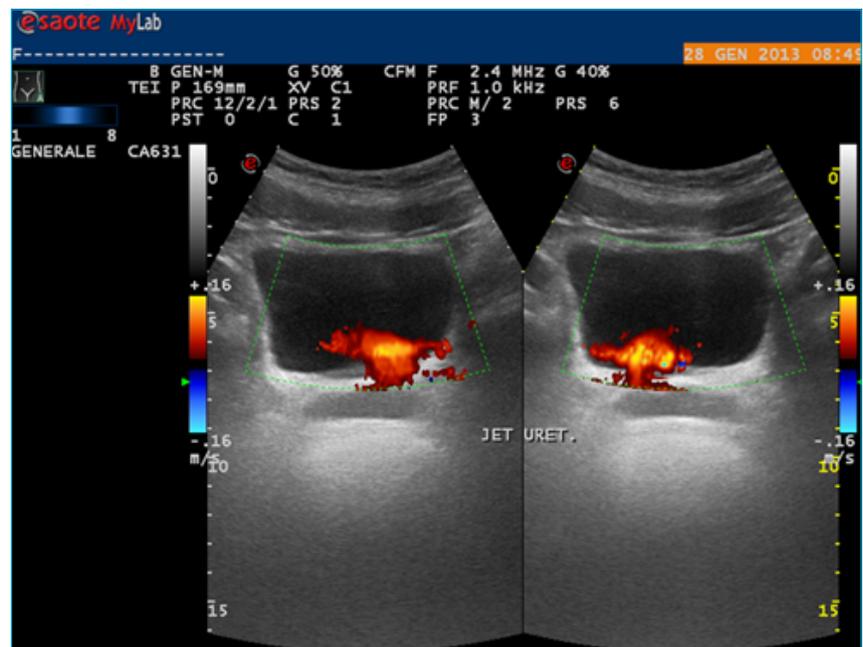
In caso di colica renale questa valutazione è molto utile per la quantificazione del grado di ostruzione ureterale e l'orientamento dell'iter diagnostico-terapeutico. L'identificazione del jet ureterale esclude la presenza di ostruzione completa<sup>16</sup>.

In caso di ostruzione incompleta è possibile osservare un jet ipovalido e asimmetrico rispetto al controlaterale (Fig. 8). Lo studio dei jet è indicato, dopo il posizionamento di uno stent ureterale, anche nella valutazione della sua pervietà.

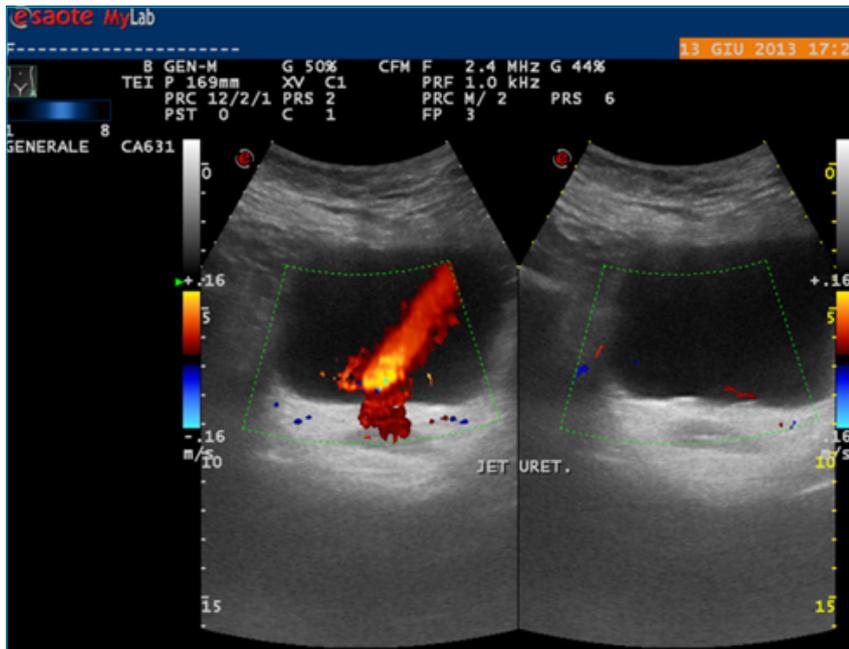
### Bibliografia

- 1 EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>
- 2 Smith-Bindman R, Aubin C, Bailitz J, et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *N Engl J Med* 2014;371:1100-1110.
- 3 Sfuncia G. Colica renale a colori! EMPills-pillole di medicina d'urgenza 25 Marzo 2021. <https://www.empillsblog.com/colica-renale-a-colori/>
- 4 Rahmouni A, Bargoin R, Herment A, et al. Color doppler twinkling artifact in hyperechoic regions. *Radiology* 1996;199:269-271.
- 5 Bacha R, Manzoor I, Gilani S A, et al Clinical significance of Twinkling Artifact in the diagnosis of urinary stones. *Ultrasound Med Biol* 2019;45:3199-3206.
- 6 Hosn S, Jones J, Twinkling artifact. Reference article, Radiopaedia.org. (accessed on 14 Nov 2021). <https://doi.org/10.53347/rID-21828>
- 7 Mitterberger M, Aigner F, Pallwein L, et al. Sonographic detection of renal and ureteral stones: value of the twinkling sign. *Int Braz J Urol* 2009;35:532-541.
- 8 Logias F, Manca EM, Carta P, et al. Arlecchino e la calcolosi urinaria. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2005;5:503-507.
- 9 Rodgers PM, Bates JA, Irving HC. Intrarenal Doppler ultrasound studies in normal and acutely obstructed kidneys *Br J Radiol* 1992;65:207-212.
- 10 Boddi M, Natucci F, Pacciani G The Renal Resistive Index: a marker looking for a clinical

**FIGURA 7.**  
*Jet ureterali normali.*



**FIGURA 8.**  
*Jet ureterale sn ipovalido.*



### Messaggi chiave

1. Nella diagnosi ultrasonografica renale, l'ecografia B-mode in scala di grigi viene utilizzata per fornire uno studio accurato della morfologia renale e vescicale
2. Il color e il power doppler rivestono un'importanza:
  - nella diagnosi dei piccoli calcoli inferiori ai 5 mm
  - nel fornire informazioni qualitative e quantitative sulla vascolarizzazione renale e nella stima dell'indice di resistenza renale che aumenta, in corso di colica renale, ancor prima che insorga l'idronefrosi
  - nella valutazione della pervietà delle vie urinarie superiori con l'osservazione dei jet ureterali
3. Proponiamo l'uso routinario del color doppler per queste valutazioni durante l'esecuzione di tutte le ecografie eseguite per sospetta urolitiasi

identity Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi 2016;7:30-44

- 11 Piazzese EMS, Mazzeo GI, Galipo S, et al. The renal resistive index as a predictor of acute hydronephrosis in patients with renal colic. J Ultrasound 2012;15:239-246.
- 12 Viyannan M, Kappumughath Mohamed S, Nagappan E, et al. Doppler sonographic evaluation of resistive index of intra-renal arteries in acute ureteric obstruction. J Ultrasound 2021;24:481-488.
- 13 Ravindernath ML, Mahender Reddy G. Mean resistive index as a prognostic tool for hydronephrosis in patients with acute renal colic: a study in a tertiary care. Int J Adv Med 2017;4:329-333.
- 14 Sayani R, Ali M, Shazlee K, et al. Functional evaluation of the urinary tract by duplex Doppler ultrasonography in patients with acute renal colic. Int J Nephrol Renovasc Dis 2012;5:15-21.
- 15 1Burge HJ, Middleton WD, McLennan BL, et al. Ureteral jets in healthy subjects and in patients with unilateral ureteral calculi: comparison with color doppler US. Radiology 1991;180:437-442.
- 16 Nicolau C, Claudon M, Derchi LE, et al. Imaging patients with renal colic-consider ultrasound first. Insights Imaging 2015;6:441-447.

## La colica renale. Il punto di vista dello specialista

Salvatore Mariano Bruno, Gian Maria Busetto, Giuseppe Carrieri

Università degli Studi Foggia - Policlinico Riuniti

Nella pratica clinica l'ecografia dell'apparato urinario è sicuramente l'esame diagnostico strumentale di primo livello attraverso il quale poter porre diagnosi iniziale di litiasi rena-ureterale. Tale indagine diagnostica è di rapido utilizzo e dai bassi costi. Come citato nell'articolo, l'ecografia consente di visualizzare direttamente calcoli urinari a livello dei calici renali, nel bacino renale, nella giunzionepieloureterale (GPU), nell'uretere e anche nella vescica. Altra caratteristica fondamentale è la capacità di identificare e quantificare l'idronefrosi (dilatazione del rene). I calcoli di maggiori dimensioni (> 5 mm) possono essere visualizzati come immagini iperecogene seguite dal caratteristico cono d'ombra posteriore, dovuto allo sbarramento operato dal calcolo alla progressione degli echi in profondità. Per calcoli inferiori a 5 mm, invece, è necessario valutare segni indiretti. Tra questi sicuramente l'idronefrosi è il segno più rapido e più facile da valutare essendo il grado di dilatazione a monte dovuta all'ostruzione, completa o incompleta, della via urinaria a valle esercitata dal calcolo. Mediante l'utilizzo del doppler, l'ecografia consente di valutare altri segni indiretti di calcolosi urinaria di piccole dimensioni. Il "Twinklingartifact", ad esempio, consente di evidenziare rapidamente calcoli renali di piccole dimensioni; esso si presenta come un mosaico di pixel colorati intorno, all'interno e spesso lungo il cono d'ombra posteriore del calcolo. Se poco aggiunge su calcoli di grosse dimensioni, il *Twinklingartifact* invece consente di identificare calcoli renali di piccole dimensioni con cono d'ombra poco visi-

bile e con superficie irregolare. Anche la valutazione dell'indice di resistenza renale (IRR), ovvero la valutazione delle resistenze vascolari intrarenali, consente di valutare indirettamente la presenza di calcoli renali di piccole dimensioni; esso indica un grado di sofferenza d'organo in caso di patologia vascolare e parenchimale renale che potrebbe essere associata a una ostruzione della via urinaria da calcolosi. Normalmente l'IRR è < 0,70. In caso di valore fuori norma dell'IRR può essere utile valutare il delta IRR, ovvero la differenza di IRR tra i due reni. Normalmente è inferiore a 0,06-0,08. In caso di ostruzione osserveremo un delta IRR superiore alla norma per un aumento delle resistenze vascolari del rene colpito. La valutazione dei jet ureterali è un artefatto doppler che consente di confrontare la pervietà dei due ureteri. Normalmente i jet ureterali sono simmetrici, validi (se superano la linea mediana) e non sono sincroni. In caso di ostruzione incompleta si osserverà un jet ipovalido e ridotto rispetto al jet dell'uretere controlaterale, mentre in caso di ostruzione completa non vedremo jet ureterale dall'uretere interessato da ostruzione litiasica. Dunque, attraverso un'ecografia dell'apparato urinario, rapida da attuare, il medico di medicina generale (MMG) potrebbe inquadrare meglio il paziente, scegliendo con maggior precisione il percorso più idoneo per il paziente stesso (valutazione specialistica o Pronto Soccorso) o eventuale terapia e follow-up da attuare. C'è accordo su ciò che è citato nell'articolo in quanto in questo modo il paziente viene inquadrato rapidamente e un opportuno proseguimento

terapeutico definitivo può essere instaurato rapidamente, evitando eventuali tempi di attesa di esecuzione di una procedura ecografica presso centri specialistici. In tal senso il paziente verrebbe avviato più rapidamente a esami di secondo livello e quindi a valutazione specialistica. Inoltre, si ridurrebbero gli accessi impropri al Pronto Soccorso, con miglioramento dell'efficienza dello stesso.

Se da una parte si riducono i tempi di attesa del paziente, dall'altra sarà fondamentale formare i MMG con opportuni corsi di ecografia di base. Il MMG dovrà essere in grado di riconoscere anche calcoli urinari di piccole dimensioni mediante i suoi segni diretti e indiretti precedentemente citati. In questo modo il medico sarà in grado di diagnosticare precocemente un calcolo reno-ureterale e di escludere lombalgie dovute a problemi di altra natura. Il medico potrebbe, inoltre, individuare rapidamente l'idronefrosi, che è la causa del dolore acuto della colica renale.

Per fare ciò sarebbe ideale proporre uno studio prospettico randomizzato con una casistica soddisfacente in cui confrontare pazienti sottoposti e non a un'ecografia dell'apparato urinario da parte del proprio medico curante. In questo modo si potrebbe valutare in che modo l'ecografia dell'apparato urinario eseguita dal MMG possa consentire una rapida diagnosi e un opportuno iter terapeutico. Sarà opportuno valutare anche quelle situazioni in cui una errata diagnosi sia operatore dipendente o strumento dipendente in modo da ridurre al minimo l'errore.

### Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessuno conflitto di interessi.

**How to cite this article:** Bruno SM, Busetto GM, Carrieri G. La colica renale. Il punto di vista dello specialista. Rivista SIMG 2022;29(1):25.

© 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 disinfezione delle sonde ecografiche: un breve promemoria per prevenire le cross-contaminazioni

Giancarlo Gismondo Velardi, Ilaria V. Trecroci, Letterio Militano

UO Radiologia, PO "G. Jazzolino", ASP Vibo Valentia

È di fondamentale importanza la disinfezione delle sonde ecografiche, al fine di prevenire le infezioni nosocomiali. Nel 2012, infatti, è stato dimostrato che 80.000 pazienti in tutta Europa avevano contratto almeno un'infezione nosocomiale al giorno (circa 1 soggetto su 18).<sup>1</sup> Approssimativamente il 35-55% di tali infezioni si può prevenire con le attuali pratiche di prevenzione basate sulle evidenze scientifiche.<sup>2</sup> Esistono peraltro diversi rischi di contaminazione incrociata; nello specifico, vi sono prove che il personale medico che esegue procedure interventistiche nel 23% dei casi non utilizza sempre le dovute precauzioni, come ad esempio la copertura delle sonde.<sup>3</sup> Inoltre, il 12,9% delle sonde resta contaminato dopo una disinfezione di basso livello.<sup>4</sup> E nonostante l'utilizzo di presidi disponibili per il rivestimento delle stesse, quali coprisonda o condom, c'è il rischio di "leakage" fino al 9% dei casi.<sup>5</sup> Per di più, i preservativi e altri coprisonda presenti in commercio possono perforarsi prima o dopo l'uso: fino al 65% dei coprisonda in commercio risulta già perforato prima dell'uso e si stima che l'1,7% dei condom mostri perforazioni dopo l'uso, mentre ben l'8,3% dei coprisonda mostri delle perdite.<sup>6</sup> Queste statistiche ci fanno comprendere

l'importanza di disinfettare le sonde ecografiche e di seguire delle corrette pratiche igieniche e comportamentali. In particolare, distinguiamo una disinfezione di basso livello e una disinfezione di alto livello.

Utilizzando una disinfezione di basso livello, è possibile uccidere diversi batteri e virus (incluso il SARS-CoV-2), alcuni funghi, ma non i micobatteri, le spore, alcuni virus capsulati (come ad esempio l'HPV o il CMV) e gli organismi gram-negativi enterici (*E. Coli*) (Tab. I). La disinfezione di alto livello mira invece alla distruzione di tutti i microrganismi, a eccezione di una esigua quota di spore batteriche. Per distruggere quest'ultime (ad es. *Bacillus subtilis*, *Clostridium difficile*) è invece necessaria la sterilizzazione.<sup>6</sup>

La classificazione di Spaulding<sup>8</sup> distingue le sonde ecografiche in non critiche, semi-critiche e critiche, a seconda della modalità

con cui la sonda viene a contatto con il sito anatomico, della sede della procedura e del livello di rischio di infezione incrociata. Per le sonde non critiche (per esempio trasduttori lineari, curvilinei e *phased array* per uso esterno) è sufficiente una disinfezione di basso livello, in quanto la sonda giunge a contatto con la cute intatta o non infetta: il rischio potenziale di infezione incrociata è basso. Si ricorre ad una disinfezione di alto livello per la sonda semi-critica, in quanto questa giunge a contatto con la cute non intatta (ferita o ustionata) o con la membrana mucosa (ecografie transvaginali o transrettali): in questo caso, il rischio potenziale di infezione incrociata varia da medio ad elevato. La sonda critica infine necessita di specifica pulizia e sterilizzazione poiché il rischio potenziale infettivo è elevato; tali dispositivi, infatti, sono inseriti in cavità corporee sterili o intravascolari (ad es. biopsie,

**TABELLA I.**  
Efficacia della disinfezione di basso e alto livello, a seconda del tipo di agente patogeno.

	Batteri	Micobatteri	Funghi	Virus	Spore
Disinfezione di alto livello	Sì	Sì	Sì	Alcuni	Alcuni
Disinfezione di basso livello	Sì	No	Alcuni	Alcuni	No

## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

**How to cite this article:** Gismondo Velardi G, Trecroci IV, Militano L. La disinfezione delle sonde ecografiche: un breve promemoria per prevenire le cross-contaminazioni. Rivista SIMG 2022;29(1):26-28.

© 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>

procedure intraoperatorie, blocchi neurali, accessi intravascolari periferici, posizionamento di cateteri venosi, ecc.). In questi casi, se la sterilizzazione non è possibile, è raccomandata una disinfezione di alto livello e il dispositivo utilizzato deve essere allocato in ambiente sterile per prevenire la contaminazione del campo operatorio altrettanto sterile.

È inoltre importante specificare la differenza tra pulizia e disinfezione: con la pulizia (che consiste nell'utilizzo di acqua non abrasiva e sapone liquido, detergente enzimatico o non-enzimatico) è possibile rimuovere i patogeni, lo sporco e le impurità dalla superficie. A differenza della pulizia, la disinfezione utilizza sostanze chimiche per uccidere i germi e impedirne la diffusione, come ad esempio la soluzione acquosa di clorexidina, utile sia per la pulizia che per una disinfezione di basso livello<sup>9</sup>. Tuttavia, la disinfezione da sola risulterebbe comunque inadeguata.

In base al livello di disinfezione esistono diverse tipologie di disinfettanti. I *disinfettanti di basso livello* sono rappresentati da etile, alcol isopropilico, composti di ammo-

nio quaternario. I *disinfettanti di livello intermedio* (che possono uccidere i batteri vegetativi, inclusi i bacilli tubercolari e molti virus, ma non le spore batteriche) includono agenti germicidi fenolici. I *disinfettanti di alto livello* sono rappresentati da perossido di idrogeno, sterilizzanti chimici o germicidi (ad esempio le formulazioni di glutaraldeide)<sup>7-10</sup>. Per contro, la candeggina (ipoclorito di sodio al 5,25%) diluita per produrre cloro 500 ppm (10 ml in un litro d'acqua) in questi casi risulta efficace ma non più raccomandata, a causa del potenziale danneggiamento delle componenti in metallo e plastica del trasduttore<sup>7</sup>.

In ogni caso, le aziende produttrici di apparecchi biomedicali negli ultimi anni hanno creato dei sistemi automatizzati (senza fare ricorso a prodotti chimici) per fornire la disinfezione di alto livello, consentendo anche di risparmiare tempo da investire invece nella procedura. In particolare, l'*European Committee for Medical Ultrasound Safety* (ECMUS) raccomanda questa modalità di disinfezione automatizzata per le sonde semi-critiche e critiche, ma è anche preferibile per le sonde non-critiche<sup>7</sup>.

Attualmente in Italia non esistono ancora delle linee guida specifiche da parte del Ministero della Salute. Tuttavia, l'*European Society of Radiology* (ESR) afferma che le coperture dei trasduttori sono essenziali e che la disinfezione di alto livello risulta obbligatoria per le ecografie intracavitari e per tutti gli interventi più invasivi. La ECMUS e la *World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology* (WFUMB) raccomandano la disinfezione di alto livello come requisito standard per la disinfezione delle sonde ecografiche intracavitari<sup>7,11</sup>.

Un altro obiettivo da raggiungere è rappresentato dall'eliminazione del gel ecografico dalle sonde dopo la scansione. I gel attualmente disponibili sono classificati in non sterili, sterili e batteriostatici. Per quanto riguarda il gel non sterile, si raccomanda di evitare il contatto tra la punta del contenitore nel quale è inserito ed il trasduttore o la superficie cutanea per prevenirne la contaminazione. Il gel sterile dovrebbe essere usato quando vi sia il rischio potenziale di infezione che potrebbe creare ulteriori problematiche, come procedure guidate percutanee sterili, contatto con cute o superfici

## TABELLA II.

**Classificazione delle sonde ecografiche secondo Spaulding, in base al rischio di infezioni crociate, al tipo di procedura e agli agenti patogeni coinvolti. Sono inoltre elencati i disinfettanti e i tipi di gel consigliati per ogni tipo di procedura.**

Classificazione di Spaulding	Sonde non critiche	Sonde semi-critiche	Sonde critiche
Rischio di cross-infezione	Basso	Medio	Alto
Contatto con la sonda	Cute intatta	Tagli cutanei Cicatrice/ferite cutanee Endocavitario (scansioni transvaginali o transrettali)	Procedure intraoperatorie Biopsie Accessi vascolari periferici Ablazioni vascolari Blocchi neurali Prelievo transvaginale degli ovociti
Livello di disinfezione	Basso	Alto	Sterilizzazione o disinfezione di alto livello
Patogeni	<b>Virus capsulati</b> (SARS-CoV-2, H1N1, ecc.) <b>Batteri vegetativi</b> ( <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>E. coli</i> )	<b>Funghi</b> ( <i>Cryptococcus Neoformans</i> ) <b>Virus non capsulati</b> (HPV, Rotavirus, Rhinovirus) Micobatteri	<b>Spore batteriche</b> (ad es. <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Clostridium difficile</i> )
Disinfettanti raccomandati	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcol etilico</li> <li>• Alcol isopropilico</li> <li>• Ag. ammonio quaternario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ag. germicidi fenolici</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perossido di idrogeno</li> <li>• Sterilizzanti chimici</li> <li>• Germicidi (ad es. formulazioni di glutaraldeide)</li> </ul>
Gel	Non sterile	Batteriostatico o sterile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sterile</li> </ul>

mucose non intatte, siti chirurgici recenti. Il gel batteriostatico può essere utilizzato su superfici mucose intatte (Tab. II).

Per quanto riguarda le barriere protettive, sono disponibili dei coprisonda con dimensioni dei pori < 30 nm che bloccano la maggior parte dei virus, incluso il papillomavirus umano (HPV, 50 nm). Esse possono essere particolarmente utili nella prevenzione della contaminazione incrociata tramite sonde transvaginali. Qin et al. suggeriscono di utilizzare come barriera protettiva un particolare nastro adesivo in acrilato sensibile alla pressione, che è in grado di prevenire l'infezione crociata ma con minore impatto sulla chiarezza delle immagini ecografiche<sup>12</sup>. Tali nastri sono già utilizzati in altri campi medici come coperture per ferite o sistemi terapeutici transdermici, grazie alle loro proprietà atossiche, trasparenti e meccaniche, nonché alla capacità di non lasciare residui. Questo metodo si è dimostrato efficace anche nel ridurre i tempi della procedura, diventando più compatibile con il carico di lavoro ospedaliero o ambulatoriale. In conclusione, data la potenziale trasmissibilità degli agenti patogeni, nonché la frequenza delle infezioni nosocomiali ed ambulatoriali, gli operatori sanitari dovrebbero conoscere e limitare il più possibile tale evenienza, come ci ha insegnato recentemente la pandemia COVID-19. Devono pertanto essere attuate le misure massime di prevenzione e protezione per i pazienti,

soprattutto gli immunocompromessi e soggetti ad alto rischio. Tuttavia, come abbiamo brevemente illustrato, il rischio di contaminazione incrociata è spesso generato anche da altri agenti patogeni che potrebbero sopravvivere ad una non corretta o addirittura mancata disinfezione delle sonde ecografiche. Radiologi ed ecografisti dovrebbero quindi prestare attenzione a questa problematica, che si presenta in differenti forme, a seconda della tipologia di procedura eseguita.

### Bibliografia

- Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill* 2012;17:20316.
- Schreiber PW, Sax H, Wolfensberger A, et al. The preventable proportion of healthcare-associated infections 2005-2016: Systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39:1277-1295.
- Nyhnen CM, Humphreys H, Nicolau C, et al. Infection prevention and ultrasound probe decontamination practices in Europe: a survey of the European Society of Radiology. *Insights Imaging* 2016;7:841-847.
- Leroy MJ. Risk of endovaginal and transrectal ultrasonography. *J Hosp Inf* 2012;83:99-106.
- Vickery K, Gorgis VZ, Burdach J, et al. Evaluation of an automated high-level disinfection technology for ultrasound transducers. *J Infect Public Health* 2014;7:153-160.
- Disinfection of Healthcare Equipment. CDC [Internet] Available from: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/healthcare-equipment.html>
- Abramowicz JS, Evans DH, Fowlkes JB, et al; WFUMB Safety Committee. Guidelines for Cleaning Transvaginal Ultrasound Transducers Between Patients. *Ultrasound Med Biol* 2017;43:1076-1079.
- Rutala A, Weber DJ, HICPAC, CDC. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities; 2008 [Internet] Available from <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/47378>
- Guideline for Ultrasound Transducer Cleaning and Disinfection. *Ann Emerg Med* 2018;72:e45-e47.
- American Institute for Ultrasound in Medicine (AIUM). Guidelines for cleaning and preparing external and internal-use ultrasound probes between patients, safe handling, and use of ultrasound coupling gel. 2020 [Internet] Available from: [https://www.aium.org/accreditation/Guidelines\\_Cleaning\\_Preparing.pdf](https://www.aium.org/accreditation/Guidelines_Cleaning_Preparing.pdf)
- Kollmann C, Salvesen K. Best Practice recommendations for cleaning and disinfection of ultrasound transducers whilst maintaining transducer integrity. European Committee for Medical Ultrasound Safety (ECMUS). 2017 [Internet] Available from: [http://www.efsumb-archive.org/safety/resources/2017-probe\\_cleaning.pdf](http://www.efsumb-archive.org/safety/resources/2017-probe_cleaning.pdf)
- Qin Y, Zhang A, Wang X, et al. Acrylate pressure-sensitive adhesives tape as cover membrane for preventing ultrasound probes from cross-infections. *Surf Interfaces* 2021;27:101503.



**SIMG**  
SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE

# HS-Newsletter



**Health Search**  
**Istituto di Ricerca della S.I.M.G.**  
**(Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie)**

N.1 Vol.29 Gennaio-Febbraio 2022

## INDICE DEGLI ARGOMENTI

Studio di coorte multinazionale sulla mortalità dei pazienti con asma e asma grave .....	2
Predizione del rischio di esiti gravi in seguito a infezione da COVID-19 in Medicina Generale: sviluppo e validazione di un indice di vulnerabilità per un'equa assegnazione dei vaccini .....	4
Collaborazioni e Progetti Nazionali/Internazionali .....	6-8
Health Search Dashboard .....	9

## RICERCA INTERNAZIONALE

### Studio di coorte multinazionale sulla mortalità dei pazienti con asma e asma grave

L'asma è una delle patologie respiratorie a maggiore diffusione, difatti, circa 300-400 milioni di persone ne sono affette in tutto il mondo.

A cura di *Marjolein Engelkes, Maria AJ de Ridder, Elisabeth Svensson, Klara Berencsi, Daniel Prieto-Alhambra, Francesco Lapi, Carlo Giaquinto, Gino Picelli, Nada Boudiaf, Frank C Albers, Sarah M Cockle, Eric S Bradford, Robert Y Suruki, Guy GO Brusselle, Peter R. Rijnbeek, Miriam CJM Sturkenboom, Katia MC Verhamme*

continua a pag. 2



## RICERCA INTERNAZIONALE

### Predizione del rischio di esiti gravi in seguito a infezione da COVID-19 in Medicina Generale: sviluppo e validazione di un indice di vulnerabilità per un'equa assegnazione dei vaccini

La pandemia di COVID-19 ha avuto un enorme impatto a livello globale, sia in termini di salute pubblica che in termini di onere socioeconomico. In tale contesto, l'Italia è stato il primo paese europeo in cui il SARS-CoV-2 si è diffuso in modo significativo.

A cura di *Francesco Lapi, Alexander Domnich, Alessandro Rossi, Ettore Marconi, Ignazio Grattagliano, Erik Lagolio, Gerardo Medea, Aurelio Sessa, Iacopo Cricelli, Giancarlo Icardi, Claudio Cricelli*

continua a pag. 4



## 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](mailto:info@healthsearch.it) Web: [www.healthsearch.it](http://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](mailto:medicithales@it.imshealth.com)

## RICERCA INTERNAZIONALE

# Studio di coorte multinazionale sulla mortalità dei pazienti con asma e asma grave

A cura di **Marjolein Engelkes<sup>a</sup>, Maria AJ de Ridder<sup>a</sup>, Elisabeth Svensson<sup>b</sup>, Klara Berencsi<sup>b</sup>, Daniel Prieto-Alhambra<sup>c, d</sup>, Francesco Lapi<sup>e</sup>, Carlo Giaquinto<sup>f</sup>, Gino Picelli<sup>f</sup>, Nada Boudiaf<sup>g</sup>, Frank C Albers<sup>h</sup>, Sarah M Cockle<sup>i</sup>, Eric S Bradford<sup>j</sup>, Robert Y Suruki<sup>k</sup>, Guy GO Brusselle<sup>l, m</sup>, Peter R. Rijnbeek<sup>a</sup>, Miriam CJM Sturkenboom<sup>n</sup>, Katia MC Verhamme<sup>a, \*\*</sup>**

<sup>a</sup> Medical Informatics, ErasmusMC, Rotterdam, the Netherlands

<sup>b</sup> Clinical Epidemiology, Aarhus, Denmark

<sup>c</sup> GREMPAL Research Group, Idiap Jordi Gol Primary Care Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Musculoskeletal Pharmacology and Device Epidemiology, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences (NDORMS), University of Oxford, UK

<sup>e</sup> SIMG, Florence, Italy

<sup>f</sup> Pédianet, Padova, Italy

<sup>g</sup> Research and Development, GlaxoSmithKline, Middlesex, UK

<sup>h</sup> Global Respiratory Franchise, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, United States

<sup>i</sup> Research and Development, GlaxoSmithKline, Brentford, UK

<sup>j</sup> Research and Development, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, United States

<sup>k</sup> UCB Biosciences, Raleigh, NC, USA

<sup>l</sup> Department of Respiratory Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

<sup>m</sup> Departments of Epidemiology and Respiratory Medicine, ErasmusMC, Rotterdam, the Netherlands

<sup>n</sup> Department of Epidemiology, Julius Center, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands

Tratto da: **Respiratory Medicine**

Sito web: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(20\)30059-7/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(20)30059-7/fulltext)

## Il contesto

L'asma è una delle patologie respiratorie a maggiore diffusione, difatti, circa 300-400 milioni di persone ne sono affette in tutto il mondo. Tale patologia è una delle principali cause di disabilità oltre ad avere un impatto negativo sulla qualità della vita di chi ne è affetto, con ripercussioni anche in termini di consumo di risorse sanitarie. Sfortunatamente, ad oggi non esiste una cura definitiva per l'asma, sebbene questa possa essere controllata, al fine di evitare episodi di riacutizzazione, attraverso specifici trattamenti

farmacologici, come descritto dalle principali linee guida esistenti su tale tematica clinica.

Ciò che tuttavia emerge dalle evidenze di letteratura è che l'incidenza "reale" di riacutizzazioni asmatiche sembra essere più elevata rispetto a quanto osservato dagli studi clinici randomizzati. Tali episodi, oltre ad essere associati con un incremento nella mortalità, determinano un aumento nei costi connessi sia diretti che indiretti, nonché un peggioramento in termini di qualità di vita.

Per quanto concerne la mortalità legata a tale patologia, sebbene

negli ultimi decenni questa si sia fortemente ridotta, ancora oggi si contano ogni anno circa 250.000 decessi asma-correlati.

L'aumento dell'età, un basso stato socioeconomico, l'abitudine al fumo, un ridotto FEV1 così come uno scarso controllo della patologia, risultano tutti fattori noti per essere associati ad un aumento della mortalità.

Ad oggi, sebbene vi sia una notevole quantità di evidenze relative ai tassi di mortalità nei pazienti con asma, sono tuttavia scarsi dati relativi ai tassi di mortalità per tutte le cause nonché a seguito di riacutizzazione.

## Lo studio

A partire da tali propositi, **il seguente studio si è posto l'obiettivo di stimare la mortalità per tutte le cause nei pazienti asmatici nonché quella patologia-correlata, oltre ad una valutazione dei tassi di mortalità a seguito di gravi esacerbazioni. Inoltre, sono state ricercate e identificate le caratteristiche maggiormente associate a decesso nei pazienti adulti con asma e asma grave.**

Per rispondere a tali obiettivi, sono stati messi a disposizione i dati di cinque diversi database europei, tra cui il database Health Search (HSD), della Società Italiana di Medicina General e della Cure Primarie (SIMG).

Entrando nel merito dello studio, in ogni database è stata inizialmente identificata una coorte di pazienti con asma, la quale è stata definita in base alla presenza di almeno un codice diagnostico di malattia in combinazione con la prescrizione/dispensazione di farmaci per l'asma (ICS, SABA, LABA, ICS/ LABA, LTRA, SAMA, SABA/SAMA, xantine e anti-IgE) nei 3 mesi precedenti o successivi la diagnosi. All'interno di tale coorte, è stata identificata una sotto-coorte di pazienti con asma grave. In particolare, in accordo con quanto riportato nelle linee guida GINA, i pazienti con asma grave sono stati definiti in base alla presenza di un trattamento con ICS ad alto dosaggio associato ad una terapia di controllo, per un periodo di almeno 120 giorni consecutivi. Per quanto concerne gli esiti in studio, l'esacerbazione asmatica è stata definita in base alla presenza di una delle seguenti condizioni: uso (acuto) di corticosteroidi sistemici, presenza di un accesso al pronto soccorso o ricovero in ospedale per riacutizzazione asmatica. Per quanto concerne le variabili potenzialmente associate con un aumento del rischio di morte nei pazienti con asma o asma grave, sono state analizzate le seguenti comorbidità: atopia (rinite allergica, eczema/dermatite atopica), rinosinusite

cronica, poliposi nasale, malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), depressione e ansia, sovrappeso e obesità, diabete mellito, malattia cardio e cerebrovascolari e cancro. L'abitudine al fumo è stata definita in base a quattro diverse categorie: "fumatore attuale", "fumatore passato", "non fumatore" o "stato di fumatore sconosciuto".

Entrando nel merito dei risultati dello studio, **a partire da una popolazione di oltre 16.000.000 di individui, sono stati indentificati**, previa esclusione dei soggetti affetti anche da BPCO, **più di 586.000 pazienti adulti con diagnosi di asma, dei quali il 7,3% con asma grave.**



Relativamente all'evento morte, **sono emersi più di 15.000 decessi nel corso del follow-up, per un tasso di mortalità riscontrato in HSD, standardizzato per età e sesso, pari a 5,5 eventi su 1000 persone-anno.** I tassi di mortalità risultavano più elevati nei pazienti con asma grave, con un range compreso tra 11,3 e 14,8/1000 persone-anno.

**Analizzando il tasso di mortalità per tutte le cause nei primi 7 giorni successivi ad un evento di riacutizzazione asmatica, questo variava tra il 14,1 ed il 59,9/1000 persone-anno tra i vari database.** Inoltre, i tassi di mortalità per tutte le cause restavano elevati fino al primo mese

successivo l'evento di esacerbazione per poi diminuire progressivamente.

**Per quanto concerne la caratterizzazione dei pazienti con asma andati incontro a decesso, emergeva come il sesso maschile, la presenza di precedenti gravi riacutizzazioni, uno stato di fumatore, nonché alcune comorbidità sottostanti (storia di cancro, malattie cerebrovascolari e storia di diabete) risultavano tutte variabili associate a un aumento della mortalità per tutte le cause. In particolare, un fumatore corrente presentava un aumento del rischio di decesso tra il 50 ed il 150%.**

## Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

Lo studio mette in luce la rilevanza scientifica e l'utilità del database Health Search che, al pari di pochi altri database europei, può essere impiegato per condurre analisi real-world di grande rilevanza clinica ed epidemiologica. Difatti, solo mediante fonti di dati di buona qualità, con una grande diversità di informazioni (cliniche e non), e che riguardano un'ampia popolazione, è possibile contribuire ad analizzare anche problematiche che per loro natura potrebbero essere difficilmente tracciate dai MMG. **Così facendo si impiegano i dati del mondo reale o real world data per descrivere in maniera estesa l'epidemiologia di un fenomeno clinicamente impattante come l'asma e l'asma grave, nonché per riuscire a definire quelle che sono le caratteristiche cliniche e gli stili di vita maggiormente associati con la mortalità. Questi risultati, nonché i dati sui quali sono stati estrapolati, sono di estremo interesse non solo per il mondo della ricerca, ma anche perché mettono in luce dove è necessario intervenire così da migliorare la gestione e conseguentemente la sopravvivenza di tali pazienti.**

## RICERCA INTERNAZIONALE

# Predizione del rischio di esiti gravi in seguito a infezione da COVID-19 in Medicina Generale: sviluppo e validazione di un indice di vulnerabilità per un'equa assegnazione dei vaccini

**Francesco Lapi**<sup>1</sup>, **Alessandro Rossi**<sup>1</sup>, **Alexander Domnich**<sup>1</sup>, **Ettore Marconi**<sup>1</sup>, **Ignazio Grattagliano**<sup>3</sup>, **Erik Lagolio**<sup>3</sup>, **Gerardo Medea**<sup>3</sup>, **Aurelio Sessa**<sup>3</sup>, **Iacopo Cricelli**<sup>1</sup>, **Giancarlo Icardi**<sup>2,4</sup>, **Claudio Cricelli**<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Health Search, Italian College of General Practitioners and Primary Care, Florence, Italy

<sup>2</sup> Hygiene Unit, San Martino Policlinico Hospital - Irccs for Oncology and Neurosciences, Genoa, Italy

<sup>3</sup> Italian College of General Practitioners and Primary Care, Florence, Italy

<sup>4</sup> Department of Health Sciences (DISSAL), University of Genoa, Genoa, Italy

Tratto da: **Expert Review of Vaccines**

Sito web: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14760584.2022.2019582?journalCode=ierv20>

## Il contesto

La pandemia di COVID-19 ha avuto un enorme impatto a livello globale, sia in termini di salute pubblica che in termini di onere socioeconomico. In tale contesto, l'Italia è stato il primo paese europeo in cui il SARS-CoV-2 si è diffuso in modo significativo.

Numerose condizioni cliniche hanno dimostrato di aumentare il rischio di ospedalizzazione e di mortalità correlate alla malattia di COVID-19. In particolare, l'età avanzata nonché la presenza e la tipologia di comorbidità (es. malattia cardiovascolari e respiratorie) si sono dimostrate le più associate a tale aumento di rischio. Per tali ragioni, in Italia, le attuali raccomandazioni per la vaccinazione anti COVID-19 si basano sul livello di fragilità e sull'età.

Un valido approccio per prevedere, e prevenire, un esito grave si basa sulla realizzazione di indici prognostici.

Durante la pandemia di COVID-19, in particolare nelle prime fasi, l'utilità di questi algoritmi è stata ulteriormente

enfattizzata data la limitata disponibilità dei vaccini. **Difatti, un indice prognostico accurato può aiutare a definire una priorità nell'uso dei vaccini in caso di scorte limitate;**



aspetto di primaria importanza per i Medici di Medicina Generale (MMG).

Nel corso della pandemia sono stati sviluppati numerosi indici prognostici di esiti gravi dovuti al COVID-19. Tuttavia, la totalità di tali modelli presentava un alto o poco chiaro rischio di bias,

nonché le loro performance erano state probabilmente sovrastimate. In tal senso, una delle principali sfide per i modelli prognostici è la validità esterna, cioè mantenere le medesime performance su una popolazione differente rispetto a quella sul quale è stato sviluppato.

In Italia sono stati validati alcuni modelli prognostici di progressione del COVID-19, i quali, sebbene caratterizzati da buoni risultati, sono stati tutti sviluppati esclusivamente sui dati ospedalieri e quindi non rappresentativi della popolazione generale né adatti al setting delle cure primarie ed ai MMG.

## Lo studio

Il seguente studio, condotto da SIMG in collaborazione con l'Università di Genova e con l'Unità di Igiene dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova, si è posto l'obiettivo di sviluppare e validare un indice prognostico di esiti gravi in seguito a infezione da SARS-CoV-2 per il

### setting delle cure primarie.

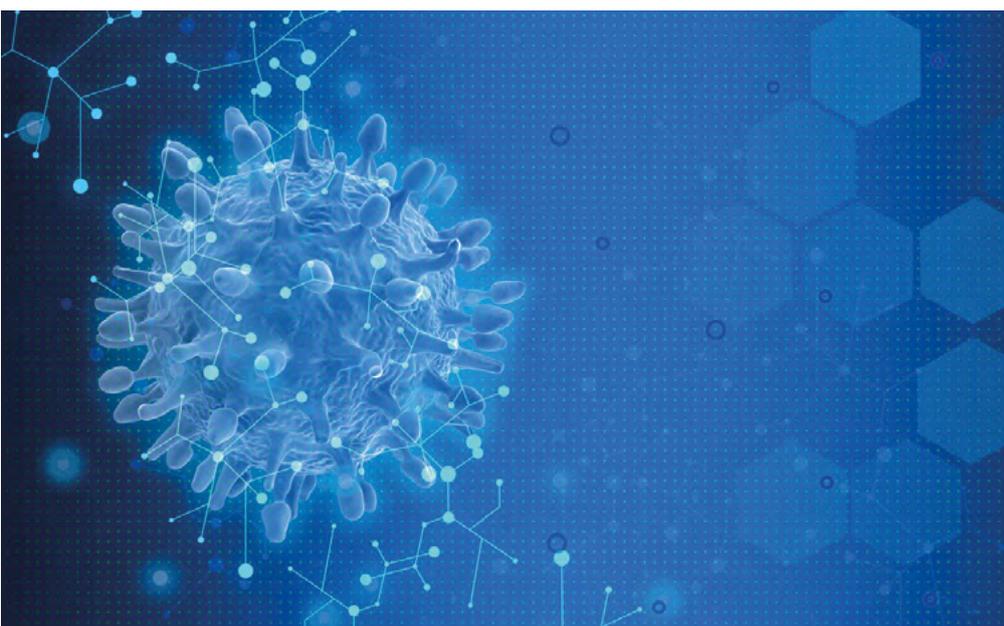
La coorte di studio comprendeva pazienti di età maggiore o uguale a 15 anni con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 (data indice), definita sia tramite codice diagnostico che laboratoristico, tra il 1 gennaio e il 31 dicembre 2020. Tali pazienti sono stati seguiti dalla data dell'indice fino a uno dei seguenti eventi: ricovero/decesso correlato a COVID-19 (data dell'evento), fine della registrazione presso il proprio MMG, fine del periodo di studio (31 dicembre 2020). Successivamente, la coorte è stata divisa casualmente in due campioni (rapporto 1:1); un campione di "sviluppo" ed un campione di "validazione". Per quanto concerne la definizione dell'outcome, sono stati sviluppati due distinti algoritmi operativi allo scopo di identificare i casi "certi" o "probabili" di ospedalizzazione e/o decesso connessi alla malattia di COVID-19. Infine, sono state selezionate una serie di variabili cliniche e demografiche – predittori – note per essere associate con l'outcome in studio. In particolare, sono state considerate tutte le condizioni patologiche riportate nel documento "Raccomandazioni ad interim sui gruppi target della vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19" redatto dal Ministero della Salute; condizioni utilizzate per la definizione delle categorie di fragilità.

Entrando nel merito dei risultati, sono stati selezionati un totale di oltre 47.000 pazienti. Durante il follow-up, sono stati registrati 2.770 ricoveri e/o decessi correlati a COVID-19, con un tasso di incidenza complessivo di 1,13 per 100 mesi-persona.

L'età, il sesso nonché numerose variabili cliniche, come l'insufficienza renale, le malattie cerebrovascolari, un elevato livello di disabilità e molte altre, sono risultate significativamente associate con l'insorgenza di esiti gravi. Il modello

finale è risultato in grado di spiegare il 60% (95%CI 58–63%) della varianza per ricoveri e/o decessi correlati a COVID-19, per un'area sotto la curva (AUC) per all'84%. Inoltre, tale score dimostrava delle ottime performance anche in seguito a validazione su coorte esterna.

Come sottolineato dagli autori, tale score garantisce al MMG la possibilità di visualizzare il rischio di un proprio assistito di sviluppare gravi complicanze correlate al COVID-19. Questo ovviamente è particolarmente importante nell'ottica di dare priorità agli interventi, come nel caso di trattamenti eziologici (ad es. anticorpi monoclonali o altri farmaci antivirali).



Inoltre, i futuri scenari relativi ad una evoluzione dell'attuale pandemia di COVID-19 non sono chiari, sebbene l'ipotesi che il virus SARS-CoV-2 diventi un altro patogeno stagionale endemico sembra realistica. In questo scenario, il ruolo dei MMG nel limitare l'onere socioeconomico legato al COVID-19 aumenterà in modo esponenziale. Difatti, in Italia la maggior parte dei vaccini contro l'influenza stagionale vengono somministrati proprio dai MMG.

### Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

Lo studio mette in luce le potenzialità del database HS nello sviluppare modelli che siano in grado di valutare la vulnerabilità dei pazienti in carico alla Medicina Generale, relativamente al rischio di esiti gravi connessi alla malattia di COVID-19. Tale strumento aiuterà a dare una priorità alle misure preventive e terapeutiche nel contesto delle cure primarie.

In conclusione, lo studio supporta l'idea che i dati inclusi nel database HS e raccolti da MMG qualificati siano in grado di fornire degli strumenti utili ad una gestione e presa in carico sempre più centrata ai principi della *Patient-Centered Care*.

## Collaborazioni e Progetti Nazionali



### CEIS Tor Vergata

[www.ceistorvergata.it](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://www.aifa.gov.it/l-uso-degli-antibiotici-in-italia-rapporto-nazionale-anno-2018)

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

## Osservatorio Nazionale sulla Salute delle Regioni Italiane

[www.osservasalute.it](http://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.



### **EMIF - Platform** (European Medical Information Framework)

[www.emif.eu](http://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](http://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](http://www.pharmo.nl)

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



# Health Search Dashboard

## Health Search Dashboard

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

- Panel Ricercatori HS**  
Proiezione impegnata 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 previsione**  
Score predittivi di patologia
- Richieste del Ricercatore**  
Analisi ad hoc per patologia

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

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

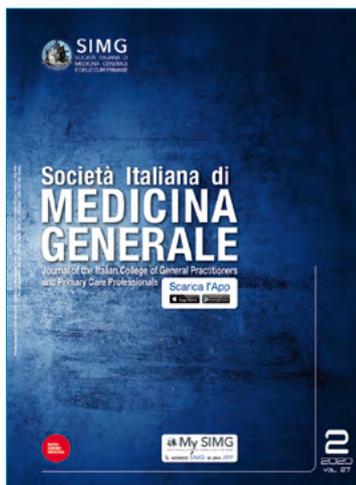


- Problematiche Pneumologiche
- Problematiche Dermatologiche e Osteomuscolari
- Problematiche Cardiocircolatorie
- Problematiche Renali e Urologiche
- Problematiche Andrologiche
- Problematiche Gastroenterologiche
- Problematiche del Sonno
- Problematiche Endocrinologiche
- Problematiche Metaboliche
- Problematiche Neurologiche
- Stile di Vita
- Problematiche Epatiche

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



[www.healthsearch.it/dashboard](http://www.healthsearch.it/dashboard)



### Informativa Regolamentare

Ai sensi della legge 24 art 5,  
– qualunque raccomandazione contenuta nelle comunicazioni/riviste/publicazioni/software prodotte o sviluppate da SIMG o con il suo contributo  
e  
– parimenti qualunque dichiarazione, opinione e parere scientifico o professionale di soci di SIMG effettuati (a titolo meramente esemplificativo) nel corso di Convegni, Advisory Boards, Commissioni, Congressi, eventi scientifici o ECM qualora non esplicitamente autorizzate e condivise da SIMG

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

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

# Istruzioni per gli Autori



<https://goo.gl/P5PNws>

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

Le richieste di pubblicazione devono essere indirizzate a:  
[rivista@simg.it](mailto:rivista@simg.it).

## Articoli

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

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

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

## Casi Clinici

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

## Iconografia

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

## Bibliografia Essenziale

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

**Esempi di corretta citazione bibliografica per:**  
articoli e riviste:

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

libri:

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

capitoli di libri o atti di Congressi:

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

**L'ANGOLO DELLO SPECIALISTA**

# Saper prescrivere un antibiotico nelle infezioni acute delle vie respiratorie

Gianfranco Sevieri, Pierpaolo Isidori

Specialisti in Malattie dell'Apparato Respiratorio

## Riassunto

L'insorgenza sempre più frequente di super batteri resistenti agli antibiotici impone, nel tentativo di arginarla, una maggiore consapevolezza nella prescrizione e nell'impiego di tali farmaci. Una scelta errata della molecola, la prescrizione di un dosaggio inadeguato e una durata eccessiva della terapia sono tra i principali responsabili dello sviluppo di ceppi resistenti: questo articolo si propone come guida e supporto nella prescrizione di antibiotici per trattare le più comuni infezioni delle vie respiratorie, sia alte che basse.

Sostenere l'uso empirico degli antibiotici senza conoscerne la farmacocinetica e la farmacodinamica conduce inevitabilmente a errori di scelta, dosaggio e durata della terapia. Questo porta alla **crescita dell'antibiotico-resistenza**, definita dall'ISS "la pandemia silenziosa" e dall'Economist "Uno scenario apocalittico": la nascita di "super batteri" sempre meno sensibili agli antibiotici<sup>1,2</sup>.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si tratta di una minaccia crescente: ci stiamo dirigendo verso "un'era post antibiotica" in cui anche infezioni comuni continueranno a uccidere. A dimostrazione di ciò, nel 2019 il Rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha schedato l'Italia come maglia nera dell'antibiotico-resistenza, con 200.000 casi annui direttamente correlati alla perdita di efficacia degli antibiotici e con 10.000 decessi solo nel 2018<sup>3</sup>.

L'*European Centre for Disease prevention & Control* (ECDC) ha dichiarato che questi super batteri possono infettare sia soggetti ospedalizzati sia residenti in RSA (Residenze Sanitarie Assistenziali), dove un'alta percentuale di pazienti riceve antibiotici non necessari o inappropriati e per più tempo di quanto raccomandato. Questi batteri resistenti, nell'ultima decade, sono divenuti responsabili anche di infezioni comunitarie. Ed è proprio in comunità che viene prescritto il 90% degli antibiotici, secondo l'ECDC.

La **prima causa** di antibiotico-resistenza è legata a un uso eccessivo di queste molecole, con conseguente selezione di ceppi resistenti<sup>5</sup>. Gli antibiotici, infatti, sono efficaci quando necessari, ma dannosi in caso di abuso o di uso inappropriato.

Il rapporto dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2019

ha inserito l'Italia al quarto posto per consumo di antibiotici dopo Turchia, Grecia e Cipro<sup>6</sup>, mentre l'ISS ha rilevato che un medico su dieci prescrive un antibiotico solo perché lo richiede il paziente, sebbene sappia che non è necessario. Spesso si pensa che gli antibiotici, anche se dati inutilmente, non causino danno: in realtà questi sono gli unici farmaci che subiscono una perdita di efficacia nel tempo. Il **secondo responsabile** della resistenza agli antibiotici è il loro uso in modo inappropriato<sup>1</sup>.

## I tre errori capitali

### Una scelta errata

La scelta iniziale, anche se empirica, è cruciale nel determinare positivamente il risultato della terapia. Prescrivere un antibiotico, infatti, significa **"ritagliare" l'antimicrobico sul paziente**, verificando sempre la

## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

**How to cite:** Sevieri G, Isidori P. Saper prescrivere un antibiotico nelle infezioni acute delle vie respiratorie. Rivista SIMG 2022;29(1):30-34.

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



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "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.

possibile presenza di fattori di rischio per patogeni difficili o resistenti come enterobatteri Gram-negativi, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* resistente, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente. I fattori di rischio per tali patogeni sono:

- ricovero per almeno due giorni negli ultimi tre mesi;
- anziani con patologie croniche e/o con frequenti contatti in ospedale;
- sistema immunitario compromesso;
- uso prolungato di antibiotici, corticosteroidi sistemici, inibitori di pompa protonica;
- individui che soggiornano in una RSA;
- soggetti che frequentano luoghi affollati o che vivono in regioni ad alta densità;
- soggetti che stanno a stretto contatto con altri (atleti, studenti, carcerati)-

#### Dosaggio inadeguato <sup>7</sup>

Prescrivere un antibiotico significa anche rispettare la sua farmacocinetica e la sua farmacodinamica (Fig. 1).

Gli antibiotici, infatti, si distinguono in tempo dipendenti e concentrazione dipendenti.

I farmaci **tempo dipendenti**, come i  $\beta$ -lattamici, devono mantenere nelle 24 ore una concentrazione nel sangue superiore alla

concentrazione minima inibente ( $MIC_{90}$ ), atta cioè a uccidere il 90% dei patogeni che hanno sostenuto l'infezione; per tale motivo l'**amoxicillina**, associata o meno all'acido clavulanico, va somministrata ogni 8 ore.

Gli antibiotici **concentrazione dipendenti**, invece, devono raggiungere subito la massima concentrazione nel sito di infezione al fine di prevenire l'insorgenza di mutanti resistenti; a questa categoria appartengono **macrolidi**, **fluorochinoloni** e **aminoglicosidi**.

Il vantaggio di un dosaggio ottimale sta, quindi, in un aumento della percentuale di guarigione clinica.

#### Durata eccessiva

La terapia antibiotica per infezioni comunitarie spesso eccede la durata raccomandata dalle linee guida <sup>8</sup>. I **riflessi negativi** di un trattamento prolungato possono comportare:

- rischio di ulteriori infezioni;
- reazioni allergiche;
- interazioni farmacologiche;
- diffusione ad altri pazienti di ceppi resistenti colonizzanti l'intestino.

Tra le strategie messe in atto per arginare l'antibiotico-resistenza troviamo:

- lo **sviluppo di nuove molecole**, che

purtroppo non procede speditamente. Sono poche, infatti, le molecole in grado di ridurre la continua diffusione di patogeni resistenti e alcune non sono altro che modificazioni di antibiotici già esistenti;

- un **impiego più razionale degli antibiotici**, scegliendoli con saggezza in virtù del loro spettro di azione e riducendone l'uso eccessivo, inappropriato e prolungato <sup>9,10</sup>.

### Uso appropriato degli antibiotici nelle infezioni respiratorie acute contratte sul territorio: consigli per una terapia di qualità <sup>11</sup>

Le infezioni acute del tratto respiratorio (Fig.2) rappresentano la causa più comune di visite ambulatoriali e prescrizione di antibiotici, spesso somministrati in eccesso e in modo inappropriato, contribuendo significativamente alla comparsa di fenomeni di resistenza. A tal proposito, le più importanti Società Scientifiche hanno elaborato **linee guida** volte ad arginare tale fenomeno, **migliorando la pratica clinica** nelle infezioni acute del tratto respiratorio in adulti sani e non immunocompromessi.

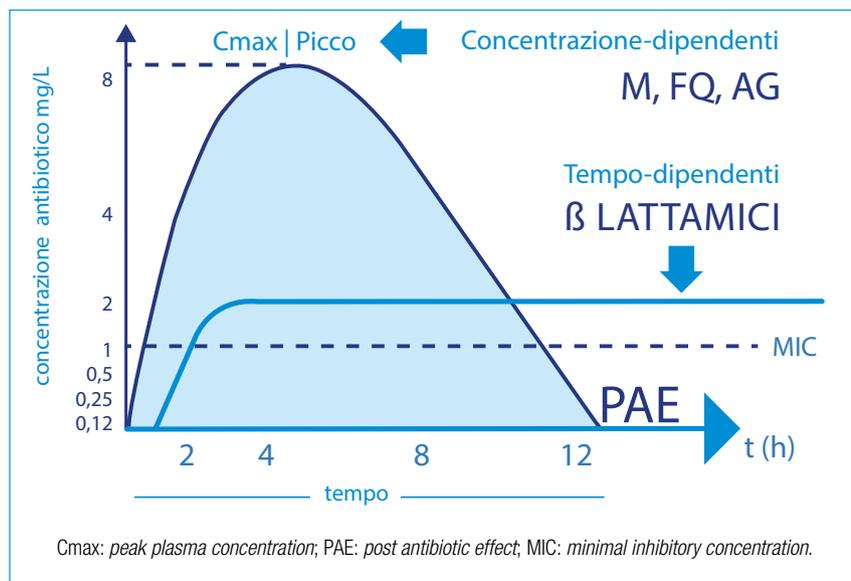
Una scarsa conoscenza degli antibiotici, infatti, può diventare responsabile di eventi avversi che variano in gravità, da lievi (gastroenterite ed eruzioni cutanee) a pericolosi per la vita (diarrea da *Clostridium difficile*, sindrome di Stevens-Johnson, anafilassi o morte cardiaca improvvisa).

Le infezioni respiratorie possono essere indotte sia da **virus** [*Rhinovirus* (RSV), virus influenzale, virus parainfluenzale, Adenovirus, Coronavirus] che da **batteri** [*S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, Legionella, *S. aureus*, MRSA (*Methicillin-Resistant S. aureus*), DRSP (*Drug-Resistant S. pneumoniae*), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*] e si suddividono a seconda che colpiscano il **tratto respiratorio superiore** o quello **inferiore**.

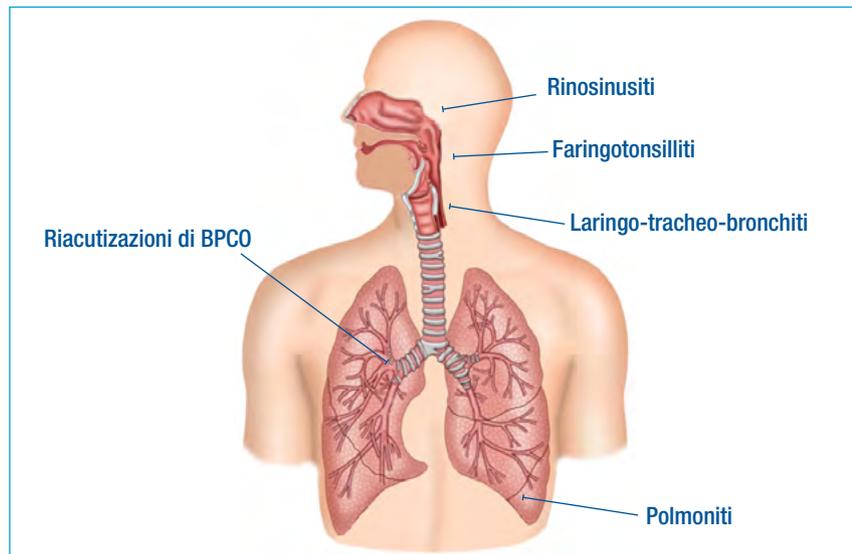
Le **infezioni del tratto respiratorio superiore** sono tra i problemi di salute umana più comuni. Non sorprende, quindi, che le

FIGURA 1.

Parametri farmacologici per un dosaggio razionale di un antibiotico (da Craig W. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of men. Clin Infect Dis 1998;26:1-12, mod.).



**FIGURA 2.**  
Infezioni acute respiratorie.



infezioni delle prime vie aeree siano uno dei motivi più frequenti per cui i pazienti si rivolgono al medico di base e una delle principali cause di assenza dalla scuola o dal lavoro. Le infezioni del tratto respiratorio superiore più comuni sono **faringite/tonsillite acuta, sinusite e otite media**, che si manifesta prevalentemente nei bambini. Sebbene tali infezioni non siano pericolose per la vita e si manifestino generalmente con sintomi lievi, causano un disagio significativo e la perdita di produttività. Alcune, inoltre, **possono avere gravi sequele**, come febbre reumatica o sindrome da shock tossico in seguito a faringite streptococcica.

#### Faringite da streptococco beta emolitico di gruppo A

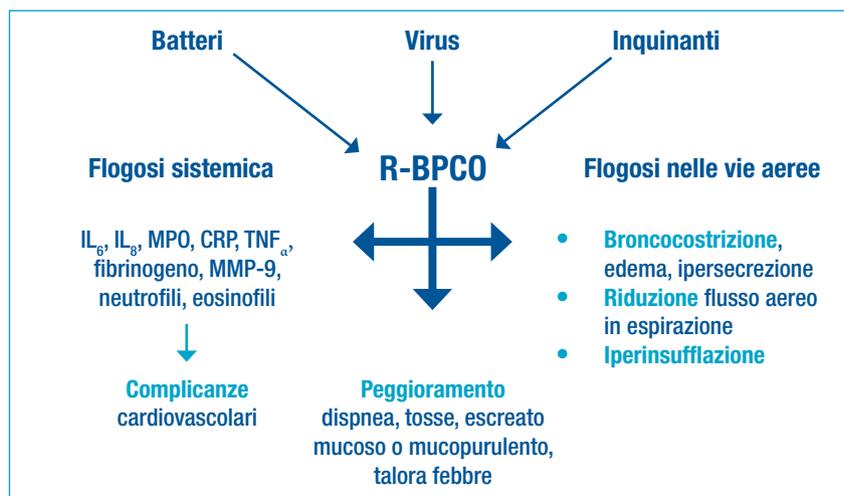
I pazienti con sintomi indicativi di faringite da streptococco di gruppo A devono essere trattati con somministrazione di antibiotico, solo dopo conferma dell'infezione per mezzo di un test rapido di rilevamento dell'antigene o di esame colturale per lo streptococco di gruppo A.

#### Rinosinusite acuta

L'approccio iniziale raccomandato è una vigile attesa a seguito della quale, se i sintomi persistono più di 10 giorni, è possibile iniziare la terapia antibiotica. Altri elementi

che indicano la necessità di iniziare un trattamento di questo tipo sono l'insorgenza di sintomi gravi, febbre alta ( $>39\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), secrezione nasale purulenta, dolore facciale che dura da almeno 3 giorni consecutivi o peggioramento dei sintomi che inizialmente stavano migliorando. In questi casi la terapia non deve superare i 5 giorni. Gli **agenti eziologici** che generalmente provocano questa patologia sono *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*.

**FIGURA 3.**  
Riacutizzazione di BPCO.



Le **infezioni del tratto respiratorio inferiore**, invece, si verificano meno frequentemente ma sono associate a **morbidità e mortalità significative**, rappresentando la principale causa di decessi a livello globale. Le due principali infezioni batteriche del tratto respiratorio inferiore sono le **esacerbazioni acute della bronchite cronica e la polmonite**.

#### Bronchite acuta

I medici **non devono** eseguire test o **iniziare una terapia antibiotica** in pazienti con bronchite, a meno che non sia presente escreato purulento o si sospetti una polmonite. Nel caso in cui sia necessario, il trattamento non deve superare i 5 giorni.

#### Riacutizzazione di BPCO (R-BPCO) <sup>12,13</sup>

Il decorso della BPCO è spesso costellato da **riacutizzazioni** definite clinicamente come un improvviso **peggioramento dei sintomi** quotidiani: dispnea, tosse, escreato mucoso o mucopurulento e talora febbre. La riacutizzazione si accompagna a un incremento dell'infiammazione nelle vie aeree e a un'infiammazione sistemica. L'aumento della flogosi nelle vie aeree provoca edema della mucosa bronchiale, broncospasma e aumento dell'espettorato, peggiorando la fase espiratoria e incrementando l'iperinsufflazione, principale causa della dispnea (Fig. 3).

La riacutizzazione causa un **permanente declino del FEV<sub>1</sub>**, ha un **impatto negativo sulla qualità di vita del paziente**, fa **progredire la BPCO** e può condurre a morte prematura, qualora gli episodi acuti siano frequenti e gravi.

I fattori scatenanti sono numerosi ma virus e batteri sembrano essere la causa più comune, tanto da essere stati isolati nel 78% dei casi.

#### Diagnosi di riacutizzazione

In presenza di un peggioramento dei sintomi in un paziente BPCO si dovrebbe sospettare un'esacerbazione ma la **diagnosi di certezza** deve escludere altre patologie: polmonite, embolia polmonare, scompenso cardiaco, aritmia, versamento pleurico, pneumotorace. Va segnalato che alcune esacerbazioni sono lievi e autolimitantisi mentre altre sono moderate e richiedono trattamento ambulatoriale oppure, se gravi, l'ospedalizzazione.

#### Trattamento

**Broncodilatatori short acting**, aumentando dosi e frequenza al bisogno.

**Steroidi sistemici** per 5/7 giorni, senza scalare il dosaggio.

**Gestione** delle comorbidità.

**Ossigenoterapia e/o ventilazione meccanica non invasiva.**

**Antibiotici** se l'escreato è purulento e/o proteina C reattiva > 40 mg/L (indici di riacutizzazione batterica).

Nei pazienti che hanno un **FEV<sub>1</sub> > 50%**, che abbiano avuto almeno una riacutizzazione senza ricovero negli anni precedenti e nessun fattore di rischio per patogeni difficili o resistenti, le linee guida della Società Europea di Pneumologia indicano come antibiotici da preferire i **beta-lattamici** (amoxicillina non protetta da acido clavulanico o cefalosporine orali) o i **macrolidi** (claritromicina o azitromicina).

Nei pazienti con **FEV<sub>1</sub> < 50%** o con più di 2 riacutizzazioni o almeno 1 ricovero per riacutizzazione negli anni pregressi e in presenza di fattori di rischio per ceppi difficili e/o resistenti, le linee guida indicano **amoxicillina protetta da acido clavulanico**,

### TABELLA I.

Indicatori di supporto prognostico e decisionale.

Indicatori di stabilità	Indicatori di instabilità
Temperatura ≤ 38°	Temperatura ≥ 38,5°, ipotermia < 36°
Frequenza cardiaca ≤ 100 battiti/min	Frequenza cardiaca > 100 battiti/min
Frequenza respiratoria < 25 atti/min	Frequenza respiratoria ≥ 25 atti/min (uso mm. accessori)
Pressione arteriosa: sistolica ≥ 90 mmHg, diastolica ≥ 60 mmHg	Ipotensione: sistolica < 90 mmHg, diastolica < 60 mmHg
SaO <sub>2</sub> ≥ 92%	SaO <sub>2</sub> < 92%
NO obnubilamento sensoriale	Stato confusionale
	Infiltrati multilobari o versamento

un **fluorochinolone** (levofloxacina) oppure terapia parenterale con β-lattamici in presenza di difetti di deglutizione.

#### Polmonite comunitaria (Community Acquired Pneumonia) <sup>14</sup>

La polmonite acquisita in comunità (CAP) è una delle malattie infettive più comuni ed è un'importante causa di mortalità e morbilità in tutto il mondo; il tasso di incidenza è stimato in 1,5-14 casi per 1.000 persone/anno.

Gli **agenti eziologici** responsabili della maggior parte dei casi di CAP sono i batteri *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis* e i virus dell'influenza A e B, i Rhinovirus e il virus respiratorio sinciziale. Una polmonite si definisce comunitaria in **assenza di ricovero nei 15 giorni precedenti** l'insorgenza. Si definisce polmonite comunitaria anche quella che insorge **entro le 48 ore** dal ricovero.

#### Polmonite comunitaria batterica

La polmonite comunitaria di origine batterica può colpire sia individui in buona salute, sia pazienti anziani (età > 65 anni), con patologie croniche concomitanti, che abbiano frequenti contatti con l'ospedale o che dimorino in strutture protette (RSA). Nel primo caso, il patogeno più frequentemente responsabile dell'insorgenza della patologia è lo **pneumococco**; nel secondo, i batteri da sospettare sono gli enterobatteri Gram-negativi, *Pseudomonas*, *S. aureus* meticilli-

no-resistente, pneumococco resistente <sup>14,15</sup>. La polmonite, inoltre, risulta essere **la complicanza più frequente del virus influenzale**, in quanto la coriza virale produce fluidi contenenti mucine che rappresentano un pabulum idoneo alla crescita di *Pneumococchi*, prima della loro aspirazione negli alveoli <sup>16</sup>.

La **diagnosi corretta** è la chiave per definire uno schema di trattamento appropriato. Innanzitutto, è necessario effettuare un accurato **esame anamnestico-clinico** a seguito del quale il sospetto di polmonite deve essere confermato con una **radiografia al torace**. L'esame culturale, la ricerca dell'antigene urinario per *Pneumococco* e il dosaggio della proteina C reattiva (poco sensibile e poco specifica) non sono raccomandati da fare "a domicilio" poiché non aiutano nella diagnosi rispetto all'imaging toracico e rischiano di ritardare il trattamento. Infine, prima di iniziare la terapia antibiotica, è importante **valutare clinicamente la stabilità** o l'instabilità del paziente, per decidere se trattarlo a domicilio o ospedalizzarlo <sup>14</sup> (Tab. I).

#### Trattamento a domicilio <sup>14</sup>

Se il paziente è **clinicamente stabile**, con o senza comorbidità, in assenza di fattori di rischio per *Pseudomonas* o per MRSA, le recenti linee guida indicano come preferenziale l'utilizzo di **beta-lattamico più macrolide**.

Come beta-lattamico si può scegliere fra **amoxicilina-clavulanico** (1 g ogni 8 ore) o una **cefalosporina** per via orale o intramuscolare. Il macrolide, invece, può essere la **claritromicina** (500 mg ogni 12 ore) oppure l'**azitromicina** (500 mg il 1° giorno e 250 mg dal 2° al 5° giorno).

L'alternativa a tale schema di trattamento è la **levofloxacin**, fluorochinolone respiratorio, in monoterapia con un dosaggio di 750 mg.

La durata della **terapia non deve superare i 5 giorni**<sup>14</sup>.

#### Trattamento del paziente ospedalizzato

Nel paziente che richiede **ospedalizzazione in degenza ordinaria**, senza fattori di rischio per MRSA o Pseudomonas, la terapia prevede: **beta-lattamico** per via endovenosa (ceftriaxone 1-2 g 1 volta/die, cefotaxime 1-2 g ogni 8 ore, ampicillina/sulbactam 1,5-3 g ogni 6 ore) associato a un **macrolide**, anch'esso da somministrare endovena (claritromicina 500 mg 2 volte/die, azitromicina 500 mg 1 volta/die). L'alternativa a questo trattamento è la **levofloxacin** (750 mg 1 volta/die ev).

In **terza giornata** viene proposta la **switch therapy** (o terapia sequenziale) se il paziente diventa clinicamente stabile: dalla somministrazione di un antibiotico per via endovena, si passa all'assunzione dello stesso principio attivo per via orale. In ogni caso, il trattamento antibiotico va iniziato rapidamente e non deve superare i 5 giorni<sup>14</sup>.

Se il paziente viene ospedalizzato per polmonite comunitaria **in terapia intensiva** e non ha fattori di rischio per MRSA o Pseudomonas, il trattamento prevede la somministrazione di due antibiotici endovena: **beta-lattamico più macrolide**, associazione il cui utilizzo è fortemente supportato dalle linee guida<sup>14</sup>, oppure un **beta-lattamico più fluorochinolone**.

Se la terapia antibiotica viene somministrata entro le prime ore dall'ospedalizzazione

la sopravvivenza è alta. Ogni ora di ritardo, infatti, incrementa il tasso di mortalità del 4% e la progressione della sepsi verso lo shock settico dell'8%<sup>17-19</sup>.

Nel paziente ricoverato in terapia intensiva il **trattamento con antibiotici può arrivare a 8 giorni**<sup>14</sup> e, in aggiunta a esso, occorre somministrare dei **corticosteroidi sistemici** per un breve ciclo della durata di 5/7 giorni<sup>14,20</sup>.

#### Bibliografia

- Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA* 2016;315:1864-1873.
- Martinez KA. Association between antibiotic prescribing for respiratory tract infections and patient satisfaction in direct-to-consumer telemedicine. *JAMA Intern Med* 2018;178:1558-1560.
- AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'antibiotico-assistenza. Dati 2019. [https://www.iss.it/documents/20126/0/RIS-1\\_2020+%281%29.pdf/e4505b37-4ccf-91dc-26e1-57bf05b06492?t=1605538351516](https://www.iss.it/documents/20126/0/RIS-1_2020+%281%29.pdf/e4505b37-4ccf-91dc-26e1-57bf05b06492?t=1605538351516)
- European Centre for Disease Prevention and Control. Key messages for primary care prescribers - 2018. <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/get-informed/key-messages/primary-care-prescribers>
- Spellberg B, Bartlett JG. The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med* 2013;368:299-302.
- Rapporto Nazionale OsMed 2019 sull'uso dei farmaci in Italia. <https://www.aifa.gov.it/-/rapporto-osmed-2019>
- Craig W. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-12.
- Pouwels KB, Hopkins S, Llewelyn MJ, et al. Duration of antibiotic treatment for common infections in English primary care: cross sectional analysis and comparison with guidelines. *BMJ* 2019;364:1440.
- Centers for Disease Control and Prevention. Get Smart: know when antibiotics work - 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. About antibiotic resistance. September 19, 2017. <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html> (Article Accessed March 22, 2018).
- Harris AM, Hicks LA, Qaseem A; High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2016;164:425-434.
- Wedzicha JA, Co-Chair, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2017;49:160079.
- Agusti A, Celli BR, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - Report 2021. <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/>
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e45-e67.
- Cillóniz C, Gabarrús A, Ferrer M, et al. Community-Acquired Pneumonia Due To Multidrug- And Non-Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa. *Chest* 2016;150:415-425.
- Garg S, Jain S, Dawood FS, et al. Pneumonia among adults hospitalized with laboratory-confirmed seasonal influenza virus infection-United States, 2005-2008. *BMC Infect Dis* 2015;15:369.
- Disselkamp M, Coz Yataco AO, Simpson SQ. Should broad-spectrum antibiotics be routinely administered to all patients with sepsis as soon as possible? Yes. *Chest* 2019;156:645-647.
- Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 2017;376:2235-2244.
- Whiles BB, Deis AS, Simpson SQ. Increased time to initial antimicrobial administration is associated with progression to septic shock in severe sepsis patients. *Crit Care Med* 2017;45:623-629.
- Wan YD, Sun TW, Liu ZQ, et al. A Systematic Review and meta-analysis of 15 randomised and controlled trials. *Chest* 2016;149:209-219.