



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Società Italiana di MEDICINA GENERALE

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



www.simg.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA

3
2022
VOL. 29

Periodico bimestrale. Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003, conv. in L. 27/02/2004, n. 46 art. 1, comma 1, DCB PSA - Contiene IP aut. trib. di Firenze n. 4087 del 12-05-99 - Gruppo - ISSN 1724-1375 (Print) - ISSN 1724-1383 (Online)



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Rivista Società Italiana di Medicina Generale

3
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

Alessandra Crosato
Sales Manager
Office: 050 3130239 • Mail: acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori
Digital Publishing & Media Manager
Office: 050 3130217 • Mail: mmori@pacinieditore.it

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

Grafica e impaginazione
Massimo Arcidiacono
Office: 050 3130231 • Mail: marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Editoriale

C. Cricelli..... 3

Medicina Pratica

L'ecografia *point of care* nelle cure palliative in Medicina Generale

F. Fichera, I. Paolini, E. Di Maggio, G. Piccoliori, P. Lora Aprile 5

L'associazione LABA-LAMA nella gestione del paziente con BPCO.

Il punto di vista della Medicina Generale

F. Aiello, A. Alunni, M. Berardi, F. Bordoni, M. Calzolari, A.P. Coviello, A. Crescenti,
C. D'Imperio, F. Freddo, C. Gallo, F. Lombardo, F.P. Lombardo, A. Metrucci,
C. Paci, L. Rossi, V. Russo, M. Scognamiglio, M. Uberti, M. Vio, T. Zedda 9

La Nota 99, luci e ombre: il punto di vista del medico di medicina generale

F.P. Lombardo 11

Opinioni

SIMG per il sociale, l'area dei professionisti della salute contro le disuguaglianze

L. Pagano, I. Miano, G. Nati, C. Cricelli 19

Raccomandazioni

Raccomandazioni per una strategia efficace contro la resistenza antimicrobica.

Dalla prevenzione vaccinale allo sviluppo e utilizzo dei nuovi antibiotici 22

Ricerca

La demenza: uno studio osservazionale di confronto tra una coorte di pazienti istituzionalizzati e i dati di Health Search

G. Cesca, R. Falanga 26

Forum Clinico

Antiaggreganti: sospendere o non sospendere e, se sì, come?

a cura di M. Amoroso, C. Villani 31

Case Report

La diagnostica di primo livello in Medicina Generale: un caso clinico di scompenso cardiaco associato a fibrillazione atriale di nuovo riscontro

S. Dubini, M. Monti 36

Il punto di vista dello Specialista

F.M. Bovenzi 38

L'Angolo dello Specialista

I lisati batterici nella prevenzione delle infezioni respiratorie:

il ruolo delle barriere epiteliali

G. Ferlazzo 40

Quando la fitoterapia è efficace. Esperienze cliniche dall'ambulatorio del medico di medicina generale con un dispositivo medico a base naturale per la tosse

M.G. Marchetta 48

Inserto Speciale

HS-Newsletter

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



www.facebook.com/pacinimedica

www.pacinimedica.it

Quarant'anni....

Potrebbe essere questo un compleanno speciale per la SIMG.

Fondata nel 1982, già nelle premesse era scritto ciò che oggi potrebbe e dovrebbe accadere: cambiare radicalmente la struttura, l'infrastruttura e le modalità stesse di organizzazione ed erogazione delle cure territoriali.

Pensate all'informatica. Quando creammo il primo software per la medicina, fummo insultati e derisi.

Badate MEGnet era l'evoluzione di una cartella clinica CARTACEA che creammo nel 1982 e di cui furono distribuite 350 mila copie. In pratica nessuno medico di famiglia teneva un registro, una cartella, un'annotazione dei suoi pazienti.

La SIMG nasce con il concetto di presa in carico innato. Utilizzavamo la digitalizzazione prima che il primo PC fosse messo in commercio. Sostenevamo la completezza della professione in tutte le sue componenti compresa l'organizzazione del personale di studio e della figura infermieristica quando al massimo negli studi medici c'era e, raramente, personale non qualificato.

Nel 1985 organizzammo il primo Congresso dedicato al lavoro di gruppo. Nel 1986 presentammo la prima proposta per la formazione specifica complementare. Sosteniamo da sempre il concetto di SPECIALIZZAZIONE DELLA MEDICINA GENERALE, al punto da organizzare il Convegno di Monate "L'anello mancante", in cui la creazione della specialità della Medicina Generale sembrava letteralmente a un passo.

Fummo protagonisti poi dell'introduzione della Formazione specifica in Medicina Generale. Pochi lo sanno, ma fino al 1978 la Medicina Generale delle mutue non prevedeva alcun titolo specifico. Chiunque poteva praticarla e chiunque poteva praticare insieme qualunque professione, anche più incarichi allo stesso tempo.

Anche quella battaglia che oggi ovviamente diamo per scontata, era osteggiata da tutti. Aldo Pagni li chiamava "I verdi pascoli della Medicina Generale". Chiunque poteva fare il medico di famiglia senza alcuna ulteriore specificazione.

Oggi qualcuno sta proponendo come novità rivoluzionaria gli stessi concetti che noi abbiamo progressivamente sviluppato e affinato in quaranta e passa anni.

Ma la SIMG nasce con una lucidità di visione che parte da un concetto diverso di professione. Inizialmente ispirata al *National Health Service* (NHS) inglese e al *Royal College of General Practitioners* (RCGP), incorporava sin dall'inizio l'inscindibilità tra formazione prelaurea, formazione complementare/specializzazione e formazione permanente.

Nel 1983 nasce la prima Scuola per Animatori di formazione a Villa Le Rondini e poi per anni, ad Artimino. Gli animatori di formazione applicarono sin dall'inizio la didattica dell'adulto, a piccoli gruppi, per obiettivi.

Da allora il processo di formazione della SIMG ha prodotto l'Alta Scuola, il College SIMG, SIMG Lab e la Scuola di Simulazione.

Quando altri proponevano la pratica ecografica per i medici di medicina generale (MMG), noi nel 1985 creammo a Bergamo la prima scuola di ecografia *bedside*.

Ma cosa significa compiere quarant'anni nell'epoca del PNRR (Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza) e della reboante grande riforma della Medicina Generale proposta oggi?



How to cite this article: Cricelli C. Editoriale. Rivista SIMG 2022;29(3):3-4.

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



OPEN ACCESS

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

Da una parte significa essere compiaciuti dalla constatazione che finalmente qualcuno ha compreso che così non si poteva andare avanti e che la costruzione della vera, nuova, moderna Medicina Generale era un processo appena abbozzato nel 1978 e mai neanche lontanamente realizzato.

Dall'altra esprimo la delusione per un impianto che capovolge il senso della medicina del territorio concentrando nell'*hub* le funzioni che invece dovevano essere potenziate nello *spoke*.

“Con il termine hub and spoke si intende un modello di sviluppo della rete delle compagnie aeree costituito da uno scalo dove si concentra la maggior parte dei voli. [...]”

Ad esempio, a parità di flusso di traffico tra due aeroporti spoke (Catania e Venezia, ad esempio), il convogliare traffico su un hub (come può essere Roma, ad esempio) permette, a parità di flusso, di realizzare più collegamenti in uno stesso periodo di tempo (più frequenze giornaliere).

Ciò è possibile a causa del fatto che, per uno spoke, il convogliare tutti i flussi verso gli altri spoke sullo hub si traduce in un incremento del flusso (definito come numero di passeggeri trasportati nell'unità di tempo) spoke-hub. In una rete hub and spoke si ha un flusso che giustifica più voli al giorno e quindi più flessibilità per i passeggeri, a scapito però del tempo di viaggio che risulta maggiore a causa dello stop-over nell'hub.

Si può facilmente capire come il successo di una rete hub and spoke dipenda quindi da fattori quali il numero di spoke collegati, la facilità di spostamento all'interno dell'aeroporto hub, la “centralità” dell'aeroporto hub rispetto al network servito. [...]” (Fonte: Wikipedia, https://it.wikipedia.org/wiki/Hub_and_spoke).

In altre parole creare una rete di *Hub* concentra funzioni periferiche verso una centrale di alto livello da cui partono servizi/voli per le tratte o le complessità maggiori.

Molte navette di servizio connettono gli *spoke*/studi dei MMG a un *Hub* che dovrebbe erogare prestazioni e processi integrati complessi.

Ma a pensarci bene questo modello che va bene per razionalizzare l'evoluzione *low cost* dei trasporti è esattamente l'opposto di ciò che serve ai clienti del SSN.

Essi non hanno bisogno e non desiderano viaggiare sulle lunghe tratte. Hanno bisogno di servizi, prestazioni e interventi “di prossimità”, vicini a casa, ai luoghi dove, sempre più vecchi e fragili, tali servizi devono essere erogati.

Sono QUEI SERVIZI CHE VANNO POTENZIATI. La digitalizzazione che serve è quella che semplifica i processi e che diviene l'alternativa allo spostamento fisico verso unità mastodontiche come i Distretti e le Case della Salute.

Quarant'anni dopo ribadisco: quella visione, quel modello che abbiamo pensato e affinato è diverso da questo modello tecnocratico/efficientistico proposto oggi. Costoso, inefficiente e moltiplicatore di funzione evolute al posto di sviluppare perifericamente servizi distribuiti ed efficienti.

Chiediamo: perché investire (ma dove le troveranno le risorse quando ormai l'emergenza economica prevale su quella COVID) su 60-70 mila unità di personale nelle CDC quando con lo stesso numero di unità potremmo finalmente costruire un'ottima ed efficiente rete territoriale di MMG.

Spero che non si pensi di risolvere i problemi distribuendo piccoli ausili diagnostici a medici che non hanno nemmeno il tempo di seguire adeguatamente i processi basilari della loro professione.

Quando verrà letto questo editoriale, le elezioni politiche del nostro Paese si saranno concluse.

Mi auguro che passata la sbornia del PNRR e di *Next Generation EU*, il nuovo governo rifletta bene su come rivedere alcuni processi e alcune ipotesi di allocazione di risorse che invece di potenziare il territorio lo indeboliscono a favore di una visione centralistica e burocratica della Medicina delle Cure Primarie.

Buon compleanno alla SIMG e a tutti quelli che questo percorso lo stanno, da poco o da molto tempo, compiendo insieme.

L'ecografia *point of care* nelle cure palliative in Medicina Generale

Fabio Fichera¹, Italo Paolini¹, Edoardo Di Maggio², Giuliano Piccoliori³, Pierangelo Lora Aprile³

¹ Area Ecografica SIMG; ² Consigliere Nazionale di Macroarea Sud e Isole, SICP; ³ Area Terapia del Dolore e Cure Palliative SIMG

Introduzione

La riduzione dei costi, la produzione di apparecchi portatili di dimensioni sempre più ridotte, la facilità d'uso, hanno reso l'ecografia *point of care* (POCUS) sempre più apprezzata e utilizzata. La relativa facilità del percorso formativo sta consentendo l'estensione della metodica anche alla Medicina Generale non solo in studio ma anche al domicilio dei pazienti con modalità tradizionalmente limitate agli studi specialistici e alle strutture ospedaliere. Le caratteristiche peculiari della POCUS la rendono particolarmente adatta alla gestione domiciliare dei pazienti in cure palliative (CP) sviluppando nuovi approcci di cura e ottenendo diversi benefici.

La POCUS può svolgere molti ruoli nelle CP domiciliari. I pazienti potrebbero evitare inappropriati e scomodi trasporti nelle strutture ospedaliere e ricevere al domicilio interventi palliativi prima non realizzabili in sicurezza¹. Nonostante l'applicazione nelle CP domiciliari non sia ancora sufficientemente sviluppata, la letteratura documenta come la metodica sia utilizzata a fini diagnostici e a fini terapeutici come strumento per supportare procedure palliative² (Tab. I).

Applicazioni diagnostiche

Nel monitoraggio della risposta alla terapia

L'ecografia nel contesto delle CP è utile per valutare la progressione clinica e per valutare la risposta alla terapia sulla base di criteri quale

la dimensione delle metastasi epatiche (Fig. 1) e la quantità del versamento ascitico (Fig. 2) o pleurico (Fig. 3), contribuendo significativamente alla valutazione prognostica³.

Nel dolore addominale

Calcolosi della colecisti

Nello stato di malnutrizione, nel digiuno pro-

lungato e nella nutrizione parenterale si formano più facilmente calcoli e sludge biliare, facilmente individuabili all'ecografia, che sono spesso causa di dolori anche di severa entità ai quadranti alti addominali.

Occlusione intestinale

L'occlusione intestinale rappresenta una complicanza che insorge nel 2% dei pazienti con

TABELLA I.
Applicazioni della POCUS nelle Cure Palliative.

Dolore addominale Calcolosi della colecisti Occlusione intestinale Ostruzione delle vie urinarie	Paracentesi ecoguidate
Dolore muscolo scheletrico Fratture costali e di ossa lunghe Versamenti articolari Tenosinoviti e borsiti Ematomi-ascessi	Toracentesi ecoguidate
Dispnea Scempenso cardiaco congestizio Versamenti pleurici e ascitici Edema polmonare Pneumotorace Polmoniti	Accesso venoso ecoguidato
Sospetto di complicanze da immobilità o da neoplasia TVP	Strategie analgesiche ecoguidate Artrocentesi Infiltrazioni
Valutazione di tumefazioni sottocutanee a insorgenza acuta	Monitoraggio della risposta alla terapia

Conflitto di interessi

Fabio Fichera e Italo Paolini dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Fichera F, Paolini I, Di Maggio E, et al. L'ecografia *point of care* nelle cure palliative in Medicina Generale. Rivista SIMG 2022;29(3):5-8.

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



OPEN ACCESS

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

FIGURA 1.
Metastasi epatiche da Ca del colon.



FIGURA 4.
Idronefrosi dx.



FIGURA 2.
Versamento ascitico in paziente con HCC.



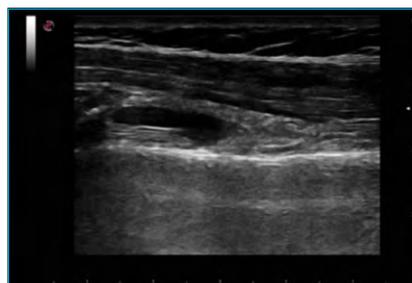
FIGURA 5.
Versamento intra articolare ginocchio.



FIGURA 3.
Versamento pleurico dx.



FIGURA 6.
Tenosinovite del capo lungo del bicipite.



neoplasia intra addominale o pelvica ⁴. La POCUS viene eseguita senza dover spostare il paziente e senza somministrazione di mezzo di contrasto. La diagnosi di occlusione è utile sia per la necessità di un trattamento sintomatico tempestivo, sia per la valutazione prognostica e per decidere eventuali ricoveri mirati alla risoluzione del problema specifico ⁵.

Ostruzione delle vie urinarie

Nel paziente anurico POCUS riesce con facilità a dirimere la diagnosi tra una ritenzione acuta di urina e una insufficienza renale acuta, valutando il volume vescicale. In caso di dolore addominale inferiore la valutazione dell'idronefrosi (Fig. 4) può semplificare l'iter diagnostico e guidare ulteriori interventi palliativi ^{6,7}.

Nel dolore muscolo scheletrico

Negli anziani le malattie muscolo scheletriche sono le cause più comuni di dolore. Nei pazienti in CP frequentemente la fonte di dolore più fastidiosa è secondaria a queste patologie e non alla patologia terminale. Questo tipo di dolore è spesso trascurato, focalizzando l'attenzione clinica solo sulla malattia principale. Questo atteggiamento conduce a perdere un'opportunità significativa per migliorare la qualità della vita nei pazienti con malattia terminale ^{8,9}.

Fratture di ossa lunghe e fratture costali

L'uso degli ultrasuoni al domicilio del paziente può identificare in modo affidabile le fratture costali e delle ossa lunghe che possono

essere misconosciute e causa di dolore nei pazienti allettati ¹⁰.

Versamenti articolari

Il dolore articolare complicato da un versamento può essere debilitante e può condurre a un significativo peggioramento della qualità di vita del paziente in CP (Fig. 5). La diagnosi precoce, senza spostamenti, con la successiva aspirazione e infiltrazione di corticosteroidi possono essere di notevole giovamento in questi pazienti ¹¹.

Tenosinoviti e borsiti

Le tenosinoviti e le borsiti possono essere causa di dolori significativi e di ridotta funzionalità in pazienti con mobilità già ridotta per la patologia terminale, riducendone ulteriormente l'autonomia e aumentando il carico del caregiver (Fig. 6). La POCUS può aiutare a diagnosticare le tenosinoviti e le borsiti e può essere utilizzata per guidare eventuali infiltrazioni ¹².

Nella dispnea

In caso di dispnea l'ecografia *point of care* è utile nel differenziarne l'eziologia: da insufficienza cardiaca congestizia, da versamenti pleurici o ascitici, da edema polmonare, da pneumotorace, da polmonite ¹³.

Insufficienza cardiaca congestizia

La POCUS valuta la presenza di versamento pericardico, stima in maniera qualitativa la frazione di eiezione ventricolare sinistra, paragona le dimensioni del ventricolo destro con quello sinistro, valuta le dimensioni e la collassabilità della vena cava inferiore, la collassabilità delle vene giugulari, il calibro delle vene sovraepatiche ^{14,15}.

Versamenti pleurici e ascitici

I pazienti con patologie neoplastiche avanzate sviluppano frequentemente versamenti ascitici e pleurici (Fig. 4) che interferiscono negativamente sulla qualità di vita causando dolore e dispnea. La valutazione ecografica di questi versamenti permette di valutarne l'entità, di monitorare la risposta alla terapia e di decidere sulla necessità di eventuali para o toracentesi ¹⁶. Per la quantificazione del versamento pleurico correla meglio con il volume effettivo rispetto alla radiografia del torace ¹⁷.

Edema polmonare

L'ecografia risulta più accurata della radiografia del torace nel riconoscere precocemente

l'edema polmonare^{18,19}. La diagnosi ecografica dell'edema polmonare precede le anomalie radiografiche. Nelle sindromi interstiziali e in particolare nell'edema polmonare, a causa del fluido patologico all'interno dell'interstizio polmonare e dello spazio alveolare, si creano degli artefatti chiamati Linee B dovuti a fenomeni di riverbero degli ultrasuoni. L'esame POCUS per l'identificazione delle linee B nell'edema polmonare è di facile apprendimento e necessità di pochi esami per raggiungere un adeguato livello di accuratezza²⁰.

Pneumotorace

La POCUS ha una buona accuratezza nella rilevazione dello pneumotorace (sensibilità dell'88% e una specificità del 99% vs TC), nettamente superiore a quella della radiografia tradizionale²¹. Nella dispnea associata o meno a dolore toracico puntorio, se provocati da pneumotorace, l'ecografia al posto di cura evidenzia l'assenza del tipico movimento della pleura (*sliding*) e, in modalità *M Mode*, la presenza del segno del codice a barre (*bar code*), permettendo una diagnosi tempestiva, senza necessità di spostamento del paziente.

Polmoniti

La diagnosi di polmonite basata sugli UUSS ha una sensibilità e specificità superiore a quella della radiografia tradizionale²². Per il riconoscimento di un consolidamento polmonare è sufficiente un breve periodo di addestramento di poche ore²³. L'ecografia riesce a individuare le zone di addensamento polmonare sub pleuriche anche di piccole dimensioni ma non riesce a evidenziare le lesioni situate profondamente nel parenchima polmonare²⁴. Questo rappresenta un limite dell'esame che deve essere sempre tenuto in considerazione.

Nel sospetto di complicanze da immobilità e da neoplasie

Le neoplasie e l'immobilità sono entrambi fattori di rischio per lo sviluppo di tromboembolismo venoso. L'ecografia a compressione semplificata (CUS), eseguibile al letto del paziente, è considerata un'indagine di prima linea che permette di giungere alla diagnosi senza ricorrere a somministrazione di mezzo di contrasto e senza spostamenti del paziente²⁵.

Trombosi venosa profonda - Trombosi venosa superficiale

La compressione ultrasonografica (CUS) viene eseguita a livello della vena femorale comune e della vena poplitea utilizzando la compres-

BOX Caso clinico 1

Corrado, 58 anni. Da 4 anni carcinoma del colon con metastasi epatiche già note, in chemioterapia. Ha dovuto sospendere la chemioterapia per leucopenia. Da due mesi dolore all'ipocondrio dx, nonostante la terapia con oppioidi. Talora vomito. Lamenta astenia. Alla POCUS due voluminose metastasi del lobo dx che infiltrano e superano la glissoniana. Concomita un discreto versamento ascitico (Figg. 7, 8).

FIGURA 7.
Due voluminose mts epatiche che infiltrano e superano la glissoniana.



FIGURA 8.
Versamento ascitico.



BOX Caso clinico 2

Marianna, 64 anni. Da 3 anni carcinoma mammella sinistra metastatizzato, in stato di malnutrizione. Da un mese dolori di severa entità all'epigastrio, non rispondenti a terapia con IPP. Alla POCUS colecisti iperdistesa, con lume totalmente occupato da sludge biliare; segno di Murphy ecografico ++ (Figg. 9, 10).

FIGURA 9.
Colecisti con sludge biliare.



FIGURA 10.
Idrope della colecisti con fango biliare.



sione per occludere il lume venoso. In caso di trombosi venosa profonda (TVP), il lume non è comprimibile.

Anche nelle trombosi venose superficiali (TVS) la valutazione ultrasonografica e compressiva in corrispondenza del tratto venoso interessato può fornire un supporto diagnostico di completamento all'esame clinico.

Nella valutazione di tumefazioni sottocutanee a insorgenza acuta

Una valutazione potenziata con l'uso della sonda ecografica consente una prima valutazione in queste situazioni accompagnando, quando possibile, la diagnosi a un provve-

dimento terapeutico quale, ad esempio un eventuale drenaggio di ematomi e ascessi.

Applicazioni terapeutiche

Paracentesi e toracentesi ecoguidate

In caso di versamento ascitico o pleurico che determini dolore e/o dispnea, l'esecuzione di una para o toracentesi ecoguidata può essere eseguita con successo al domicilio mantenendo standard di sicurezza adeguati²⁶⁻²⁸.

Accesso venoso ecoguidato

Nei pazienti in CP spesso sottoposti a molteplici terapie endovenose o a effetti venotos-

sici della chemioterapia, il dolore procedurale durante l'accesso vascolare rappresenta un ulteriore motivo di disagio e sofferenza. L'uso degli ultrasuoni per facilitare l'accesso venoso aumenta sensibilmente la probabilità di successo nei pazienti con difficile accesso venoso periferico²⁹.

Strategie analgesiche ecoguidate

Le artrocentesi e le infiltrazioni di anestetici locali e steroidi eseguite sotto guida ecografica possono fornire un sollievo sintomatico rapido. La guida ecografica in queste procedure garantisce il posizionamento dell'ago in maniera più accurata ed efficace ed è risultata meno dolorosa delle procedure guidate dalla palpazione³⁰.

La nostra esperienza

Nella nostra casistica personale la maggior parte dei pazienti in CP domiciliari per i quali è stata effettuata una POCUS era affetto da neoplasia. I sintomi più comuni che hanno condotto all'esecuzione dell'ecografia erano rappresentati dal dolore addominale, da sintomi ostruttivi urinari, dalla distensione addominale da sospetto di versamento ascitico. L'utilizzazione della POCUS per patologie polmonari (sospetto di versamenti pleurici, pneumotorace e polmoniti) è stato molto limitato, sebbene l'utilità della metodica è stata ben documentata nel differenziare le patologie polmonari in pazienti critici, tra cui polmonite, pneumotorace, embolia polmonare e interstiziopatie. L'esecuzione della POCUS è stata sempre ben accettata dai pazienti e ha contribuito a migliorare il rapporto medico-paziente. Riportiamo in appendice due casi clinici.

Conclusioni

L'ecografia *point of care* è uno strumento versatile a disposizione del medico, in grado di snellire e accelerare le strategie diagnostiche, diminuire gli spostamenti non necessari dei pazienti in ospedale, velocizzare il sollievo sintomatologico, ridurre le complicanze di diverse procedure palliative, aumentare la soddisfazione dei pazienti e di conseguenza migliorare la relazione medico-paziente. Può fornire assistenza e comfort ai pazienti palliativi fino al termine della vita. Questi punti di forza rendono la metodica perfettamente adattabile al modello delle CP al domicilio. Le applicazioni dell'ecografia *point of care* dovrebbe diventare lo standard di cura nella gestione di questa tipologia di pazienti. È auspicabile che

in futuro vengano condotti ulteriori studi per ampliare l'uso diagnostico e terapeutico della POCUS nelle CP domiciliari.

Bibliografia

- Mariani PJ, Setla JA. Palliative ultrasound for home care hospice patients. *Acad Emerg Med* 2010;17:293-296.
- Breakey N, Osterwalder J, Mathis G, et al. Point of care ultrasound for rapid assessment and treatment of palliative care patients in acute medical settings. *Eur J Intern Med* 2020;81:7-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.08.007>
- Nuernberg D, Jenssen C, Fröhlich E, et al. Ultrasound in palliative care medicine, Part II. *Z Gastroenterol* 2017;55:582-591. <https://doi.org/10.1055/s-0043-104780>
- Ferguson HJM, Ferguson CI, Speakman J, et al. Management of intestinal obstruction in advanced malignancy. *Ann Med Surg (Lond)* 2015;4:264-270. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2015.07.018>
- Gottlieb M, Peksa GD, Pandurangadu AV, et al. Utilization of ultrasound for the evaluation of small bowel obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2018;36:234-242. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.07.085>
- Herbst M, Rosenberg G, Daniels B, et al. Accuracy of point-of-care ultrasound for hydronephrosis in patients with suspected renal colic: a look at emergency providers with variable ultrasound experience. *Ann Emerg Med* 2013;62:S32-33. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2013.07.369>
- Pathan SA, Mitra B, Mirza S et al. Emergency physician interpretation of point-of-care ultrasound for identifying and grading of hydronephrosis in renal colic compared with consensus interpretation by emergency radiologists. *Acad Emerg Med* 2018;25:1129-1137. <https://doi.org/10.1111/acem.13432>
- Smith AK, Censer IS, Knight SJ, et al. The epidemiology of pain during the last two years of life. *Ann Intern Med* 2010;153:563-569.
- Del Fabbro E, Reddy SG, Walker P, et al. Palliative sedation: when the family and consulting services see no alternative. *J Palliat Med* 2007;10:488-492.
- Turk F, Kurt AB, Saglam S. Evaluation by ultrasound of traumatic rib fractures missed by radiography. *Emerg Radiol* 2010;17:473-477. <https://doi.org/10.1007/s10140-010-0892-9>
- Draghi F, Urciuoli L, Alessandrino F, et al. Joint effusion of the knee: potentialities and limitations of ultrasonography. *J Ultrasound* 2015;18:361-371. <https://doi.org/10.1007/s40477-015-0180-3>
- Chernack B, Knowlton SE, Kohler MJ. The Use of Ultrasound in Palliative Care and Hospice. *Am J Hosp Palliat Care* 2017;34:385-391. <https://doi.org/10.1177/1049909115625960>
- Lichtenstein D. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest* 2015;147:1659-1670. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1313>
- Evangelista A, Galuppo V, Méndez J, et al. Hand-held cardiac ultrasound screening performed by

family doctors with remote expert support interpretation. *Heart* 2016;102:376-382.

- Perera P, Mailhot T, Riley D, et al. The RUSH exam: Rapid Ultrasound in SHock in the evaluation of the critically ill. *Emerg Med Clin North Am* 2010;28:29-56, vii. <https://doi.org/11.1016/j.emc.2009.09.010>
- Landers A, Ryan B. The use of bedside ultrasound and community-based paracentesis in a palliative care service. *J Prim Health Care* 2014;6:148-151.
- Eibenberger KL, Dock WI, Ammann ME, et al. Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography. *Radiology* 1994;191:681-684.
- Gargani L, Volpicelli G. How I do it: lung ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound* 2014;12:25.
- Martindale JL, Wakai A, Collins SP, et al. Diagnosing acute heart failure in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2016;23:223-242.
- Gullett J, Donnelly JP, Sinert R, et al. Interobserver agreement in the evaluation of B-lines using bedside ultrasound. *J Crit Care* 2015;30:1395-1399.
- American Academy of Family Physicians. Recommended curriculum guidelines for family medicine residents: point of care ultrasound. AAFP Reprint No. 290D. https://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/medical_education_residency_program_directors/Reprint290D_POCUS.pdf. Published Dec 2016, Accessed Apr 27, 2018.
- Nazerian P, Volpicelli G, Vanni S, et al. Accuracy of lung ultrasound for the diagnosis of consolidations when compared to chest computed tomography. *Am J Emerg Med* 2015;33:620-625.
- Filopei J, Siedenburg H, Rattner P, et al. Impact of pocket ultrasound use by internal medicine house-staff in the diagnosis of dyspnea. *J Hosp Med* 2014;9:594-597.
- Orso D, Guglielmo N, Copetti R. Lung ultrasound in diagnosing pneumonia in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med* 2017. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000517>
- Gishen F, Trotman I. Bedside ultrasound – experience in a palliative care unit. *Eur J Cancer Care* 2009;18:642-646.
- Barsuk JH, Cohen ER, Feinglass J, et al. Clinical outcomes after bedside and interventional radiology paracentesis procedures. *Am J Med* 2013;126:349-356.
- Patel PA, Ernst FR, Gunnarsson CL. Ultrasonography guidance reduces complications and costs associated with thoracentesis procedures. *J Clin Ultrasound* 2011;40:135-141.
- Mercaldi CJ, Lanes SF. Ultrasound guidance decreases complications and improves cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest* 2013;143:532-538.
- Egan G, Healy D, O'Neill H et al. Ultrasound guidance for difficult peripheral venous access: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 2013;30:521-526. <https://doi.org/10.1136/emered-2012-201652>
- Sibbitt WJ, Kettwich LG, Band PA, et al. Does ultrasound guidance improve the outcomes of arthrocentesis and corticosteroid injection of the knee? *Scand J Rheumatol* 2012;41:66-72.

L'associazione LABA-LAMA nella gestione del paziente con BPCO - Il punto di vista della Medicina Generale

Flavio Aiello, Andrea Alunni, Mario Berardi, Federico Bordoni, Mauro Calzolari, Antonio Pompeo Coviello, Angelo Crescenti, Caterina D'Imperio, Francesco Freddo, Carmen Gallo, Fabio Lombardo, Francesco Paolo Lombardo, Antonio Metrucci, Claudio Paci, Letizia Rossi, Vincenzo Russo, Marco Scognamiglio, Marzio Uberti, Mariacarla Vio, Teresa Zedda

Area Respiratoria della Macroarea Cronicità SIMG Nazionale

La **bronco-pneumopatia cronica ostruttiva** (BPCO) è una malattia a elevata prevalenza in tutti i paesi del mondo. In Italia, le stime di prevalenza sono molto variabili; in letteratura, è possibile trovare stime di prevalenza pari a circa il 3% della popolazione, tratte da basi di dati della Medicina Generale ¹ o da registri delle prescrizioni di farmaci ^{2,3}, o superiori al 10% della popolazione, utilizzando dati tratti da survey su campioni di popolazione studiati mediante valutazione clinico-spirometrica ⁴. La BPCO è una patologia maggiormente presente nell'età avanzata, spesso legata ad abitudini e stili di vita non corretti come il fumo. Inoltre è una patologia sicuramente **sottodiagnosticata e sottostimata** ⁵. La BPCO è divenuta un problema di salute pubblica soprattutto per il moltiplicarsi degli effetti irreversibili dovuti a diagnosi tardive. Infatti, oltre alla marcata compromissione del sistema respiratorio, è spesso gravata da notevoli comorbidità, come quelle cardiovascolari, metaboliche, neoplastiche e psico-cognitive. Queste situazioni hanno un peso enorme non solo sulla qualità della vita di quanti ne sono affetti e dei loro familiari, ma incidono pesantemente sulla spesa sanitaria nazionale.

La grande differenza fra le prevalenze stimate

e la frequenza dei pazienti posti in terapia per la BPCO, suggerisce la presenza di un elevato numero di pazienti non identificati. Il **medico di medicina generale** (MMG) ha quindi un doppio compito: individuare i pazienti probabilmente affetti dalla BPCO e rivalutare la correttezza della diagnosi nei casi in cui questa non sia supportata da un esame spirometrico, in accordo a tutte le più note linee guida per una diagnosi accurata di malattia.

I pazienti da sottoporre ad esame spirometrico sono quei pazienti esposti a fattori di rischio, in primo luogo l'abitudine tabagica, ma anche sottoposti ad altri fattori irritanti, ormai ben noti, inquinamento outdoor e indoor o nei luoghi di lavoro, e che presentano sintomi evocativi di possibile BPCO, tosse, espettorato, e soprattutto dispnea ingravescente. Utili strumenti possono essere dei semplici questionari presenti nelle linee guida, che possono anche essere autosomministrati ai pazienti con sospetta BPCO. È importante anche che quei pazienti con diagnosi già nota di BPCO confermata dall'esame spirometrico, vengano sottoposti ad una spirometria di controllo nel follow-up, almeno entro un anno dopo la prima diagnosi allo scopo principalmente di identificare quei soggetti in cui il declino della funzione polmonare è più rapido, in base alle

caratteristiche individuali dei pazienti, ai sintomi e alla risposta alla terapia. La tempistica delle successive indagini non solo della spirometria, che oggi viene suggerita dalla Nota 99, ogni due anni, andrebbe valutata caso per caso, sulla base delle caratteristiche individuali dei pazienti BPCO.

La **spirometria** è lo strumento che consente di porre una diagnosi certa di BPCO quando, se presente ostruzione alla spirometria basale, dopo la somministrazione di un broncodilatatore, il valore del rapporto FEV1/FVC si mantenga inferiore al 70%.

È noto che il rapporto fisso FEV1/CVF post BD, sottostima l'ostruzione nei pazienti di età più giovane (< 50 anni) e tende a sovrastimarla nei pazienti di età più avanzata (> 50 anni). È stato proposto di utilizzare come riferimento per l'ostruzione il LLN (*Lower limit of normal*, limite inferiore di normalità) il valore di FEV1/CVF riferito al 95° percentile del predetto, ossia della popolazione di riferimento, come del resto riportato anche nella recente Nota 99.

La BPCO è comunque una condizione patologica eterogenea e di conseguenza la diagnosi e la gravità di tale patologia non possono essere determinate utilizzando un solo parametro. Le principali variabili da considerare sono le seguenti: grado di ostruzione al flusso,

Conflitto di interessi

Francesco Paolo Lombardo dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento con Guidotti o GSK.

How to cite this article: Aiello F, Alunni A, Berardi M, et al. L'associazione LABA-LAMA nella gestione del paziente con BPCO - Il punto di vista della Medicina Generale. Rivista SIMG 2022;29(3):9-10.

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



OPEN ACCESS

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

frequenza di riacutizzazioni, sintomatologia (dispnea, capacità di svolgere esercizio fisico), comorbidità, BMI.

Dal 1° settembre 2021, sulla base della **Nota 99**, per la prescrizione dei farmaci utilizzati nella terapia di mantenimento per via inalatoria nei pazienti affetti da BPCO, viene conferito al MMG l'incarico della tempestiva e accurata diagnosi dei soggetti affetti da BPCO e della prescrizione della terapia più efficace in quelli caratterizzati da lieve o moderato declino funzionale. La Nota 99 consente ai MMG di avviare la prescrizione di qualsiasi terapia inalatoria ad eccezione delle triplici terapie inalatorie in un unico device (SITT).

Da qui nasce l'opportunità per il medico di medicina generale dell'utilizzo nel paziente BPCO sintomatico di utilizzare la **doppia broncodilatazione**. Infatti precedentemente alla pubblicazione della Nota 99, che lo ha abolito, la prescrizione dei LABA/LAMA in unico device prevedeva il piano terapeutico rilasciato dallo specialista pneumologo, geriatra o internista. L'uso delle combinazioni LABA/LAMA a dose fissa in un singolo inalatore è supportato da un solido razionale farmacologico, una marcata sinergia d'azione documentata sulle vie aeree umane in vitro e un'efficacia clinica emersa dagli studi randomizzati controllati e da quelli osservazionali nel mondo reale. Tutte le combinazioni LABA/LAMA a dose fissa sono più efficaci dei LAMA o dei LABA da soli in termini di miglioramento della funzione polmonare, della dispnea e della qualità della vita. Esse sono anche superiori ai loro monocomponenti nel migliorare la capacità di esercizio nei pazienti con BPCO e ridurre le riacutizzazioni.

Sulla scorta delle considerazioni sopra riportate e sulla base delle evidenze scientifiche, proponiamo quanto segue:

1. L'uso dei broncodilatatori è fondamentale per la gestione dei sintomi della BPCO e la combinazione di broncodilatatori di diverse classi farmacologiche può migliorare l'efficacia terapeutica e ridurre il rischio di effetti avversi dovuti all'incremento della dose di un singolo broncodilatatore⁵.
2. I LABA, attivando i recettori beta2, aumentano la cAMP, mentre i LAMA inibendo gli M3 ottengono una riduzione del Ca intracellulare, favorendo una maggiore broncodilatazione. L'azione su due vie diverse ottiene un sinergismo d'azione che massimizza la broncodilatazione⁷.
3. I benefici delle combinazioni LABA/LAMA rispetto alle terapie con i monocomponenti in termini di funzione polmonare, dispnea e qualità della vita si mantengono dopo 12 mesi di trattamento, anche se la differenza tra le combinazioni LABA/LAMA e i monocomponenti sembra essere maggiore a 3 mesi, con una successiva progressiva modesta riduzione a 6 e 12 mesi⁸.
4. Le combinazioni LABA/LAMA permettono il miglioramento della gravità dei sintomi in pazienti con BPCO, la diminuzione dell'iperinsufflazione e il miglioramento dell'eliminazione dell'espettorato con riduzione della produzione di muco.
5. L'uso della combinazione LABA/LAMA rispetto alla monoterapia con LAMA o LABA (LG ATS2020, NICE 2020), nel paziente con dispnea più grave può essere presa in considerazione già dopo la diagnosi⁹⁻¹¹.
6. Sia i LABA che i LAMA hanno un potenziale di impatto sull'attività cardiaca. Tuttavia, le combinazioni LABA/LAMA a dose fissa sono caratterizzate da un profilo di sicurezza cardiovascolare accettabile.
7. Il rapporto rischio/beneficio della duplice terapia LABA/LAMA si conferma positivo.
8. Ha un'importanza fondamentale la diagnosi precoce di BPCO, che vede il MMG in prima linea con un'adeguata medicina di opportunità o di iniziativa, mirata ad una strategia di case finding, ovvero di diagnosi precoce, perché fra le criticità principali nella gestione della BPCO oltre alla sottodiagnosi, vi è appunto la diagnosi ritardata della BPCO in fase spesso avanzata di malattia, e se presente dispnea e sintomi avanzati con iperinsufflazione, l'utilizzo della doppia broncodilatazione, al fine di una desufflazione polmonare, aumento del FEV1, della CVF e della CI (capacità inspiratoria), produce in ultima analisi il miglioramento della tolleranza all'esercizio e della qualità di vita dei nostri pazienti affetti da BPCO.
9. Sulla scorta di quanto già detto è utile ribadire che nei pazienti BPCO con dispnea o scarsa tolleranza all'esercizio fisico, che manifestano sintomi limitanti la vita quotidiana è preferibile l'ottimizzazione precoce dell'uso della duplice terapia¹².
10. L'utilizzo del device inalatorio più adatto al paziente e che incontro la sua preferenza, è ormai considerato di importanza

fondamentale nella terapia della BPCO, se possibile andrebbe limitato l'utilizzo di device inalatori diversi ed è noto, come in tutte le patologie croniche, che il minor numero di somministrazioni del farmaco possa migliorare l'aderenza terapeutica. Del resto ormai tutte le linee guida consigliano l'utilizzo dei broncodilatatori a lunga durata d'azione, e va valutata caso per caso, in funzione del paziente BPCO da trattare, la possibilità di utilizzo dei farmaci in monosomministrazione¹³.

Bibliografia

- 1 XIV Report Health Search SIMG.
- 2 Cazzola M, Puxeddu E, Bettoncelli G, et al. The prevalence of asthma and COPD in Italy: a practice-based study. *Respir Med* 2011;105:386-391.
- 3 Calabria S, Ronconi G, Dondi L, et al. Open triple therapy for chronic obstructive pulmonary disease: Patterns of prescription, exacerbations and healthcare costs from a large Italian claims database. *Pulm Pharmacol Ther* 2020;61:101904.
- 4 Blanco I, Diego I, Bueno P, et al. M. Geographical distribution of COPD prevalence in Europe, estimated by an inverse distance weighting interpolation technique. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;13:57-67.
- 5 Walters JA, Hansen EC, Walters EH, et al. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: a qualitative study in primary care. *Respir Med* 2008;102:738-743.
- 6 Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:257-267.
- 7 Spina D. Current and novel bronchodilators in respiratory disease. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:73-86.
- 8 Calzetta L, Rogliani P, Ora J, et al. LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment. *Eur Respir Rev* 2017;26:160043.
- 9 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); 2022 Report. <https://goldcopd.org/>
- 10 National Institute for health and Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management - 2019. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines>
- 11 Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011;155:179-191.
- 12 Maltais F, Bjerner L, Kerwin EM, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res* 2019;20:238.
- 13 Bettoncelli G. L'importanza del device nella terapia inalatoria dell'asma e della BPCO. *Rivista SIMG* 2016;(6):46-49.

La Nota 99, luci e ombre: il punto di vista del medico di medicina generale

Francesco Paolo Lombardo

Medico di Medicina generale, Macroarea Cronicità SIMG Nazionale, coordinatore settore pneumologia

La Nota 99, riguardante la prescrizione dei farmaci per la terapia inalatoria di mantenimento dei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), è stata pubblicata il 30/8/2021 sul sito dell'Agenzia Italia del Farmaco (AIFA) ed è operativa dal 1/9/2021. È bene ricordare che le note sui farmaci non sono equivalenti a linee guida, ma devono essere obbligatoriamente rispettate per quanto riguarda la prescrivibilità dei farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

La Nota 99, dalla prima pubblicazione, ha subito diversi aggiornamenti, che hanno riguardato, essenzialmente, la modifica del piano terapeutico sulla triplice terapia ICS/LABA/LAMA (corticosteroidi antinfiammatori per via inalatoria/ β 2-agonisti a lunga durata d'azione/anticolinergici a lunga durata d'azione) nello stesso device, e quelle rese necessarie a seguito all'inserimento nel prontuario terapeutico di nuove associazioni farmacologiche. In particolare in successivi aggiornamenti sono state inserite le associazioni formoterolo/glicopirronio e successivamente formoterolo/budesonide/glicopirronio e formoterolo/beclometasone/glicopirronio in polvere con modifica del relativo piano terapeutico.

I farmaci inclusi nella Nota 99 sono come gruppo: LABA, LAMA, LABA/LAMA, LABA/ICS, ICS/LABA/LAMA.

La Nota 99 innanzitutto distingue i farmaci

per la terapia inalatoria di mantenimento dei pazienti affetti da BPCO in due categorie: farmaci senza obbligo di prescrizione specialistica e farmaci prescrivibili su proposta dello specialista (Fig. 1).

Analizziamo in sintesi cosa afferma la Nota 99.

- La prescrizione dei farmaci inclusi nella Nota è limitata ai pazienti con diagnosi certa di BPCO, la diagnosi quindi deve essere confermata da spirometria con test di broncodilatazione che dimostri ostruzione non reversibile [FEV1/CVF (volume espiratorio forzato in 1 secondo/capacità vitale forzata) < 70% post broncodilatatore].
- Nel sospetto di BPCO per le **nuove diagnosi** la spirometria semplice, da eseguire dopo la risoluzione di una eventuale fase acuta, e stabilizzazione del quadro, può essere eseguita e interpretata dal medico di medicina generale (MMG), se opportunamente formato, e utilizzata dal MMG ai fini terapeutici. Se non è possibile l'esecuzione della spirometria nel setting della Medicina Generale, il MMG invierà il paziente sospetto per BPCO allo specialista operante presso strutture identificate dalle regioni, entro 6 mesi. È opportuno riportare come una sentenza del TAR Lazio, abbia riconosciuto agli pneumologi in

libera professione di eseguire indagini diagnostiche (spirometria) che i MMG potranno utilizzare ai fini della prescrivibilità dei farmaci a carico del SSN. Se la spirometria mostra un FEV1 > 50%, il MMG potrà prescrivere tutte le tipologie di farmaci previste dalla Nota fino ai LABA/LAMA; se invece il FEV1 post broncodilatatore è < 50%, ma anche in altre condizioni che definiremo meglio in seguito, a prescindere dal valore del FEV1, il MMG, il invierà il paziente a consulenza specialistica presso una struttura identificata dalle regioni, ossia dotato di strumentazione adeguata, per eseguire esami di secondo livello. È bene anche evidenziare che dall'aggiornamento della Nota del gennaio 2022, nel definire lo specialista di riferimento, la Nota non recita più specialista pneumologo o internista, come in precedenza.

- Per i **pazienti già in terapia**, se una spirometria è stata praticata nell'anno precedente alla pubblicazione della Nota, questa potrà essere utilizzata ai fini della prescrizione terapeutica (se FEV1 > 50%) dal MMG ovviamente a eccezione dell'eventuale prescrizione della triplice terapia ICS/LABA/LAMA, che prevede il piano terapeutico da parte dello specialista operante presso strutture identificate dalle regioni. Nel

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Lombardo FP. La Nota 99, luci e ombre: il punto di vista del medico di medicina generale. Rivista SIMG 2022;29(3):11-18.

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



OPEN ACCESS

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

FIGURA 1.

<p>Farmaci inclusi nella Nota 99:</p> <hr/> <p>FARMACI SENZA OBBLIGO DI PRESCRIZIONE SPECIALISTICA:</p> <hr/> <p>LABA - beta2-agonista a lunga durata d'azione</p> <ul style="list-style-type: none"> • formoterolo • indacaterolo • olodaterolo • salmeterolo <p>LAMA - anticolinergico a lunga durata d'azione</p> <ul style="list-style-type: none"> • aclidinio • glicopirronio • tiotropio • umeclidinio <p>LABA + ICS (steroidi inalatorio)</p> <ul style="list-style-type: none"> • formoterolo/beclometasone • formoterolo/budesonide • salmeterolo/fluticasone propionato • vilanterolo/fluticasone furoato <p>LABA + LAMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • indacaterolo/glicopirronio • vilanterolo/umeclidinio • olodaterolo/tiotropio • formoterolo/aclidinio • formoterolo/glicopirronio <hr/> <p>FARMACI PRESCRIVIBILI SU PROPOSTA DELLO SPECIALISTA: (modalità definite nell'all. 1)</p> <hr/> <p>LAMA + LABA + ICS (unico erogatore)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beclometasone dipropionato/ formoterolo fumarato diidrato/ glicopirronio bromuro • Fluticasone furoato/ umeclidinio bromuro/ vilanterolo trifrenatato • Budesonide/glicopirronio bromuro/ formoterolo fumarato diidrato
--

caso che, nell'anno precedente alla pubblicazione della Nota non sia stata praticato un esame spirometrico questo andrà eseguito entro 12 mesi dalla pubblicazione della Nota.

- Anche in questo caso se FEV1 < 50% (ostruzione grave), ma anche, indipendentemente dal valore del FEV1, per i pazienti in terapia con LABA/ICS o LABA/LAMA, che presentino ancora rilevante sintomatologia e/o frequenti riacutizzazioni la Nota indica l'opportunità che vengano inviati a consulenza specialistica presso strutture identificate dalle regioni per eseguire esami di secondo livello. Altre condizioni di invio a visita specialistica presso strutture identificate dalle regioni entro un anno sono: pazienti in terapia con triplice terapia con inalatori separati, e ovviamente i pazienti in triplice terapia con ICS/LABA/LAMA con piano terapeutico prima della scadenza dello stesso.
- Nei casi riportati in cui il paziente verrà inviato allo specialista operante presso una struttura identificata dalle regioni questi dovrà compilare la scheda di valutazione e prescrizione specialistica (allegato 1 della Nota 99) (Fig. 2) composta da due parti: una prima parte che riporta le generalità del medico prescrittore e la struttura presso cui opera e le generalità del paziente, il dato spirometrico e l'eventuale terapia inalatoria in atto. La seconda parte, peraltro opzionale, prevede la valutazione clinica della terapia in corso confermata se ritenuta efficace, e la proposta di strategia terapeutica ove la terapia sia ritenuta inefficace o parzialmente inefficace per permanenza di dispnea, riacutizzazioni o di dispnea e riacutizzazioni.
- Infine per quanto riguarda il piano terapeutico sulle triple associazioni ICS/LABA/LAMA, (allegato 1 - sezione 2 della Nota 99) l'aggiornamento ultimo dell'8/4/2022 della Nota, pone fine all'incongruenza che esisteva fra l'indicazione in scheda tecnica delle triple in unico device e la prima formulazione del piano terapeutico; infatti l'indicazione in scheda tecnica, da tempo prevedeva per formoterolo/budesonide/

glicopirronio e vilanterolo/ umeclidinio/ fluticasone furoato, e successivamente anche per formoterolo/budesonide/ glicopirronio, l'ultima delle triple in ordine di tempo entrata nella pratica clinica sia nei pazienti in terapia con LABA/LAMA che con LABA/ICS in caso di persistenza di riacutizzazioni e di un elevato livello di sintomi (misurati con i questionari mMRC e CAT BPCO) e di ostruzione da moderata a severa (FEV1 < 80% post broncodilatatore), mentre il piano terapeutico, anche prima della Nota 99 prevedeva la prescrizione solo nei pazienti con le caratteristiche suddescritte, ma solo se in terapia con LABA/ICS. L'ultimo aggiornamento della Nota dell'8/4/2022, ha esteso la prescrivibilità anche ai pazienti già in terapia con LABA/LAMA ed equiparato nella prescrizione e nel piano terapeutico le triple oggi in uso nella pratica clinica. È bene ricordare che l'indicazione per Asma della formulazione formoterolo/ beclometasone/ glicopirronio presente in scheda tecnica non è attualmente a carico del SSN (Fig. 3).

- La Nota riporta le raccomandazioni delle GOLD, definite linee guida, per quanto riguarda la diagnosi, la stadiazione di severità spirometrica e dei quadranti A, B, C, D (riportando i questionari CAT BPCO e mMRC) e la strategia terapeutica delle GOLD terapia iniziale e follow up con gli algoritmi basati su dispnea e riacutizzazioni riportando sia il possibile incremento della terapia che la possibile de-escalation farmacologica nelle indicazioni delle GOLD. Per quanto riguarda l'aspetto diagnostico, essendo ben noto che il rapporto fisso FEV1/CVF tende a sovrastimare l'ostruzione nei pazienti più anziani e a sottostimarla nei pazienti più giovani, viene anche citato il *Lower Limit of Normal* (95° percentile del predetto) nell'interpretazione della spirometria in confronto al rapporto fisso delle GOLD, che comunque viene scelto quale criterio diagnostico. Inoltre si fa riferimento alla complessità della patologia, alla presenza delle comorbidità e al suo elevato impatto sociale ed economico (farmaco-economico in parti-

FIGURA 2.

ALLEGATO 1

SCHEDA DI VALUTAZIONE E PRESCRIZIONE SPECIALISTICA PER LA BPCO

Compilazione a carico degli specialisti operanti presso strutture identificate dalle Regioni e dotati della strumentazione e della competenza necessaria per effettuare e interpretare indagini di secondo livello (spirometria globale, DLCO, tecniche di imaging, ecc.).

Medico proscrittore _____ Tel _____ Az. Sanitaria _____

U.O. _____ Ambulatorio pneumologico _____

Paziente (nome e cognome) _____ Sesso: M F

Data di Nascita _____ Residenza _____ Codice Fiscale _____

Verificata la presenza delle seguenti condizioni:

diagnosi clinica e spirometrica di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

FEV₁ / FVC (da esame spirometrico) < 0,70 (70%) _____
Indicare il valore misurato con lo spirometro dopo broncodilatazione

FEV₁ ≥ 50% oppure FEV₁ < 50% _____
Indicare il valore misurato con lo spirometro

Terapia inalatoria in atto:

LAMA _____

LABA _____

LABA + LAMA _____

LABA + ICS _____

LABA + ICS + LAMA # _____

altro _____

Sezione 1: valutazione clinica e proposta di strategia terapeutica (Opzionale)

Valutazione clinica della terapia in corso

Terapia efficace: conferma della terapia in atto

Terapia inefficace o parzialmente efficace per:

permanenza della dispnea

permanenza di riacutizzazioni

permanenza sia di riacutizzazioni sia di dispnea

Terapia non tollerata

Proposta di strategia terapeutica:

LAMA _____

LABA _____

LABA + LAMA _____

LABA + ICS _____

(LABA + ICS + LAMA) # _____
unico inalatore

altro _____

per la prescrizione di un LABA + ICS + LAMA (unico inalatore) è necessario il PT (compilare la sezione 2)

Data di valutazione _____

Timbro e Firma del Medico

FIGURA 3A.

Sezione 2: Piano Terapeutico AIFA (unico per le triplici associazioni fisse)

Compilazione a carico degli specialisti operanti presso strutture identificate dalle Regioni e dotati della strumentazione e della competenza necessaria per effettuare e interpretare indagini di secondo livello (spirometria globale, DLCO, tecniche di imaging, ecc.).

Piano Terapeutico AIFA per la prescrizione della TRIPLICE terapia LABA/LAMA/ICS (in singolo erogatore) nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)**Indicazione rimborsata SSN:**

Trattamento di mantenimento in pazienti adulti affetti da BPCO da moderata a severa, che non siano adeguatamente trattati con un'associazione di un corticosteroide per via inalatoria e un beta2-agonista a lunga durata d'azione o un'associazione di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione.

Per tutti i LABA/LAMA/ICS devono essere inoltre soddisfatte ENTRAMBE le condizioni di seguito riportate:

- 1 Paziente con diagnosi conclamata di BPCO da moderata a grave e con almeno 2 riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi o almeno una riacutizzazione che ha richiesto il ricovero ospedaliero;
- 2 Paziente affetto da BPCO con dispnea classificabile come ai punti A) oppure B):

A) Dispnea di grado 2 o superiore misurata tramite il questionario mMRC per la dispnea:

Questionario mMRC

Grado 0	Ho dispnea solo per sforzi intensi (es. salire le scale, pedalare).
Grado 1	Mi manca il fiato se cammino veloce (o corro) in piano o in lieve salita
Grado 2	Su percorsi piani cammino più lentamente dei miei coetanei, oppure ho necessità di fermarmi per respirare quando cammino a passo normale
Grado 3	Ho necessità di fermarmi per respirare dopo aver camminato in piano per circa 100 metri o per pochi minuti
Grado 4	Mi manca il fiato a riposo, per uscire di casa o per vestirmi/spogliarmi

oppure:

B) Punteggio al test di valutazione della sintomatologia CAT pari almeno a 10

Questionario CAT (COPD Assessment Test - CATTM)

Non tossisco mai	0 1 2 3 4 5	Tossisco sempre	
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)	0 1 2 3 4 5	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto	0 1 2 3 4 5	Avverto una forte sensazione di costrizione al petto	
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato	0 1 2 3 4 5	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato	
Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	0 1 2 3 4 5	Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare	0 1 2 3 4 5	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	
Dormo profondamente	0 1 2 3 4 5	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare	
Ho molta energia	0 1 2 3 4 5	Non ho nessuna energia	
PUNTEGGIO TOTALE			

FIGURA 38.

<input type="checkbox"/> PRIMA PRESCRIZIONE	<input type="checkbox"/> PROSECUZIONE TERAPIA
	Posologia
<input type="checkbox"/> Beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio bromuro.	Soluzione per inal.: 2 inalazioni (ciascuna da 87 mcg/5 mcg /9 mcg) due volte al giorno.
	Polvere per inal.: 2 inalazioni (ciascuna da 88 mcg/5 mcg /9 mcg) due volte al giorno.
<input type="checkbox"/> Fluticasone furoato/umeclidinio bromuro/vilanterolo trifrenato.	1 inalazione (da 92 mcg/55 mcg/22 mcg) ogni giorno alla stessa ora.
<input type="checkbox"/> Budesonide/glicopirronio bromuro/ formoterolo fumarato diidrato.	2 inalazioni (ciascuna da 160 mcg/7,2 mcg/5 mcg) due volte al giorno.

NB per tutti i farmaci le dosi indicate sono anche le dosi massime raccomandate

Validità del Piano terapeutico: _____ mesi
La validità massima del Piano Terapeutico è di 12 mesi

Data valutazione _____ Timbro e Firma del Medico

colare) e alle indagini di secondo livello (spirometria globale e DLCO, imaging). Vengono riportate sulla base di revisioni della letteratura la sostanziale sovrapposibilità dei device e l'importanza della corretta tecnica inalatoria e nelle considerazioni conclusive la necessità di promuovere studi che realizzino confronti diretti fra le varie strategie terapeutiche con migliore selezione di pazienti con caratteristiche trasferibili alla pratica clinica e che verifichino esiti di maggiore rilevanza clinica (riportato integralmente dal testo della Nota n.d.r.).

La Nota 99: **aspetti positivi.**

- Il più importante aspetto positivo, in assoluto, a parere di chi scrive, è il richiamo all'appropriatezza diagnostica prima che prescrittiva. La diagnosi di BPCO deve prevedere l'esame spirometrico, che confermi la presenza di ostruzione non reversibile con esame spirometrico e test di broncodilatazione.
- Dal punto di vista del **MMG** altro aspetto positivo è l'abolizione del piano tera-

peutico sui LABA/LAMA, che permette al MMG la presa in carico dei pazienti che possono giovare di tale terapia, anche se in caso di FEV1 <50%, la Nota prevede l'invio allo specialista presso struttura identificata dalle Regioni (dall'aggiornamento di gennaio 2022, la Nota non indica più pneumologo o internista lo specialista di riferimento, ma parla soltanto di specialista operante presso strutture indicate dalla Regioni).

- Altro aspetto fortemente positivo è che, forse per la prima volta in un documento ufficiale, si afferma che il MMG se opportunamente formato, può non solo eseguire, ma interpretare la spirometria ai fini prescrittivi indicati dalla Nota 99.

La Nota 99: **criticità.**

La Nota 99, a parere di chi scrive, presenta però delle criticità.

- La spirometria, in tempi di pandemia è stato ritenuto un esame ad alto rischio per diffusione di SARS-CoV-2, ed è stato limitato solo alle condizioni indifferibili,

quali la valutazione preoperatoria degli interventi chirurgici toraco-addominali. Questo ha comportato un allungamento delle liste d'attesa, che oggi rischia, coi tempi di esecuzione imposti dalla Nota 99 per la diagnosi e monitoraggio della BPCO un ulteriore prolungamento. È quindi auspicabile che l'esecuzione della spirometria semplice, diventi sempre più un esame da praticare nel setting della Medicina Generale, ma questo prevederà, necessariamente, un investimento in termini di formazione dei MMG, la disponibilità degli spirometri per i MMG (prevista peraltro dal decreto attuativo del Ministro della Salute del gennaio 2020), e condizione necessaria, la riduzione del carico burocratico, che, soprattutto, ma non solo, in tempi di COVID, impedisce, in pratica, di eseguire negli studi un esame che prevede dei tempi, ben oltre la mezz'ora, se eseguito secondo le indicazioni delle linee guida, specialmente se si rende necessario il test di broncodilatazione. Una soluzione ottimale, nell'ambito del

FIGURA 5.

Cosa fare	A chi farlo	In quali tempi	Note sulle terapie in corso
<p>Indagine di 1° livello (spirometria semplice)</p> <p>* per specialista si intende: specialista operante presso strutture identificate dalle Regioni e dotato della strumentazione e della competenza necessaria per effettuare e interpretare indagini di secondo livello (spirometria globale, DLCO, tecniche di imaging, ecc.).</p>	<p>Tutti i pazienti in trattamento con una terapia inalatoria o che stanno per iniziartela debbono eseguire o aver eseguito una spirometria semplice. Il MMG, dopo adeguata formazione, può eseguire ed interpretare una spirometria semplice allo scopo di confermare il sospetto diagnostico e valutare la gravità della patologia. In alternativa si dovrà ricorrere ad una struttura specialistica.</p> <p>Una spirometria eseguita nell'ultimo anno è da ritenere valida.</p> <p>In caso di episodi acuti (riacutizzazioni) il dato spirometrico dovrà essere rilevato dopo la fase acuta una volta raggiunta la stabilità clinica.</p>	<p>Pazienti già in trattamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> entro 1 anno dalla pubblicazione della nota AIFA 99. <p>Nuovi trattamenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> l'esecuzione di una spirometria semplice dovrà avvenire in tempi brevi (massimo 6 mesi), valutando la gravità clinica e nel rispetto dei tempi e dei modi previsti dai PDTA locali. 	<p>La Nota AIFA 99 riguarda la prescrizione della terapia inalatoria di mantenimento nei pazienti con BPCO.</p> <p>Una volta che il paziente sia stabilizzato il medico potrà considerare una terapia di mantenimento con i farmaci inclusi nella Nota, in base ai sintomi, ai fattori di rischio e al valore del dato spirometrico.</p> <p>Resta inteso che le triple terapie (unico inalatore) rimangono di esclusiva prescrizione, mediante PT, da parte dello specialista*.</p>
In base al FEV1 rilevato nella spirometria semplice e alla risposta clinica il MMG dovrà decidere se ricorrere ad una valutazione specialistica			
Cosa fare	A chi farlo	In quali tempi	Note sulle terapie in corso
<p>Invio allo specialista* per eseguire Indagini di 2° livello (spirometria globale, DLCO, tecniche di imaging, ecc.)</p> <p>* per specialista si intende: specialista operante presso strutture identificate dalle Regioni e dotato della strumentazione e della competenza necessaria per effettuare e interpretare indagini di secondo livello (spirometria globale, DLCO, tecniche di imaging, ecc.).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti di nuova diagnosi in cui viene riscontrato un FEV₁ < 50% (misurato al di fuori della fase acuta). Pazienti di nuova diagnosi nei quali il medico, per la presenza di importante sintomatologia e/o frequenti riacutizzazioni, consideri il quadro clinico grave o molto grave. 	Entro 6 mesi dall'inizio della terapia.	Durante i 6 mesi che seguono la fase acuta e in attesa della valutazione specialistica sarà comunque possibile prescrivere tutti i farmaci inclusi nella nota con l'eccezione delle terapie (unico inalatore) che rimangono di esclusiva prescrizione, mediante PT, da parte dello specialista*.
	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti già in trattamento in cui viene riscontrato un FEV₁ < 50%; Pazienti già in trattamento con una triplice terapia (inalatori separati); Pazienti in trattamento con una associazione LABA/LAMA o LABA/ICS e che, a prescindere dal valore di FEV₁, presentano una mancata/insufficiente risposta clinica alla terapia in termini di frequenti riacutizzazioni e/o persistenza della dispnea. 	Entro 1 anno dalla pubblicazione della Nota AIFA 99.	È possibile mantenere il trattamento in corso o modificarlo utilizzando i farmaci della Nota AIFA 99 nelle more dell'esecuzione della visita specialistica. <p>Resta inteso che le triple terapie (unico inalatore) rimangono di esclusiva prescrizione, mediante PT, da parte dello specialista*.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti che hanno già eseguito una spirometria e sono in trattamento con una triplice terapia (unico inalatore) prescritta dallo specialista. 	Fino alla scadenza del PT in corso.	Si potrà continuare la triplice terapia in corso fino al controllo specialistico già programmato.

Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), potrebbe essere prevedere l'esecuzione della spirometria semplice nelle Case della Salute.

- Per quanto riguarda gli esami di secondo livello e in primo luogo la spirometria globale, in Italia la presenza di cabine pletismografiche, non è omogeneamente diffusa sul territorio, determinando, anche in questo caso, un allungamento delle liste d'attesa, con la possibilità che non sempre sarà possibile rispettare in tutte le regioni i tempi di esecuzione degli esami, previsti dalla Nota.
- La spirometria, inoltre, è un esame che prevede delle controindicazioni, oggi ritenute relative, dalle più recenti linee guida (ATS/ERS 2019), ma pur sempre controindicazioni all'esame) e inoltre anche indipendentemente da eventuali deficit cognitivi, non sempre il paziente riesce a eseguirla nel rispetto delle indicazioni di appropriatezza dell'esecuzione dell'esame.

Possibili incongruenze della Nota 99

La Nota 99, a parere di chi scrive, presenta delle incongruenze.

- Non sempre le indicazioni della Nota sono in linea con quanto affermato dalle GOLD, peraltro ampiamente riportate nella Nota. Ad esempio il FEV1 già dal 2016 non viene più considerato dalle GOLD né nella stadiazione di gravità A, B, C, D né nell'indicazione alla terapia, sia iniziale che negli algoritmi di follow up, se non nell'utilizzo del roflumilast (FEV1 < 50%, in caso di persistenti riacutizzazioni e bronchite cronica).
- La Nota 99, nella presentazione veniva definita come una ulteriore riconoscimento del ruolo del MMG nella gestione delle patologie croniche, ma poi mantiene il piano terapeutico per gli ICS/LABA/LAMA, come esclusiva pertinenza degli specialisti, (limitatamente nelle prime edizioni della Nota, pneumologi o specialisti in Medicina Interna, negli ultimi aggiornamenti della Nota, più genericamente si parla di specialisti operanti presso strutture identificate dalle regioni). È difficile da comprendere, alla luce delle responsabilità affidate ai MMG con la Nota 97 sulla prescrizione dei DOACs nella Fibrillazione Atriale non Valvolare, in cui è necessario valutare il rischio trombotico, compilando lo score CHAD-VASC-2, ed emorragico, l'età, la funzione renale, il rischio emorragico, e la più recente Nota 100, sugli antidiabetici orali, come il MMG non sia in grado di valutare e prescrivere dei farmaci, gli ICS/LABA/LAMA, in uso nella pratica clinica da più di vent'anni, con possibili effetti collaterali sicuramente più conosciuti dal MMG, rispetto ai DOACs e alle nuove classi di antidiabetici orali, ricordando che oltretutto la prescrizione delle triplici nello stesso device, ridurrebbe il costo rispetto alla triplice terapia prescritta in device separati, infatti è da notare che la Nota 99 prevede l'invio allo specialista operante presso le strutture individuate dalle regioni, ma in nessuna parte della Nota è scritto, che il paziente BPCO, non possa continuare a praticare la triplice terapia con device separati, con aggravio di spesa.
- Il Piano Nazionale delle cronicità, affida al MMG (al pediatra di libera scelta) un ruolo centrale in un team di cure, con altre figure professionali, che coinvolge anche il paziente e il caregiver. Questo ruolo centrale, non sembra essere presente nella Nota, visto l'obbligo, nella pratica, di invio a consulenza specialistica sulla base di un cut off di FEV1 50% e il mantenimento, come già detto del piano terapeutico sulla triplice terapia ICS/LABA/LAMA.
- Per quanto riguarda il FEV1, non può, da solo, caratterizzare il paziente BPCO, del resto la stessa Nota 99 a pagina 3 recita: "La BPCO è comunque una condizione patologica eterogenea e di conseguenza la diagnosi e la gravità di tale patologia non possono essere deter-

minate utilizzando un solo parametro. Le principali variabili da considerare sono le seguenti: grado di ostruzione al flusso, frequenza di riacutizzazioni, sintomatologia (dispnea, capacità di svolgere esercizio fisico), comorbidità, BMI". Probabilmente i migliori esiti positivi, nella gestione del paziente BPCO, si hanno, con l'integrazione MMG, specialista di riferimento, non dettati solo dal valore del FEV1. Ad esempio, se un paziente mostra un rapido declino funzionale, è opportuno che venga avviato a consulenza e a esami di secondo livello, ben prima che il suo FEV1 scenda sotto il 50%. Qualcuno, leggendo potrà dire, che la Nota 99 non lo esclude, ma fissare un cut off su un solo parametro, per l'invio a consulenza specialistica, può comunque, a parere personale, risultare un errore.

- Altra incongruenza della Nota è nelle indicazioni generali alle regioni dei criteri di scelta delle strutture da identificare, dopo spirometria globale, DLCO, imaging, chiudere con un "ecc." (vedi tabella riepilogativa dell'applicabilità della Nota) che lascia alla libera interpretazione quali caratteristiche deve avere un centro di riferimento, in un documento ufficiale, bisognerebbe forse definire meglio questo aspetto, altrimenti si rischia un ulteriore mancanza di omogeneità fra le diverse realtà regionali.

Bibliografia di riferimento

- Determina 965-2021 Istituzione Nota AIFA 99 del 12.08.2021
- Aggiornamento della Nota AIFA 99 di cui alla determinazione AIFA n. 965/2021 12 agosto 2021 pubblicato il 11.09.2021
- Aggiornamento della Nota AIFA 99 di cui alla determinazione AIFA n. n. 1025/2021 6 settembre 2021 pubblicato il 10.01.2022
- Aggiornamento della Nota AIFA 99 di cui alla determinazione AIFA DG n. 2/2022 pubblicato il 28.01.2022
- Aggiornamento della Nota AIFA 99 di cui alla determinazione AIFA pubblicato il 08.04.2022
- Documento GOLD.

Addendum

Dal primo giugno il piano terapeutico per le triplici ICS/LABA/LAMA deve essere compilato per via telematica, sul sito Sistemats, come già avviene ad esempio per i NAO e per il Paxlovid, ma, come previsto dalla Nota 99, può essere compilato esclusivamente dagli specialisti operanti presso strutture identificate dalle regioni. Rimandiamo al testo dell'articolo, per quanto riguarda l'opinione di chi scrive, sulla prescrizione limitata agli specialisti della triplice precostituita. Ma chi si collegasse al sito dell'AIFA, troverebbe una situazione singolare, cioè l'ultimo aggiornamento della nota viene riferito al 15/2/2022, non si trova più cioè l'aggiornamento dell'8/4/2022, che come detto nel testo dell'articolo, poneva fine alla discrepanza delle indicazioni del piano terapeutico per le triplici con l'indicazione in scheda tecnica.

Un altro aspetto da rimarcare è che nel testo della Nota 99, non è più riportato l'Allegato 1, sostituito dal link che rimanda al sito Sistemats per la compilazione del piano terapeutico. La nota dopo l'esposizione del testo riporta la bibliografia senza più l'allegato 1. Ma l'allegato 1 nella nota prevedeva due sezioni: la Sezione 1 con la compilazione della scheda di valutazione clinica e proposta terapeutica, per i pazienti che rientravano nelle condizioni che richiedevano una valutazione specialistica (Fev1 < 50% post BD e altre condizioni riportate nel testo dell'articolo), da compilare qualunque fosse la terapia decisa dallo specialista, e la sezione 2 per la prescrizione di una terapia con una delle triplici ICS/LABA/LAMA nello stesso device con piano terapeutico solo nel caso in cui lo specialista ritenesse opportuno prescrivere una triplice precostituita. Questo potrebbe indurre lo specialista operante in strutture identificate dalle Regioni, a ritenere che esso debba essere compilato solo nel caso di prescrizione della Triplice, mentre la nota spiegava chiaramente che la sezione 1 di valutazione e prescrizione specialistica andava compilata e inviata al MMG per i pazienti candidati ad eseguire esami di secondo livello, qualunque fosse la terapia decisa dallo specialista. Del resto, questo è chiaramente riportato nella FAQ 3 presente tutt'ora nel sito dell'AIFA.

3. Chi e quando deve compilare l'allegato 1 alla Nota 99?

L'allegato 1 (Scheda di valutazione e prescrizione specialistica per la BPCO) va compilato dallo specialista operante presso strutture identificate dalle Regioni e dotate della strumentazione diagnostica necessaria, ed è indirizzato al medico di medicina generale del paziente. Esso si compone di due sezioni:

la **Sezione 1** (opzionale) include la valutazione clinica e la proposta di strategia terapeutica che lo specialista compila dopo aver visitato il paziente;
nei casi in cui tale proposta preveda la prescrizione di una triplice associazione (LABA + ICS + LAMA) con unico inalatore, lo specialista dovrà obbligatoriamente compilare anche la Sezione 2 dell'allegato, ovvero il piano terapeutico unico, previsto per le triplici associazioni, che ha una validità massima di 12 mesi.

Questo potrebbe essere una ulteriore criticità legata alla nota, che nell'ultima versione, non riporta più alcun riferimento all'allegato 1.

SIMG per il sociale, l'area dei professionisti della salute contro le disuguaglianze

Loris Pagano, Ilaria Miano, Giulio Nati, Claudio Cricelli

SIMG

La povertà è un determinante complesso e insidioso per la salute dimostrando di possedere un impatto negativo a volte anche per tutta la vita di un individuo. La proposta di un'area di interesse per il sociale in SIMG parte dalle considerazioni suddette e promuove la mission di adattare l'assistenza sanitaria per il raggiungimento di una salute ottimale per la popolazione più bisognosa. I medici di medicina generale (MMG) in quanto primi gestori della Sanità Pubblica possono collaborare a creare una visione estesa di salute collettiva che inevitabilmente includa anche quella delle persone "invisibili".

Le sfide sanitarie della popolazione bisognosa sono terreno proprio della Medicina Generale che prende in cura generazioni di famiglie e segue i singoli individui attraverso le diverse fasi della vita. Il MMG conosce i fattori ambientali, territoriali, sociali e familiari che spesso sono alla base della malattia e la cui correzione può essere in grado di influire sulla storia naturale della malattia stessa.

La proposta SIMG Sociale invoglia i soci a informarsi e occuparsi sull'impatto della povertà sulla salute. Questa nuova visione richiede al medico una formazione culturalmente competente volta a cercare soluzioni facilmente accessibili. I medici di famiglia rivestono un ruolo fondamentale nella salu-

te della comunità agendo in molti settori sempre fedeli alla visione della SIMG.

Molti indicatori volti a definire le disparità in termini di salute della popolazione sono stati considerati: accesso alle cure, prevenzione, qualità dell'assistenza, ricorso al ricovero ospedaliero evitabile, outcome delle cure. Le popolazioni socialmente vulnerabili soffrono di disparità in ogni contesto. Tuttavia, ci sono differenze significative tra le presta-

zioni a seconda del territorio considerato. Laddove le prestazioni sono migliori, lo sono addirittura anche di quelle per gli individui con uno status socioeconomico più elevato. Questi risultati indicano che lo stato di vulnerabilità sociale può non determinare una cattiva salute se l'assistenza è valida. Infatti, se è presente una rete assistenziale territoriale estesa, l'accesso e il coordinamento dei servizi sociali e medici, possono aiutare



Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Pagano L, Miano I, Nati G, et al. SIMG per il sociale, l'area dei professionisti della salute contro le disuguaglianze. Rivista SIMG 2022;29(3):19-21.

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



OPEN ACCESS

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

a mitigare gli effetti della povertà sulla salute. Conseguentemente, tutti gli interventi di copertura territoriale sociale nelle aree svantaggiate confluiscono nell'obiettivo ultimo di garantire un aumento nel benessere complessivo.

La proposta SIMG sociale

Come per ogni progetto volto a una mission valida, di successo e attivamente utile, la proposta di una sezione SIMG per il sociale necessita di una preparazione che comprenda una serie di obiettivi da raggiungere e di aspetti fondamentali:

- formazione sull'impatto dei determinanti sociali della salute;
- comprensione delle strategie di coping dei pazienti socialmente vulnerabili e conoscenza approfondita delle risorse disponibili;
- ideazione di progetti per affrontare e ridurre le disuguaglianze;
- gestione della leadership della comunità;
- promozione dell'allineamento con altre risorse comunitarie (private e pubbliche) per contribuire a far progredire l'integrazione delle Cure Primarie e della Salute Pubblica;
- inquadramento di normative nazionali e regionali a favore dell'assistenza ai bisognosi: indigeni e immigrati;
- interventi collaborativi con altre organizzazioni sanitarie e servizi sociali per la gestione diretta delle risorse che mitigano gli effetti della povertà sulla salute;
- guida nel cambiamento della formazione medica universitaria e specialistica per garantire che i futuri medici siano adeguatamente preparati ad affrontare le disparità nella popolazione soprattutto in tema di salute e di accesso alle cure;
- collaborazione con le istituzioni locali e nazionali per adottare un approccio trasversale ma anche dedicato alla salute della popolazione socialmente svantaggiata;
- ideazione e sostegno di quadri normativi e ottenimento di incentivi economici per garantire che la salute pubblica sia proporzionale agli investimenti.

La povertà e le ricadute sulla sanità

La povertà si verifica quando un individuo o una famiglia non hanno le risorse per provvedere alle necessità della vita, come cibo, acqua pulita e potabile, riparo e vestiti, farmaci e cure mediche. Include anche la mancanza di accesso a risorse come l'assistenza sanitaria, istruzione e trasporti.

Dopo il miglioramento del 2019, nell'anno della pandemia la povertà assoluta aumentata raggiungendo il livello più elevato dal 2005 (inizio delle serie storiche).

La povertà contribuisce al crescere dei fattori nocivi alla salute in molti modi attraverso meccanismi complessi che stiamo iniziando a comprendere e descrivere. Vivere in stato di povertà non necessariamente equivale a un cattivo stato di salute.

La povertà non "causa" una malattia, ma influisce sia sulla tempistica di esordio, amplificando gli effetti dei fattori di rischio sia sulla sua capacità e opportunità di poterla prevenire e gestire.

La salute di un individuo in ultima analisi è risultante da fattori genetici e ambientali nonché dai comportamenti di natura quotidiana, tutti fattori che possono essere condizionati dallo stato di povertà.

Le pratiche discriminatorie, le condizioni del Territorio, le norme comportamentali, le condizioni di lavoro, le stesse leggi, le politiche e i vari regolamenti della vita sociale fanno da "regolatore del rischio", ciò significa che la povertà funziona come un parametro di controllo a livello di sistema per valutare la probabilità di esposizione e l'espressione dei fattori di rischio chiave che portano alla malattia.

Occorre ricordare che l'esclusione sociale è anche esito di razzismo, discriminazione, ostilità e disoccupazione, fenomeni che impediscono alle persone di partecipare ai percorsi di istruzione o alla formazione nonché alla possibilità di accedere a servizi e attività normalmente rivolte ai cittadini.

Team di assistenza primaria organizzati, altamente formati e ben posizionati nel Territorio nazionale sono fondamentali nella cura dei pazienti socialmente vulnerabili. Queste popolazioni hanno spesso tassi più elevati di malattie croniche e loro compli-

canze e difficoltà a navigare nei sistemi sanitari, e beneficiano a livello vitale del coordinamento dell'assistenza che affronta le esigenze mediche e socioeconomiche.

Gli scopi dell'area sociale di SIMG

L'obiettivo di questo progetto pilota è innanzitutto quello di venire incontro alle esigenze di salute dei più deboli e secondariamente quello di condurre un'indagine statistica e di ricerca nei confronti di questo pool di pazienti. Il fine ultimo è la rappresentazione di una sezione di Cure Primarie altamente qualificata e orientata alla Comunità.

In particolare, per quanto riguarda l'assistenza alle popolazioni socio-economicamente vulnerabili, è inoltre possibile realizzare risparmi significativi sui costi quando l'assistenza si muove verso la prevenzione e l'autogestione e si allontana dall'assistenza frammentata e guidata dalla crisi in acuto gestita in pronto soccorso o in un ambiente ospedaliero. Riconoscendo e curando precocemente la malattia e collaborando attivamente con i servizi sanitari pubblici locali come educatori sanitari, operatori sanitari della comunità e servizi di sensibilizzazione, i MMG possono aiutare a prevenire complicanze costose ed evitabili e ridurre il costo totale delle cure di questi soggetti.

La collaborazione dei professionisti della Medicina Generale della SIMG nel sociale potrebbe permettere la partecipazione a ricerche che producono prove altamente rilevanti dello stato di salute in tutto il territorio nazionale: gran parte della ricerca sugli effetti della povertà sulla salute si limita all'identificazione delle disparità sanitarie. Questo è insufficiente. È necessaria una ricerca che valuti l'epidemiologia reale dei problemi di salute, dei disagi psico-economici, gli interventi specifici per ottenere informazioni su ciò che allevia efficacemente gli effetti della povertà sull'erogazione delle cure e sui risultati dell'assistenza sanitaria.

Un'altra proposta di posizionamento della figura del MMG SIMG nel sociale riguarda la consulenza nella progettazione di strutture socialmente utili per l'assistenza sanitaria territoriale dedicate alla popolazione vulne-

rabile, ideate e gestite da staff formato e specializzato.

La necessità di avere a disposizione un'equipe locale altamente specializzata fino al raggiungimento di un'autonomia operativa territoriale fa sì che si renda indispensabile una sezione formativa per i giovani MMG, al fine di sensibilizzarli alla problematica e poter fornire una risposta sanitaria di elevata qualità, espressione di uguaglianza al di sopra delle discriminazioni economiche, politiche, ideologiche o religiose, garantendo a chiunque ne abbia bisogno il diritto alla Salute.

L'esperienza sul campo

La Medicina di Famiglia e il Volontariato sociale in Sanità Pubblica non sono una nuova frontiera; secondo i dati forniti da UNHCR dei migranti diretti verso l'Europa l'80% sceglie l'Italia come porto di approdo e di speranza; il problema di carattere sanitario che si pone è evidentemente importante al fine di ottenere un controllo quanto più fine possibile sulla trasmissione di patologie infettive e sulla semplice prevenzione della popolazione su tutto il territorio nazionale. L'accesso alle cure sanitarie di base appare da sempre uno scoglio insormontabile per questo tipo di popolazione svantaggiata, sia per problematiche di natura organizzativa che per le barriere culturali e ideologiche.

La settimana del povero: un'opportunità di crescita umana e professionale dei giovani medici

Al di là dell'elencazione dei dati, al di là dei "casi clinici", dietro ogni volto c'è una storia diversa: persone senza fissa dimora, infreddoliti e affamati, immigrati stanchi e spaesati ma anche qualche turista, soprattutto per le emergenze. Uomini e donne di ogni età.

L'esperienza della Settimana del Povero è



stata un momento di formazione scientifica e umana per i molti volontari che hanno frequentato il presidio.

“C'è un mondo che è aldilà di quello che noi viviamo tutti i giorni, e spesso lo dimentichiamo. Poter fare esperienza di questo mondo, e in questo modo, ci introduce a quella che sarà la nostra vita lavorativa. Un servizio per il malato, una carezza per chi

ne ha bisogno». Così ha scritto uno degli studenti al termine dell'esperienza, faticosa ma intensa, che si è dipanata per una intera settimana” (da Pagano L, Marchionni C, Miano I, et al. Un ambulatorio per i poveri e con i poveri. Giornata Mondiale dei Poveri: Presidio Sanitario a San Pietro. Rivista SIMG 2021;28(2):10-11).

Raccomandazioni per una strategia efficace contro la resistenza antimicrobica. Dalla prevenzione vaccinale allo sviluppo e utilizzo dei nuovi antibiotici

Panel di esperti che hanno partecipato ai lavori della Task Force AMR

Ruolo della prevenzione vaccinale come strumento di contrasto alla resistenza antimicrobica

Coordinatore dei lavori: Gaetano Privitera (Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie - SIMPIOS)

Gianni Rezza (ha partecipato in qualità di esperto indipendente)

Elena Bozzola (Società Italiana di Pediatria - SIP)

Paola Faverio (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri - AIPO)

Tommaso Maio (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale - FIMMG)

Domenico Martinelli (Università di Foggia)

Paolo D'Ancona (ha partecipato in qualità di esperto indipendente)

Alessia Squillace (Cittadinanzattiva)

Valore, accesso e innovazione dei nuovi antibiotici contro le resistenze batteriche

Coordinatore dei lavori: Francesco Mennini (Società Italiana di HTA - SIHTA)

Americo Cicchetti (Alta Scuola di Economia e Management in Sanità - ALTEMS)

Stefano Vella (Università Cattolica)

Arturo Cavaliere (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici - SIFO)

Annamaria De Luca (Società Italiana di Farmacologia - SIF)

Matteo Bassetti (Società Italiana di Terapia Antinfettiva, Antibatterica, Antivirale, Antifungina - SITA)

Maria Paola Trotta (ha partecipato in qualità di esperta indipendente)

Stefania Stefani (Società Italiana di Microbiologia - SIM)

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

Appropriatezza d'uso degli antibiotici

Coordinatore dei lavori: Francesco Menichetti (Gruppo Italiano Stewardship Antimicrobica - GISA)

Mattia Doria (Federazione Italiana Medici Pediatri - FIMP)

Antonello Giarratano (Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva - SIAARTI)

Nicola Petrosillo (IRCCS Spallanzani)

Gian Maria Rossolini (Università di Firenze)

Luca Richeldi (Società Italiana di Pneumologia - SIP)

Dario Manfellotto (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti - FADOI)

Caludio Santini (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti - FADOI)

Francesco Luzzaro (Associazione Microbiologi Clinici Italiani - AMCLI)

Marcello Tavio (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali - SIMIT)

Angelo Pan (Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie - SIMPIOS)

Pierluigi Viale (Società Italiana di Terapia Antinfettiva, Antibatterica, Antivirale, Antifungina - SITA)

Walter Marrocco (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale - FIMMG)

Maria Rosa Tedesco (Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani - FOFI)

Fedrico Pea (Università di Bologna)

How to cite this article: Raccomandazioni per una strategia efficace contro la resistenza antimicrobica. Dalla prevenzione vaccinale allo sviluppo e utilizzo dei nuovi antibiotici. Rivista SIMG 2022;29(3):22-25.

© 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>

Ai lavori della *Task Force* e alla stesura del documento ha contribuito, inoltre, il “Gruppo di Lavoro Farmindustria sulla resistenza antimicrobica” composto da Andrea Pitrelli (coordinatore del Gruppo), Federico Marchetti, Loredana Bergamini, Monica Gori, Giovanni Checcucci Lisi, Marina Panfilo, Marzena Bochenska, Tiziana Di Paolantonio, Maria Adelaide Bottaro e Mauro Racaniello.

Premessa

Il 2025 segnerà dieci anni dall'adozione del *Global Action Plan* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ¹ contro la resistenza antimicrobica (AMR) e nonostante i passi in avanti fatti fino a oggi, è ancora necessario avviare azioni concrete ed efficaci per debellare questo fenomeno.

Farmindustria ha voluto promuovere la costituzione di una *Task Force* multidisciplinare per mettere a fattor comune competenze ed esperienze di esperti in materia, con l'obiettivo di fornire raccomandazioni su aspetti critici della lotta all'AMR.

Alla *Task Force* hanno aderito rappresentanti della comunità medica e scientifica, del mondo accademico, delle Associazioni civiche e di pazienti e, infine, dell'industria farmaceutica.

Dal confronto degli esperti è nato il presente documento strutturato in tre capitoli, che riguardano rispettivamente:

- il ruolo della prevenzione vaccinale come strumento di contrasto alla resistenza antimicrobica;
- il valore, l'accesso e l'innovazione dei nuovi antibiotici contro le resistenze batteriche;
- l'appropriatezza d'uso degli antibiotici.

Le tre tematiche sono state discusse in tre sessioni parallele a cui hanno partecipato vari esperti e ulteriori commenti e informazioni sono stati raccolti grazie a un questionario inviato a tutti i partecipanti. Per la sua stesura, il documento è stato condiviso nei vari passaggi con tutto il panel di esperti della *Task Force*.

Nella scrittura del documento si è cercato di focalizzare l'attenzione su problematiche specifiche che richiedono soluzioni sostenibili di lungo periodo e un'efficace programmazione e per le quali fosse possibile formulare una raccomandazione diretta e concreta. Le raccomandazioni proposte vogliono essere uno strumento complementare a quelle fornite dai tavoli tecnici e istituzionali oggi esistenti.

Ruolo della prevenzione vaccinale come strumento di contrasto alla resistenza antimicrobica

Il numero di pubblicazioni scientifiche che supportano il ruolo positivo delle vaccinazioni nella prevenzione di fenomeni di resistenza antimicrobica sta crescendo di anno in anno. Un ruolo fondamentale riconosciuto da Commissione Europea, Parlamento Europeo e Consiglio dell'Unione e su cui anche l'OMS ha recentemente assunto una posizione più decisa ².

I vaccini possono, infatti, ridurre l'antimicrobico-resistenza attraverso diversi meccanismi:

- a) proteggendo direttamente l'individuo vaccinato che non contrarrà l'infezione batterica e quindi non dovrà usare l'antibiotico;
- b) riducendo le infezioni virali, si limitano le eventuali infezioni batteriche secondarie associate, e anche l'uso non appropriato degli antimicrobici ^{3,4};
- c) diminuendo la possibilità che la malattia si trasmetta nella popolazione non vaccinata, si riduce la probabilità di trasmissione del patogeno. È dato che nei pazienti in età pediatrica e/o geriatrica in particolare, l'infezione spesso porta all'ospedalizzazione, controllando l'infezione (sia virale che batterica) si riduce la circolazione batterica in ambiente ospedaliero, prevenendo la diffusione di batteri resistenti;
- d) proteggendo anche il microbioma dall'alterazione indotta dagli antibiotici ad ampio spettro e quindi dallo sviluppo di specie batteriche resistenti determinato dall'acquisizione di geni di resistenza da altri organismi presenti nel microbioma stesso.

Potenzialmente tutte le vaccinazioni, incluse quelle nel calendario del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV), possono giocare, direttamente o indirettamente, un ruolo importante nel contrasto dell'antimi-

crobico-resistenza e delle sue conseguenze anche economiche e sociali. Per massimizzare il loro impatto è fondamentale da un lato il raggiungimento degli obiettivi di copertura previsti dal PNPV, dall'altro che Ministero della Salute e Società scientifiche evidenzino tale ruolo delle vaccinazioni.

Raccomandazioni

Anagrafe Nazionale Vaccini

Completare velocemente l'Anagrafe Nazionale Vaccini e renderla accessibile su tutto il territorio nazionale. Si tratta infatti di uno strumento fondamentale per la pianificazione delle campagne vaccinali per tutte le malattie prevenibili, la gestione della somministrazione delle vaccinazioni e l'approvvigionamento tempestivo di un numero di vaccini adeguato alla domanda di salute della popolazione.

Sarà inoltre di supporto nella raccolta di dati ed evidenze sul ruolo positivo delle vaccinazioni nel contrasto all'AMR, come anche l'implementazione del Fascicolo Sanitario Elettronico con l'inserimento delle vaccinazioni effettuate.

Vaccinazioni e percorsi diagnostici terapeutici assistenziali

Inserire tutte le vaccinazioni, anche quelle previste nel calendario del PNPV, all'interno dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) in maniera uniforme a livello nazionale per proteggere le persone affette da una o più patologie dai rischi di contrarre malattie infettive prevenibili con la vaccinazione.

Cultura delle vaccinazioni

Favorire la formazione degli operatori sanitari sul tema, con particolare riferimento ai meccanismi attraverso i quali i vaccini sono in grado di combattere la diffusione dell'antibiotico-resistenza, e promuovere la comunicazione ai cittadini per creare una cultura delle vaccinazioni, anche in una prospettiva

di contrasto dell'antimicrobico-resistenza, per il raggiungimento degli obiettivi di copertura vaccinale previsti nel PNPV.

Piano Nazionale per il Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza e Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale

Evidenziare il ruolo fondamentale della vaccinazione nel contrasto all'antimicrobico-resistenza sia nel nuovo Piano Nazionale per il Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) che nel nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV), entrambi in corso di stesura da parte del Ministero della Salute.

Posizione condivisa delle società scientifiche

Elaborare una posizione ufficiale condivisa delle Società scientifiche sul ruolo di contrasto dell'antibiotico-resistenza svolto dalle vaccinazioni previste nel calendario del PNPV per sostenere, attraverso la multidisciplinarietà, il valore delle vaccinazioni.

Valore, accesso e innovazione dei nuovi antibiotici contro le resistenze batteriche ⁵

La ricerca e la identificazione di antibiotici innovativi che riescano ad aggirare gli attuali meccanismi di resistenza batterica rappresenta un *unmet clinical need* di estrema rilevanza per poter contrastare efficacemente la morbilità e la mortalità delle infezioni nosocomiali da batteri Gram-negativi MDR. L'industria farmaceutica ha avuto un ruolo fondamentale nel campo dello sviluppo degli antimicrobici, e seppur di recente la ricerca abbia ripreso lentamente a crescere, esistono ancora diverse barriere agli investimenti in quest'area terapeutica.

Anche se nell'ultimo decennio questo problema ha ricevuto un'attenzione significativa da parte importanti organizzazioni internazionali, come ad esempio l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e la Banca Mondiale, i Governi nazionali hanno fatto pochi passi in avanti per favorire lo sviluppo di nuovi farmaci antimicrobici e in particolare di nuovi antibiotici, fatta salva qualche esperienza pilota avviata negli ultimi anni

in alcuni Paesi. Anche la Commissione Europea ha voluto richiamare l'attenzione sulla mancanza di misure capaci di attrarre grandi investimenti in questa area, un tema evidenziato nella Strategia farmaceutica per l'Europa ⁶.

In questo contesto, pur mantenendo vive le azioni a sostegno della ricerca esplorativa grazie agli investimenti pubblici, e auspicabilmente implementandole grazie alle opportunità contenute nel PNRR, è necessario altresì creare un ambiente favorevole, in grado di attrarre quelli dell'industria farmaceutica e di altri investitori, specialmente per supportare economicamente le fasi più avanzate dello sviluppo clinico.

Per raggiungere questo obiettivo, alcuni Paesi hanno iniziato a sperimentare nuove misure, cosiddette *Pull*^{7,8}, sia singolarmente che in combinazione tra loro, come ad esempio nuove metodologie di valutazione che analizzano anche aspetti diversi dal beneficio terapeutico per il paziente trattato oppure schemi di rimborsabilità *ad hoc* (ad es. il *subscription model* sperimentato nel Regno Unito). La maggior parte dei sistemi di *Health Technology Assessment (HTA)*, infatti, oggi si concentra principalmente sulla valutazione dei benefici terapeutici ed economici nella sola ottica del SSN (miglioramento della salute dei pazienti e impatto in termini di costi diretti sanitari). Diverse organizzazioni, però, anche a livello internazionale, hanno evidenziato la necessità di definire un *value framework* specifico per i nuovi antimicrobici contro i ceppi resistenti, che prenda in considerazione anche gli effetti sociali ed ecologici (impatto in termini di costi indiretti e previdenziali).

Raccomandazioni

Metodologia di valutazione dei nuovi antibiotici contro i ceppi batterici resistenti

Adattare le attuali metodologie per la determinazione del valore degli antibiotici alle caratteristiche di questi farmaci, considerando il loro ruolo salvavita, tenendo presente che questo richiederà una prospettiva più ampia e l'analisi di scenari ed evidenze oltre a quelle necessarie per le attuali richieste di registrazione.

Criteri per il conferimento dello status di farmaco "innovativo" ai nuovi antibiotici contro i ceppi batterici resistenti

Utilizzare indicatori specifici capaci di misurare efficacemente il grado di innovatività dei nuovi antibiotici, adattando, se necessario, gli attuali elementi di valutazione a supporto della richiesta di innovatività (bisogno terapeutico sulla base degli indicatori pubblicati annualmente dall'ECDC sui patogeni resistenti agli antibiotici, valore terapeutico aggiunto su patogeni resistenti agli antibiotici disponibili e robustezza delle prove scientifiche modulando la metodologia GRADE a seconda delle specificità dei nuovi antibiotici tenendo conto anche della capacità di contrastare efficacemente con meccanismi innovativi i principali meccanismi di resistenza batterica).

Modelli di rimborso ad hoc per i nuovi antibiotici attivi per le resistenze batteriche

Visto che la *stewardship* antimicrobica fornisce indicazioni restrittive sull'uso dei nuovi antibiotici nel trattamento delle infezioni causate dai ceppi resistenti per ridurre la probabilità che si sviluppino nuove forme di resistenza, è necessario identificare delle modalità di rimborso ⁹ che garantiscano agli sviluppatori un ritorno economico tale da aumentare e mantenere nel tempo gli investimenti in ricerca e sviluppo in quest'area.

Appropriatezza d'uso degli antibiotici

L'appropriatezza d'uso è considerata uno dei principali strumenti per contrastare la selezione e la diffusione di microrganismi resistenti nella comunità e nelle strutture sanitarie e, di conseguenza, la trasmissione di infezioni da batteri resistenti.

Il Piano Nazionale per il Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR), declinando gli obiettivi di breve termine in merito all'uso appropriato dei nuovi antibiotici e alla formazione, sottolinea l'importanza di promuovere interventi di formazione del personale sanitario sull'appropriatezza d'uso di tutti gli antibiotici, sulla prevenzione e sul controllo delle infezioni, comprese le infezioni corre-

late all'assistenza (ICA), coinvolgendo tutti gli attori, in un approccio olistico.

Il PNCAR, inoltre, prevede di assicurare meccanismi di governo di questi farmaci al momento della loro introduzione sul mercato. Oggi questi obiettivi sono stati raggiunti solo in parte ed è quindi necessario aumentare gli investimenti nei programmi di *stewardship* antimicrobica andando a colmare le lacune ancora esistenti.

In particolare, nei casi di emergenza/urgenza (ad es. sepsi in terapia intensiva, infezioni gravi in ambito onco-ematologico) per i quali è necessario ricorrere a un accesso tempestivo alla terapia antibiotica, non sempre si dispone immediatamente della consulenza infettivologica, oggi di esclusiva competenza dell'infettivologo o di un altro specialista, con specifiche competenze, identificato dal Comitato per le infezioni ospedaliere (CIO).

Inoltre, le schede AIFA relative ai nuovi antibiotici rappresentano un obiettivo impedimento all'utilizzo in emergenza di questi farmaci potenzialmente salvavita. Infatti, tali schede sono compilate in accordo alle indicazioni registrative che definiscono gli ambiti di utilizzo e la posologia e che si riferiscono prevalentemente a quadri sindromici (polmoniti, infezioni delle vie urinarie, infezioni addominali) e non eziologici, costringendo quindi l'infettivologo a un utilizzo off-label quando prescrive empiricamente o su base eziologica documentata o presuntiva. Infine, l'uso empirico da parte di altri specialisti in pazienti critici, con fattori di rischio, setting epidemiologico, colonizzazione, non è al momento previsto né consentito.

Sebbene la diagnostica molecolare rapida sia ritenuta fondamentale nel ridurre l'utilizzo inappropriato di antibiotici e di conseguenza nel controllo delle infezioni resistenti, oggi non si è raggiunta la piena integrazione dei programmi di *stewardship* antimicrobica con quelli di *stewardship* diagnostica.

Raccomandazioni

Strutture sanitarie

Utilizzare le risorse previste per la Missione "Salute" del PNRR, per colmare le carenze

strutturali, tecnologiche e organizzative che fino a oggi hanno rappresentato delle barriere per la completa attuazione delle azioni contenute nel PNCAR.

Formazione degli operatori sanitari

Garantire che i fondi previsti dal PNRR in merito all'avvio di un piano straordinario di formazione sulle infezioni correlate all'assistenza a tutto il personale sanitario e non sanitario degli ospedali e delle cure primarie, siano indirizzati verso programmi specifici sulla *stewardship* antimicrobica e sul controllo delle infezioni.

Team multidisciplinari

Garantire la presenza di un team multidisciplinare (medici specialisti, microbiologi, farmacisti ospedalieri, ecc.) all'interno delle strutture sanitarie con la responsabilità di definire i programmi di *stewardship* e la loro applicazione.

Governo dei nuovi antibiotici

Garantire un accesso tempestivo ai nuovi antibiotici in situazioni di urgenza ed emergenza estendendo la prescrivibilità di questi farmaci "salvavita" ad altri specialisti, con competenze specifiche sull'uso degli antibiotici (intensivisti, ematologi, ecc.), prevedendola nell'ambito di progetti di *stewardship* antimicrobica.

Inoltre, nel contesto di precise raccomandazioni terapeutiche potrebbe essere utile prevedere una "finestra di accesso libero e regolamentato" che permetta così ai pazienti di ricevere tempestivamente il trattamento necessario nelle prime decisive ore.

Integrazione tra *stewardship* antibiotica e *stewardship* diagnostica

Sviluppare programmi di *stewardship* antibiotica fortemente integrata con la *stewardship* diagnostica nella definizione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in maniera uniforme a livello nazionale.

Potenziare, inoltre, l'utilizzo degli strumenti di diagnostica di primo livello (ad es. tampone faringeo per SBEGA, dosaggio PCR, strisce reattive per i test delle urine, otoscopia pneumatica, etc.) che, nell'ambito

delle cure primarie, permette una maggiore precisione diagnostica e una conseguente maggiore appropriatezza prescrittiva.

Informazione ai cittadini

Promuovere campagne di comunicazione rivolte alla popolazione sull'uso appropriato e consapevole di antibiotici, puntando ad accrescere il livello di consapevolezza del cittadino.

Bibliografia

- 1 OMS Global Action Plan 2015. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241509763>.
- 2 Vekemans J, Hasso-Agopsowicz M, Kang G, et al. Leveraging Vaccines to Reduce Antibiotic Use and Prevent Antimicrobial Resistance: A World Health Organization Action Framework. *Clin Infect Dis* 2021;73:e1011-e1017.
- 3 Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2016;10:394-403.
- 4 Madhi SA, Klugman KP, the Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nature Medicine* 2004;10:811-813.
- 5 Ceppi batterici resistenti identificati dalla sorveglianza nazionale dell'antibiotico-resistenza AR-ISS coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità. Dai dati 2019 risultano sotto sorveglianza i seguenti 8 patogeni: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter species*
- 6 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0761&from=EN>
- 7 Antimicrobial Resistance: Tackling the Gap in R&D Resources with Pull Incentives - in collaboration with Wellcome Trust | World Economic Forum (weforum.org).
- 8 Cama J, Leszczynski R, Tang PK, et al. To Push or To Pull? In a Post-COVID World, Supporting and Incentivizing Antimicrobial Drug Development Must Become a Governmental Priority. *ACS Infect Dis* 2021;7:2029-2042.
- 9 Dutescu IA, Hillier SA. Encouraging the development of new antibiotics: are financial incentives the right way forward? A systematic review and case study. *Infect Drug Resist* 2021;14:415-434.

La demenza: uno studio osservazionale di confronto tra una coorte di pazienti istituzionalizzati e i dati di Health Search

Giulia Cesca¹, Rosario Falanga²

¹Tirocinante, Scuola Formazione Specifica in Medicina Generale, Friuli Venezia Giulia; ²Tutor, Scuola Formazione Specifica in Medicina Generale, Friuli Venezia Giulia, SIMG Pordenone

Riassunto

Questo studio osservazionale retrospettivo in una coorte di 181 pazienti istituzionalizzati, valuta la prevalenza della demenza, gli esami ematochimici e strumentali, le consulenze specialistiche, i trattamenti farmacologici e le comorbidità, confrontandoli con i dati di Health Search. La prevalenza della demenza è risultata pari al 69%, rappresentando la causa principale di ingresso in Casa di Riposo. Il MMSE (*Mini-Mental State Examination*) è stato effettuato nel 28,8% dei pazienti affetti da demenza, un ECG nell'88%, una TC del cervello nel 45,6%, un ecocolordoppler dei TSA nel 6,4%, una visita neurologica nel 37,5%. La prescrizione di psicofarmaci nei pazienti con demenza risulta elevata: il 39,2% assume antipsicotici e il 32,8% benzodiazepine generando un aumentato rischio di eventi avversi.

Introduzione

Le demenze sono patologie a eziopatogenesi degenerativa, vascolare o mista a carico del sistema nervoso centrale caratterizzata da una globale, cronica e generalmente irreversibile perdita delle abilità cognitive.

Le demenze includono diversi quadri clinici associati alla progressiva perdita di memoria, di ragionamento, di giudizio e di linguaggio, tali da interferire con la vita quotidiana e le attività personali¹.

Epidemiologia

La demenza rappresenta una patologia cronica molto comune nella popolazione anziana, rivestendo una posizione di primo piano tra le patologie che il medico di medi-

cina generale (MMG) si trova ad affrontare. Infatti, con l'invecchiamento globale della popolazione, la demenza rappresenta un problema crescente in tutto il mondo ed è stata definita una priorità di salute pubblica dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). La prevalenza della demenza nei paesi industrializzati è circa dell'8% nei soggetti con età superiore a 65 anni e sale a oltre il 20% dopo gli 80 anni^{2,3}.

L'Italia è uno dei paesi europei più anziani e quasi il 23,5% della popolazione nazionale, che corrisponde a 13 milioni 935mila individui (dati ISTAT 2021), ha superato i 65 anni di età.

In Italia dai dati di Health Search (Istituto di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie),

la prevalenza della demenza mostra un trend crescente all'aumentare dell'età con un evidente aumento dopo i 65 anni e con un picco oltre gli 85 anni sia per gli uomini (18,12%) che per le donne (21,91%). In tutte le categorie di età, il sesso femminile mostra valori di prevalenza superiori rispetto al sesso maschile, differenza che si accentua all'aumentare dell'età (Fig. 1).

Classificazione

La definizione generica di "demenza" comprende, in realtà, numerose patologie a diversa eziopatogenesi e clinica, alcune classificabili come demenze primarie e altre come secondarie.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Cesca G, Falanga R. La demenza: uno studio osservazionale di confronto tra una coorte di pazienti istituzionalizzati e i dati di Health Search. Rivista SIMG 2022;29(3):26-30.

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

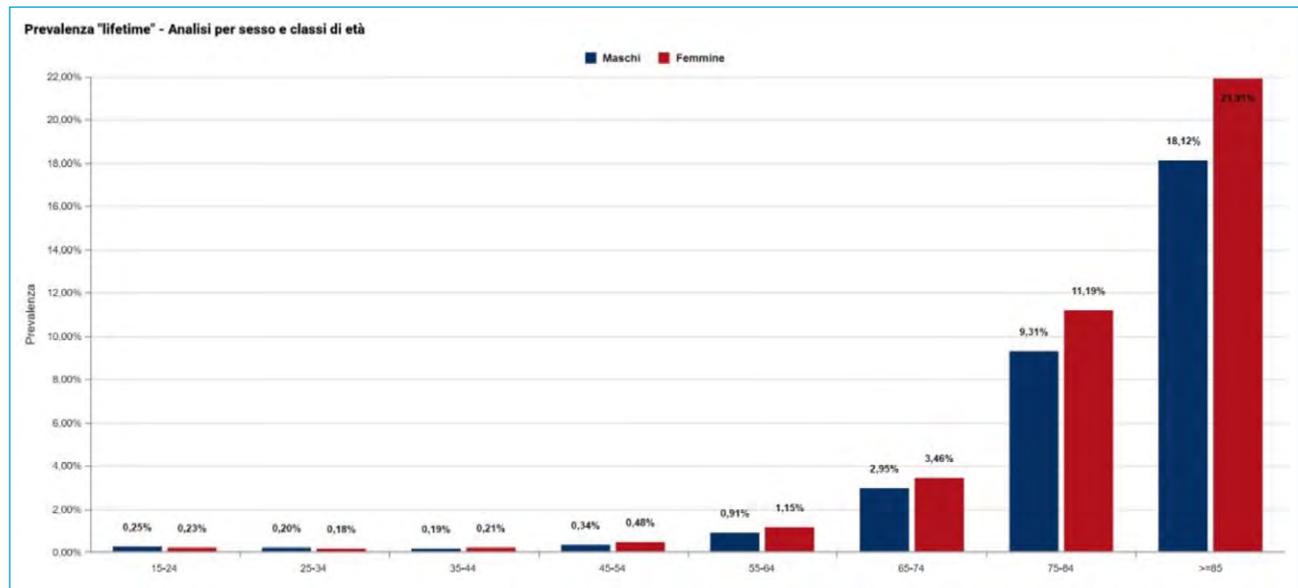


OPEN ACCESS

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

FIGURA 1.

Prevalenza (%) "lifetime" di demenza: analisi per sesso e età (dati Health Search, anno 2019).



Le forme più frequenti di demenza sono:

- malattia di Alzheimer, che rappresenta più della metà dei casi di demenza a esordio classico in età senile (50-60%);
- demenza vascolare, che è la seconda forma più comune (15-20%);
- demenza a corpo di Lewy (7-25%);
- demenze frontotemporali (2-9%).

La demenza si presenta con un'ampia variabilità di quadri clinici e, anche all'interno della stessa eziologia, può esservi una certa eterogeneità. Le modalità di esordio e di progressione della demenza, con l'ausilio del neuroimaging, sono generalmente sufficienti a differenziare le varie eziologie.

Diagnosi

Il MMG rappresenta, molto spesso, il primo riferimento sanitario a cui la persona che lamenta difficoltà cognitive o i suoi familiari si possono rivolgere per un aiuto. L'inquadramento diagnostico di un paziente affetto da decadimento cognitivo parte da un'anamnesi attenta e da un esame obiettivo completo, che mirano a evidenziare segni e sintomi, a escludere forme secondarie e a indirizzare la diagnosi verso una forma specifica di demenza. È inoltre di fondamentale importanza confermare e quan-

tificare il deficit cognitivo, mediante l'impiego di test validati quali *Mini-Mental State Examination* (MMSE), *General Practitioner Assessment of Cognition* (GPCog) o *Short Portable Mental Status Questionnaire* ⁴⁻⁶.

A completamento della valutazione preliminare, il MMG potrà prescrivere i seguenti esami di laboratorio: emocromo, sodio, potassio, vitamina B12, folati, ALT, glicemia, creatinina, TSH. Se le evidenze cliniche suggeriscono una patologia specifica, sono indicati altri esami (ad es. test per l'HIV, sierologia per sifilide). Inoltre, nella valutazione iniziale di una demenza o in qualunque alterazione improvvisa dello stato cognitivo o mentale, dev'essere effettuata una TC cranio senza mezzo di contrasto ⁷.

Obiettivi dello studio

Tale studio osservazionale retrospettivo valuta la prevalenza della demenza in una coorte di pazienti istituzionalizzati ospiti di due Case di Riposo (Sacile e Aviano) in provincia di Pordenone confrontandola con la prevalenza dei dati di Health Search per la stessa classe d'età.

In secondo luogo, si sono analizzati gli esami ematici, strumentali, visite specialistiche e il trattamento farmacologico instaurato nelle

due coorti valutando l'appropriatezza prescrittiva secondo i criteri di Beers. Infine, nei pazienti istituzionalizzati, si sono ricercate le comorbidità che più frequentemente si associano ai pazienti affetti da demenza.

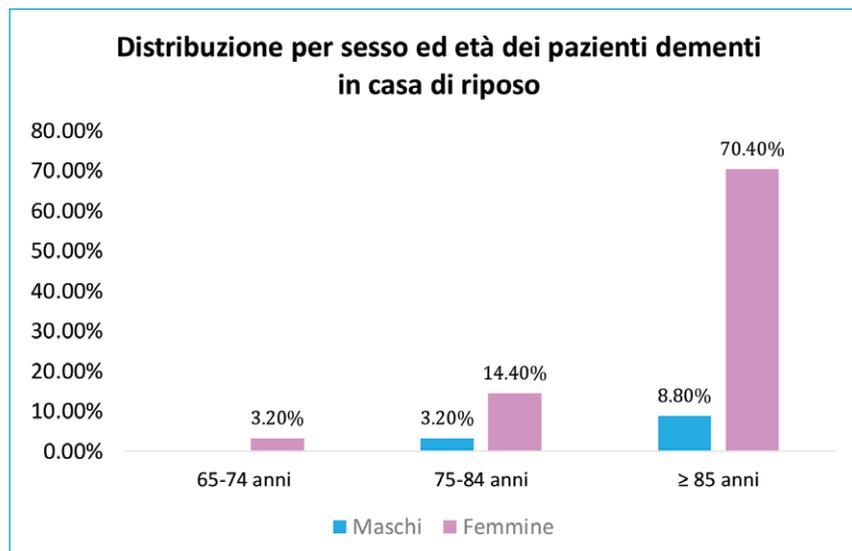
Materiali e metodi

La popolazione oggetto dello studio è rappresentata da una coorte di 181 pazienti presenti al 31 dicembre 2019 nelle Case di Riposo di Sacile e di Aviano, in provincia di Pordenone. L'età media della popolazione totale è di 87 anni (65-103), 86% di sesso femminile. Sono stati inclusi tutti i pazienti con una qualsiasi diagnosi di demenza riportata nella scheda anamnestica.

Da sottolineare che in Provincia di Pordenone, i pazienti che vengono ricoverati in Casa di Riposo, vengono seguiti dal proprio MMG con il supporto del personale infermieristico presente nella struttura.

Risultati

125 (69%) dei pazienti risultavano avere una diagnosi di una qualsiasi forma di demenza. Analizzando la distribuzione per sesso dei pazienti con diagnosi di demenza, l'88% sono femmine (n = 110) e il 12% sono maschi (n = 15). L'età media degli

FIGURA 2.*Distribuzione per sesso ed età della coorte di pazienti dementi istituzionalizzati.*

ospiti affetti da demenza è pari a 89,3 anni e la mediana 90 anni (Fig. 2).

Accertamenti eseguiti

La valutazione neuropsicologica con il MMSE è stata effettuata solo in 26 pazienti (28,8%) a causa dei tempi lunghi per la somministrazione (10-15 min.) e a volte per impossibilità a somministrarlo al paziente troppo grave. 110 pazienti (88%) hanno eseguito un ECG, il 45,6% una TAC encefalo, il 6,4% un ecocolordoppler dei TSA, il 37,5% una visita specialistica neurologica. Passando in rassegna gli esami bioumorali, la creatinina è stata dosata nel 98,4%, un emocromo è stato effettuato nel 96,8%, la glicemia nel 96,8%, il dosaggio del potassio nel 91,2%, il sodio nel 79,2%, l'ALT nell'84,8%, i folati nel 39,2%, il TSH (36,8%), la vitamina B12 nel 28% (Fig. 3).

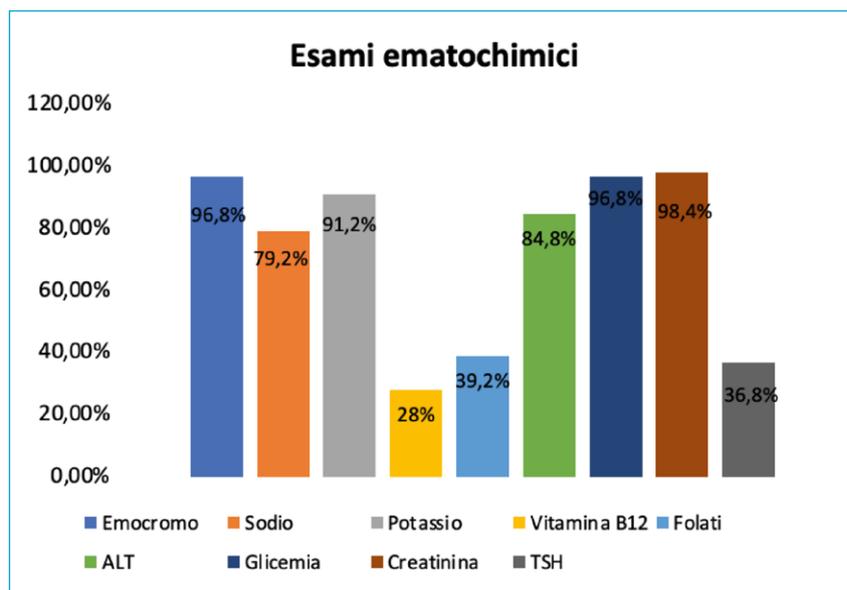
Trattamenti farmacologici

Gli inibitori della colinesterasi vengono impiegati nel 4,8% dei pazienti: la rivastigmina e il donepezil vengono somministrati con la stessa frequenza. Il 2,4% dei pazienti assume la memantina alla dose di 20 mg/die.

La classe di farmaci più frequentemente impiegata per il trattamento dei disturbi del comportamento, è quella degli antipsicotici

atipici che vengono assunti dal 39,2% della popolazione demente.

La maggior parte dei pazienti assume quetiapina (34,5%) in misura minore clotiapina (3,5%) e risperidone (1,6%). Il dosaggio giornaliero di quetiapina è pari a 25 mg nel 42% dei pazienti, 50 mg nel 18,6% e 100 mg/die nel 18,6%.

FIGURA 3.*Esami ematochimici eseguiti nei pazienti con diagnosi di demenza nella coorte di pazienti istituzionalizzati.*

Gli antipsicotici tipici trovano impiego nel 38,4% dei pazienti: il farmaco di maggiore utilizzo è la promazina al dosaggio di 20 mg/die nel 34,4% e l'aloiperidolo nel 4%.

Di largo impiego, nella popolazione con demenza, sono anche le benzodiazepine, impiegate nel 32,8%. Quelle di maggiore impiego sono il triazolam (26,8%), seguito da lorazepam (19,5%) bromazepam (17%) e delorazepam (14,6%) (Fig. 4).

Comorbilità

Tra i 125 pazienti affetti da demenza, il 15% non presenta nessun'altra comorbilità.

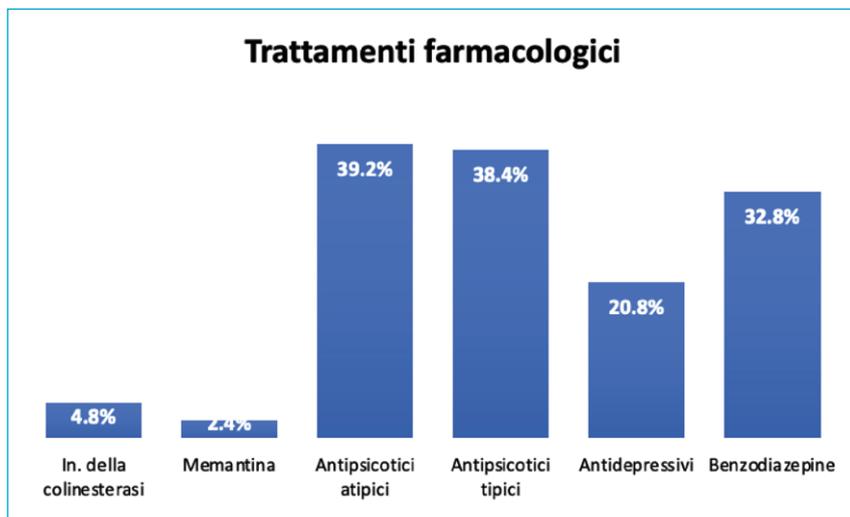
Nel 32% si associa una comorbilità, nel 31% due comorbilità, nel 22% tre o più comorbilità. La comorbilità che più frequentemente si associa alla demenza è rappresentata dalla cardiopatia ipertensiva (28%), seguono la vasculopatia cerebrale cronica (27%), l'ipertensione arteriosa (24,8%), diabete mellito (21,6%), fibrillazione atriale cronica (16%) pregresse fratture (12%), osteoporosi (10%), depressione (9,6%).

Considerazioni e conclusioni

La prevalenza della demenza nella coorte dei pazienti istituzionalizzata nel nostro

FIGURA 4.

Trattamenti farmacologici nella coorte dei pazienti dementi istituzionalizzati.



studio risulta del 69% mentre nello stesso periodo la prevalenza della demenza, nel territorio nazionale, ricavata dalla banca dati Health Search (HS) per classe di età > 85 anni è pari al 21,91%.

Da questo primo confronto, è evidente come la prevalenza della popolazione demente sia maggiore nei pazienti istituzionalizzati piuttosto che in quelli che vivono al domicilio e ciò rispecchia la considerazione che spesso la demenza rappresenta la causa principale di ingresso in Casa di Riposo⁸.

Analizzando gli accertamenti, il 45,6% della nostra coorte di pazienti con demenza è stato sottoposto a un esame di imaging cerebrale (TC o RM) a differenza della popolazione demente di HS che risulta solo nel 31%. Passando agli esami di laboratorio, tutti sono maggiormente prescritti nella nostra coorte di pazienti dementi rispetto ai pazienti dementi censiti da HS: glicemia 96,8% vs 35,7%, potassio 91,2% vs 25,8%, sodio 79,2% vs 22,4%, folati 39,2% vs 12,4%, TSH 36,8% vs 17,6%, vitamina B12 28% vs 12,4% (Fig. 5).

La visita neurologica dai dati di HS è stata eseguita nel 62,7% sul territorio nazionale mentre, tale percentuale scende al 37,5% nella coorte dei pazienti istituzionalizzati dello studio. Ciò deriva probabilmente dal fatto che, per i pazienti istituzionalizzati, vi è una reale difficoltà a raggiungere gli

ambulatori specialistici, perciò spesso vengono seguiti, in toto, solo dal MMG. Inoltre, il MMG deve gestire direttamente non solo la demenza ma anche le altre comorbidità poiché un terzo dei casi presenta almeno un'altra comorbidità di cui la patologia cardiovascolare è la più frequente.

Per quanto riguarda i trattamenti farmacologici prescritti nel nostro campione di pazienti con demenza, gli inibitori dell'acetilcolinesterasi vengono somministrati nel 4,8% e la memantina nel 2,4%. Dai dati

ricavati da HS, sul territorio nazionale risulta maggiore la prescrizione degli inibitori dell'acetilcolinesterasi (7,2%) e di memantina (5,5%) (Fig. 6).

Il basso impiego di queste due classi farmacologiche, nella popolazione istituzionalizzata, può derivare anche dalla necessità di avere un piano terapeutico, redatto da specialisti, per la prescrizione. Gli antipsicotici atipici sono somministrati nel 39,2% della coorte dei pazienti con demenza rispetto all'11,4% dei pazienti di HS. Anche gli antipsicotici tipici sono di largo utilizzo nella coorte dei pazienti istituzionalizzati (38,4%), rispetto ai dati di HS (9,4%).

Il largo impiego di tali farmaci in una popolazione demente anziana è preoccupante perché associabile a un maggior numero di eventi avversi^{9,10}.

Inoltre i criteri START/STOP e di Beers^{11,12} considerano le benzodiazepine, somministrate nel 32,8% dei pazienti, prescrizione inappropriata in quanto dannosa.

Per ovviare a tale problema, il MMG, che è il prescrittore responsabile della terapia assunta dal paziente, deve attuare una attenta riconciliazione farmacologica e deprescribing per ridurre le prescrizioni inappropriate¹³. Inoltre il MMG dovrebbe implementare i trattamenti non farmacologici, anche se difficoltosi da realizzare in quanto dispendiosi in termini di risorse

FIGURA 5.

Esami ematochimici, confronto con i dati di Health Search.

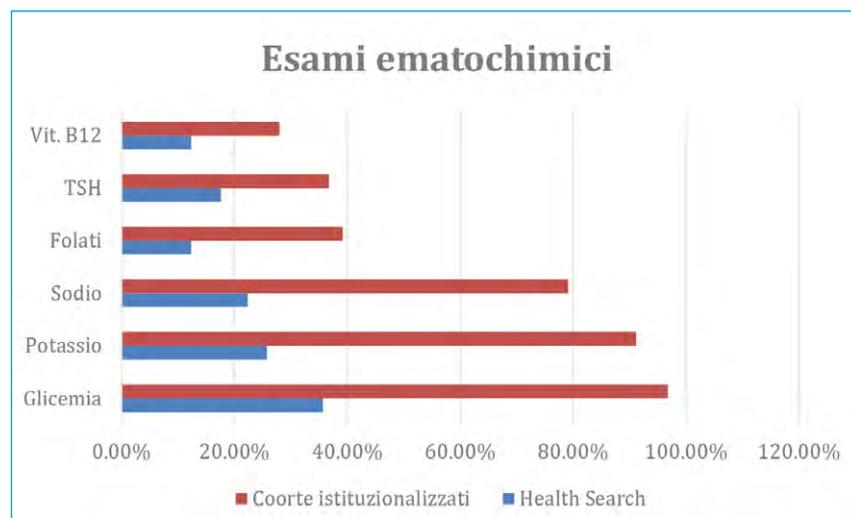
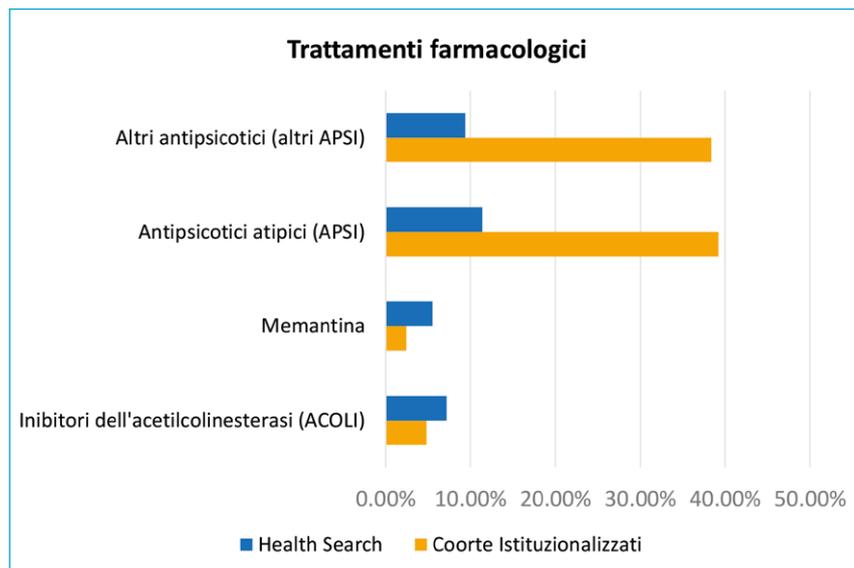


FIGURA 6.**Trattamenti farmacologici, confronto con i dati di Health Search.**

economiche professionali. Sarebbe auspicabile, infine, vista l'elevata prevalenza della demenza, una maggiore formazione specifica per i MMG che assistono questi pazienti istituzionalizzati.

Bibliografia

- 1 Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013;9:63-75.e2.
- 2 World Health Organization (WHO). Dementia: a

public health priority. WHO 2016, July 1 (cited February 2022). www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/

- 3 Prince M, Wimo A, Guerchet M, et al. World Alzheimer Report 2015: The global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Essay, London: Alzheimer's Disease International (ADI) 2015, pp. 7-11.
- 4 Milne A, Culverwell A, Guss R, et al. Screening for dementia in primary care: a review of the use, efficacy and quality of measures. *International Psychogeriatrics* 2008;9:39-44.

- 5 Pirani A, Brodaty H, Martini E, et al. The validation of the Italian version of the GPCOG (GPCOG-it): a contribution to cross-national implementation of a screening test for dementia in general practice. *Int Psychogeriatr* 2009;22:82-90.
- 6 Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1975;23:433-441.
- 7 Falanga R. Demenza e ruolo del medico di famiglia. *M.D. Medicinae Doctor* 2007;XIV(3):20-21.
- 8 Avorn J, Gurwitz JH. Drug use in the nursing home. *Ann Intern Med* 1995;123:195-204.
- 9 Schulze J, Van den Bussche H, Glaeske G, et al. Impact of safety warnings on antipsychotic prescriptions in dementia: nothing has changed but the years and the substances. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1034-1042.
- 10 Langballe EM, Engdahl B, Nordeng H, et al. Short- and long-term mortality risk associated with the use of antipsychotics among 26,940 dementia outpatients: a population-based study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014;22:321-331.
- 11 O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Aging* 2015;44:213-218.
- 12 American Geriatrics Society. Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674-694.
- 13 Falanga R. Deprescribing per contrastare gli effetti avversi della politerapia nell'anziano. *Italian Journal of Primary Care* 2016;6:14-17.

Antiaggreganti: sospendere o non sospendere e, se sì, come?

a cura di Mariagiovanna Amoroso¹, Chiara Villani²

¹ SIMG BAT; ² SIMG Taranto

Il caso

A volte capita che la nostra routine lavorativa sia interrotta da circostanze, eventi e casi clinici che mettono in dubbio le nostre certezze e ci impongono una opportuna pausa di riflessione. È accaduto oggi a noi, durante un turno di continuità assistenziale:

Il sig. Umberto, 70 anni, diabetico, iperteso e dislipidemico deve sottoporsi a colonscopia in seguito all'esito positivo del sangue occulto nelle feci eseguito a scopo di screening. Si rivolge alla continuità assistenziale perché non ha fatto in tempo a recarsi dal curante per la prescrizione di enoxaparina 4000 U/die che l'endoscopista gli ha consigliato di sostituire all'ASA una settimana prima dell'esame.

Umberto è in terapia antiaggregante con ASA 100 mg/die da due anni, dopo aver riscontrato una stenosi della carotide sinistra del 60%. Siamo perplesse: è proprio necessario sospendere la terapia antiaggregante per eseguire una colonscopia? In ogni caso, ha senso fare una terapia ponte sostituendo un antiaggregante, usato per prevenire un evento acuto ischemico su base aterosclerotica, con un anticoagulante, somministrato al dosaggio utile per la profilassi per il tromboembolismo venoso?

Esprimiamo le nostre perplessità ad altri giovani colleghi che, candidamente, ci rispondono: "Cosa c'è di strano? Io ho sempre visto fare così, anche in ospedale!".

Nella nostra pratica quotidiana spesso adottiamo in modo acritico, consuetudini diagnostiche o terapeutiche che abbiamo "ereditato" e che applichiamo senza domandarci se siano realmente utili e appropriate.

Abbiamo pertanto chiesto consiglio a un collega medico di famiglia più anziano e insieme ci siamo messi alla ricerca di articoli, studi, linee guida che potessero chiarire i nostri dubbi, ma non abbiamo trovato chiari riferimenti in letteratura, diversamente da quanto accade per la terapia anticoagulante orale per la quale la stessa nota AIFA n. 97 definisce le condizioni in cui è necessario interrompere temporaneamente la terapia e le modalità con cui procedere alla sospensione.

Non ci resta che chiedere aiuto a qualche esperto!

Esperto di emostasi e trombosi

Pier Mannuccio Mannucci

Fondazione IRCCS Ca' Granda Maggiore
Ospedale Maggiore Policlinico

È necessario sospendere la terapia antiaggregante per una procedura diagnostica invasiva o per un intervento chirurgico? Se sì, con quanto anticipo occorre farlo?

Dipende dal tipo di procedura invasiva e/o

intervento chirurgico. Se l'operatore vede il sito che potrebbe sanguinare, può esercitare un'emostasi locale efficace e non è necessario sospendere l'antiaggregante piastrinico. In una procedura "cieca" è invece meglio sospendere l'antiaggregante per almeno 6 giorni prima della procedura.

Dopo quanto tempo dall'intervento si può riprendere con sicurezza il trattamento antiaggregante?

La terapia antiaggregante può essere

ripresa 24 ore dopo il completamento della procedura.

La terapia anticoagulante parenterale con eparina a basso peso molecolare può sostituire la terapia antiaggregante garantendo una paragonabile efficacia anti-ischemica? Se sì, a quale dosaggio?

No. L'eparina è un anticoagulante e non ha lo stesso effetto antitrombotico dei farmaci antiaggreganti.

Conflitto di interessi

Le Autrici dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Amoroso M, Villani C, a cura di. Antiaggreganti: sospendere o non sospendere e, se sì, come? Rivista SIMG 2022;29(3):31-35.

© 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>

Cardiologo

Francesco Maria Bovenzi

Direttore Unità di Cardiologia,
Ospedale Campo di Marte, Lucca

La singola terapia antiaggregante è prescritta in un ampio spettro di condizioni patologiche che spaziano dalla prevenzione primaria nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare fino al potenziamento con duplice terapia antiaggregante (DAPT) post sindrome coronarica acuta o rivascolarizzazione miocardica mediante angioplastica e stent.

In quale misura il rischio tromboembolico del paziente condiziona l'opportunità di sospendere temporaneamente la terapia quando ciò è richiesto da una procedura diagnostica invasiva o da un intervento chirurgico?

La terapia antiaggregante piastrinica è fondamentale per ridurre le complicanze trombotiche intrastent e gli eventi ischemici sistemici nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica, ma è inevitabilmente associata a un aumento del sanguinamento in alcuni contesti sia clinici che di chirurgia minore o maggiore, oltre in varie procedure diagnostico-terapeutiche non solo endoscopiche. Non vi è dubbio che sia il rischio ischemico che quello emorragico siano più elevati nella fase peri-procedurale che vede poi il rischio di sanguinamento divenire stabile nel tempo, mentre il rischio ischemico ridursi dopo 1-3 mesi dalla procedura con variabilità legata alla presentazione clinica; ad esempio, è molto più alto nel contesto di una sindrome coronarica acuta. Il rischio di sanguinamento è ovviamente proporzionale all'intensità del trattamento antitrombotico. Questa circostanza è davvero evidente nei pazienti con fibrillazione atriale rivascolarizzati con angioplastica che necessitano sia di terapia antiaggregante che anticoagulante. Queste considerazioni cliniche hanno stimolato l'interesse per una personalizzazione, adattamento, riduzione, sostituzione o sospensione dei regimi terapeutici in relazione alla tipologia di intervento. La sospensione dell'aspirina in prevenzione primaria come nel caso clinico descritto non accresce più di tanto il rischio ischemico e non richiede alcuna sostituzione con altri anti-

trombotici, tanto più se pensiamo alle EBPM (eparine a basso peso molecolare). Queste ultime come terapia *bridge* non hanno alcuna evidenza scientifica, né alcuna attività antiaggregante, semmai potrebbero persino accrescere il rischio emorragico peri-procedurale o chirurgico.

Nelle circostanze in cui è richiesta, come va attuata la sospensione della terapia antiaggregante?

Si può sospendere senza alcun particolare accorgimento e senza un rischio significativo di effetto rebound. Nella DAPT il rischio di eventi ischemici e di trombotosi dello stent dopo sospensione di entrambi i farmaci antiaggreganti è stato valutato nei pazienti con SCA (sindrome coronarica acuta) arruolati nello studio PLATO trattati con ASA associata a ticagrelor o clopidogrel. Storey et al. hanno valutato l'incidenza di eventi nei primi 30 giorni dopo la sospensione programmata dei due farmaci di studio in un totale di 12.487 pazienti. L'incidenza dell'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) è stata molto bassa, senza alcuna differenza nei pazienti trattati con ticagrelor rispetto ai pazienti trattati con clopidogrel (0,05 vs 0,05%). Tuttavia, è bene sottolineare come la terapia con aspirina non vada quasi mai sospesa, tranne in casi particolari e ad altissimo rischio emorragico di chirurgia o procedure interventistiche o endoscopiche. La ticlopidina il clopidogrel, il prasugrel, il ticagrelor vanno sospesi dai 5 ai 7 giorni prima della procedura. La DAPT potrà essere ripresa poche ore dopo la procedura fino a 48 ore successive nei casi di particolare complessità procedurale. Il buon senso nella valutazione delle problematiche cliniche connesse al rischio emorragico non può prescindere dalla valutazione delle comorbidità, come insufficienza renale e ipertensione, ma anche del peso corporeo e della quantità di emoglobina di base.

Bibliografia di riferimento

- 1 Angiolillo DJ, Galli M, Collet JP, et al. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2022;17:e1371-e1396.
- 2 Rossini R, Bramucci E, Castiglioni B. et al., a nome della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GiSE) e dell'Associazione Nazionale

Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). Stent coronarico e chirurgia: la gestione perioperatoria della terapia antiaggregante nel paziente portatore di stent coronarico candidato a intervento chirurgico. *G Ital Cardiol* 2012;13:528-551.

- 3 Storey RF, Ardissino D, Vignali L, et al. PLATO Investigators. Ischaemic Events and Stent Thrombosis following Planned Discontinuation of Study Treatment with Ticagrelor or Clopidogrel in the PLATO Study. *Thromb Haemost* 2018;118:427-429.
- 4 Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, et al. MASTER DAPT Investigators. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2021;385:1643-1655.

Chirurgo gastroenterologo

Giuseppe Galloro

Università di Napoli Federico II,
Scuola di Medicina e Chirurgia,
Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia,
UOC di Chirurgia Endoscopica

Le procedure endoscopiche di competenza gastroenterologica sono gravate da un rischio emorragico variabile. In quali circostanze si richiede la sospensione della terapia antiaggregante piastrinica? Con quali modalità la sospensione e il ripristino della terapia devono essere attuati?

L'aspirina in monoterapia, profilassi primaria o secondaria di MCV (malattie cardiovascolari) in corso di procedure endoscopiche a basso rischio emorragico (procedure diagnostiche, biopsie, polipectomie di lesioni polipoidi ≤ 2 cm) si è mostrata sicura e non va sospesa in nessun caso (raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata). Al contrario, la sospensione dell'aspirina in pazienti che eseguono profilassi secondaria a basse dosi da lungo tempo è associata a un rischio tre volte maggiore di eventi avversi cardiovascolari o cerebro-vascolari. Nelle procedure ad alto rischio emorragico (polipectomie di lesioni > 2 cm, *Endoscopic Mucosal Resection ed Endoscopic Sub-mucosal Dissection*) in pazienti a basso rischio trombotico si raccomanda di sospendere gli antagonisti del recettore P2Y₁₂ (clopidogrel) 5 giorni prima della procedura (raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata), sempre sotto

controllo del cardiologo. In queste stesse procedure ad alto rischio emorragico, ma in pazienti ad alto rischio trombotico, si raccomanda di continuare l'aspirina e di discutere con il cardiologo l'opportunità di sospendere gli antagonisti del recettore P2Y12 (clopidogrel) (raccomandazione forte, evidenza di qualità elevata). Questo perché gli eventi emorragici secondari a procedure resettive endoscopiche, possono essere ben controllati endoscopicamente e raramente sono fatali.

Esistono linee guida o documenti di consenso su questa problematica?

Sì, le linee guida dell'*European Society of Gastrointestinal Endoscopy*.

Bibliografia di riferimento

- 1 Biondi-Zoccai GC, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50.279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2667-2674.
- 2 Geiger J, Brich J, Honig-Liedl P. Specific impairment of human platelet P2Y (AC) ADP receptor-mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2007-2011.
- 3 Hui AJ, Wong RM, Ching JY, et al. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest Endosc* 2004;59:44-48.
- 4 Karstensen JG, Ebigbo A, Aabakken L, et al. Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Cascade Guideline. *Endosc Int Open* 2018;6:E1256-E1263.
- 5 Nelson DB, Freeman ML. Major hemorrhage from endoscopic sphincterotomy: risk factor analysis. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:283-287.
- 6 Shiffman ML, Farrel MT, Yee YS. Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDs. *Gastrointest Endosc* 1994;40:458-462.
- 7 Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy* 2016;48:1-18.
- 8 Yousfi M, Gostout CG, Baron TH. Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1785-1789.

Urologo

Pasquale Ditunno¹, Paolo Minafra²

¹ Dipartimento delle Emergenze e dei Trapianti d'Organo, Unità di Urologia, Andrologia e Trapianto renale, Università "Aldo Moro" di Bari; ² Unità di Urologia, Ospedale "SS. Annunziata", Taranto

Le più comuni procedure diagnostiche e terapeutiche in urologia [cistoscopia diagnostica, TURP (Resezione Transuretrale della Prostata), TURBT (resezione transuretrale di cancro della vescica), biopsia prostatica, litotrixxia, ecc.] sono gravate da un rischio emorragico variabile.

In quali circostanze è richiesta la sospensione della terapia antiaggregante piastrinica? Con quali modalità la sospensione e il ripristino della terapia devono essere attuati?

Occorre valutare i rischi di sanguinamento perioperatorio contro il rischio di complicanze tromboemboliche, individualizzando le scelte sul singolo paziente (livello di rischio trombotico) e sulla singola procedura (livello di rischio emorragico).

Nelle procedure a basso rischio emorragico (uretrocistoscopia flessibile, cateterizzazione ureterale e ureterosopia) l'ASA va sempre continuata. Gli inibitori del P2Y12 vanno sospesi 5 giorni prima e ripresa 24-72 ore dopo nei pazienti a basso rischio aterosclerotico (> 6 mesi dopo PCI (angioplastica coronarica) con BMS (stent metallici) o > 12 mesi dopo PCI con DES (stent medicati)). Nel rischio intermedio e alto (< 1 mese dopo PCI con BMS, < 6 mesi dopo PCI con DES, < 12 mesi dopo PCI complessa con DES, < 1 mese dopo TIA (attacco ischemico transitorio) o stroke).

Biopsia prostatica, circoncisione e orchietomia sono invece considerate procedure a rischio emorragico intermedio. ASA va sospesa per i pazienti a basso rischio trombotico, mentre deve essere assunta dai pazienti a rischio intermedio e alto; gli inibitori di P2Y12 vanno invece sospesi, avviando *bridge therapy* con inibitori della glicoproteina IIb/IIIa.

Tutti gli interventi di chirurgia maggiore, ma anche gli interventi endoscopici come TURBT e TURP sono invece considerati

a elevato rischio emorragico. I pazienti a basso rischio possono sospendere ASA e anche i P2Y12-1 5 giorni prima e riprenderli 24-72 ore dopo. Tali procedure per i pazienti a rischio intermedio e alto vanno rimandate se non urgenti; se ciò non è possibile, potranno essere eseguite continuando e sospendendo P2Y12-1 con le stesse modalità descritte e avviando la *bridge therapy*.

Gli interventi che prevedono l'impiego di laser come l'ureterosopia e litotrixxia con laser a olmio o la fotovaporizzazione laser della prostata possono essere eseguite in sicurezza senza sospendere la singola antiaggregazione (ASA).

Esistono linee guida o documenti di consenso su questa problematica?

Le indicazioni attualmente disponibili su questo argomento provengono da cinque tra "linee guida" e "raccomandazioni sulla pratica clinica" approvati a livello internazionale: le linee guida dell'Associazione Europea di Urologia (EAU) pubblicate nel 2017, dell'*American College of Chest Physicians* (ACCP) e dell'*European Society of Cardiology/European Society of Anaesthesiology* (ESC/ESA). Inoltre, sono presenti in letteratura un documento di consenso tra le società italiane di cardiologia, anestesia e di diverse branche chirurgiche e le raccomandazioni sulla buona pratica clinica forniti dall'*International Consultation on Urological Disease* (ICUD)/*American Urological Association* (AUA).

Bibliografia di riferimento

- 1 Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35:2383-2431.
- 2 Culkin DJ, Exaire EJ, Green D, et al. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy in Urological Practice: ICUD/AUA Review Paper. *J Urol* 2014;192:1026-1034.
- 3 Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-

- Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e326S-e350S.
- 4 Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol 2014;10:38-46.
 - 5 Savonitto S, Caracciolo M, Cattaneo M, et al. Management of patients with recently implanted coronary stents on dual antiplatelet therapy who need to undergo major surgery. J Thromb Haemost JTH 2011;9:2133-2142.
 - 6 Tikkinen KAO, Craigie S, Agarwal A, et al. Procedure-specific Risks of Thrombosis and Bleeding in Urological Cancer Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 2018;73:242-251.
 - 7 Tikkinen KAO, Craigie S, Agarwal A, et al. Procedure-specific Risks of Thrombosis and Bleeding in Urological Non-cancer Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 2018;73:236-241.

Riflessioni e conclusioni

Gaetano D'Ambrosio

SIMG Area Cardiovascolare, SIMG BAT

Essendo, ahimè, il collega anziano al quale le colleghe Chiara e Mariagiovanna hanno chiesto consiglio, tocca a me trarre le conclusioni.

Gli specialisti che abbiamo consultato ci forniscono delle risposte molto interessanti e utili.

L'esperto di emostasi e trombosi, il prof. Mannuccio Mannucci sottolinea che l'opportunità di sospendere il trattamento antiaggregante dipende dal rischio emorragico connesso alla procedura e alla possibilità di rimediare tempestivamente a un eventuale sanguinamento. Inoltre, egli afferma in modo inequivocabile che antiaggreganti e anticoagulanti non sono intercambiabili e per questo non ha senso sostituire l'ASA con una eparina a basso peso molecolare (EBPM).

Ricordiamo che le EBPM (e il fondaparinux) hanno una azione inibitoria sulla cascata emocoagulativa, che si esplica tramite un potenziamento dell'antitrombina, prevalentemente a livello del fattore X attivato,

meccanismo analogo a quello della maggior parte degli anticoagulanti orali diretti (Fig. 1). Gli antiaggreganti, invece, agiscono con meccanismi diversi (Fig. 2) ma sempre orientati a interferire con la funzione piastrinica. Si tratta quindi di classi di farmaci dai meccanismi di azione completamente diversi e, pertanto, non intercambiabili. Tra l'altro, bisogna ricordare che le EBPM usate a dosaggio profilattico (ad es. enoxaparina 4000 U/die) hanno l'indicazione nel paziente non chirurgico solo per la prevenzione del tromboembolismo venoso in presenza di patologie acute che determinino un prolungato allettamento. Nessuna EBPM ha l'indicazione per la profilassi del tromboembolismo arterioso nella fibrillazione atriale o per la prevenzione primaria/secondaria degli eventi cardiovascolari su base aterosclerotica motivo per cui il loro utilizzo, in tali condizioni, deve essere considerato off-label.

Da queste considerazioni discende anche che, se un paziente in trattamento con ASA a scopo antiaggregante necessita della profilassi del tromboembolismo venoso perché temporaneamente allettato, i due farmaci possono essere associati pur con la necessaria cautela derivante dall'incremento del rischio emorragico.

Il cardiologo dott. Francesco Bovenzi, ribadisce il principio che non ha alcun senso sostituire un antiaggregante con un antico-

agulante tanto e vero che le due classi di farmaci devono essere associate in alcune condizioni, come per esempio le procedure di rivascularizzazione miocardica nei pazienti fibrillanti nei quali sono necessari sia l'effetto antiaggregante che quello anticoagulante.

Egli inoltre richiama la nostra attenzione sul fatto che la decisione in merito alla eventuale sospensione della terapia antiaggregante deve essere presa caso per caso dopo una attenta valutazione del profilo di rischio trombotico ed emorragico del paziente. Se, infatti, sospendere un trattamento con ASA in prevenzione primaria non comporta significative conseguenze, come nel caso di Umberto, molto diversa è la condizione di un paziente trattato con doppia antiaggregazione dopo una sindrome coronarica acuta, per il quale almeno l'ASA non avrebbe sospesa se non eccezionalmente.

Il gastroenterologo prof. Galloro sottolinea come l'ASA in monoterapia non debba essere sospesa nelle procedure endoscopiche a basso rischio emorragico, come nel caso di Umberto, e ci suggerisce la consultazione di un utile documento che contiene chiare indicazioni sul comportamento da tenere nei pazienti in trattamento antiaggregante o anticoagulante candidati a procedure endoscopiche.

Gli urologi prof. Ditunno e il dott. Minafra ci

FIGURA 1.

Inibizione della cascata emocoagulativa da parte degli anti-coagulanti orali (di vecchia e nuova generazione) e delle eparine a basso peso molecolare.

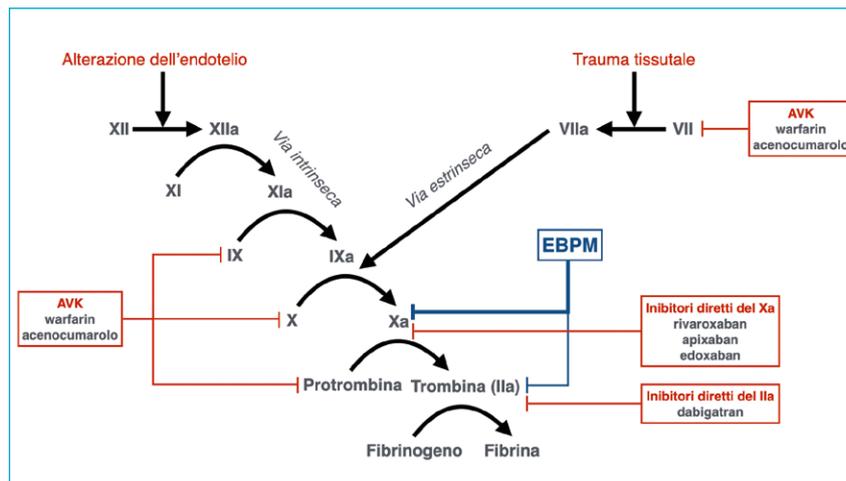
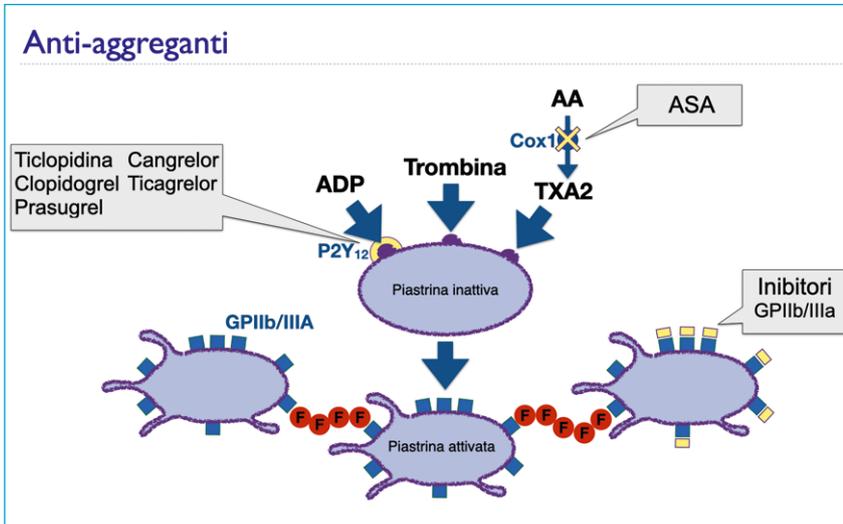


FIGURA 2.

Meccanismo di azione delle varie classi di farmaci antiaggreganti: ASA, inibitori del recettore adenosinico ($P2Y_{12}$), inibitori della glicoproteina GPIIb/IIIa. AA: acido arachidonico. Cox1: cicloossigenasi 1. F: fibrinogeno. TXA2: trombossano A2. ADP: adenosindifosfato. $P2Y_{12}$: recettore adenosinico.



forniscono ulteriori indicazioni e riferimenti di letteratura relative alle procedure di loro competenza.

In realtà sono molte le branche specialistiche interessate a questa problematica, pensiamo per esempio agli interventi di chirurgia oculistica, dermatologica, odontoiatrica, per i quali ci viene spesso proposto di sospendere un trattamento anti-trombotico in atto.

Di fronte a una molteplicità di linee guida

e raccomandazioni di varie società scientifiche sarebbe auspicabile che, almeno per quanto riguarda gli interventi diagnostici o terapeutici eseguibili ambulatorialmente, per i quali il medico di medicina generale è quasi sempre coinvolto nel processo decisionale/prescrittivo, ci si dotasse di documenti condivisi che uniformino i comportamenti in modo da garantire il massimo della sicurezza delle procedure.

Key message

1. In previsione di molte procedure diagnostiche o terapeutiche si può evitare di interrompere la terapia antiaggregante con ASA.
2. Nei casi in cui l'ASA deve essere interrotto, per l'alto rischio di sanguinamento in un paziente a rischio ischemico non elevato, non è appropriato eseguire una terapia ponte con eparina a basso peso molecolare.
3. Il trattamento anticoagulante con eparina e la terapia antiaggregante non sono intercambiabili e hanno precise e limitate indicazioni d'uso.
4. Il fatto che una procedura sia largamente adottata nella pratica clinica non sempre è garanzia di appropriatezza.

Per concludere, quindi, Umberto può sottoporsi alla colonscopia di screening tranquillamente senza sospendere la sua terapia antiaggregante. Nel caso in cui l'endoscopista insista per interrompere la terapia, l'ASA deve essere sospeso con almeno 5 giorni di anticipo ma non deve essere embricato con una inutile e potenzialmente dannosa profilassi eparinica.

La diagnostica di primo livello in Medicina Generale: un caso clinico di scompenso cardiaco associato a fibrillazione atriale di nuovo riscontro

Silvia Dubini, Massimo Monti

SIMG Varese

Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) può insorgere in pazienti con scompenso cardiaco a ridotta o conservata frazione di eiezione: una condizione può esacerbare l'altra avendo le medesime basi fisiopatologiche e gli stessi fattori di rischio^{1,2}. La FA associata a insufficienza cardiaca influisce negativamente e in modo sinergico sulla qualità di vita, la capacità di esercizio e la probabilità di ricovero ospedaliero oltre che costituire un importante fattore di rischio per evento cerebrovascolare³. La POCUS e l'elettrocardiografia (con o senza refertazione specialistica in telemedicina) costituiscono degli strumenti di primaria importanza per la diagnosi precoce e il follow up nel setting della Medicina Generale anche alla luce della recente introduzione della nota AIFA 97^{4,5}.

Presentazione del caso

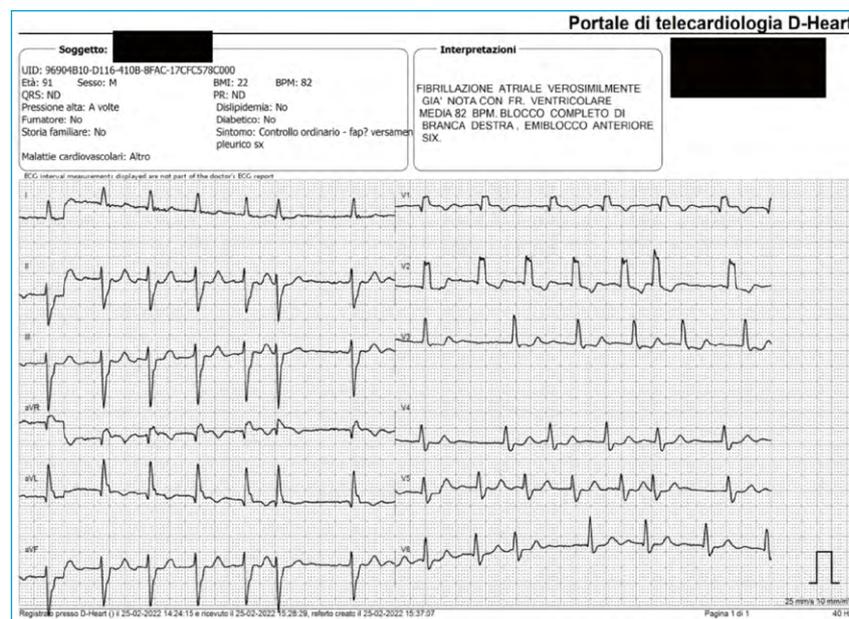
MM è un uomo di 91 anni; in anamnesi ipertensione arteriosa, ipertrofia prostatica, esiti di urotelioma, glaucoma, poliartrosi. Il paziente è scarsamente collaborante e non assume nessuna terapia domiciliare eccetto furosemide in modo saltuario. In data 15/02/2022 esegue ecografia addome completo presso centro diagno-

stico per controllo ordinario e si riscontra un versamento pleurico sinistro confermato alla RX torace e alla TAC torace senza mdc. Non si riscontrano lesioni a finalistiche limitatamente alle metodiche: il collega radiologo propone ricovero in ambiente pneumologico a cui si soprassiede valutata

età e comorbidità in accordo con i familiari. Il paziente viene valutato dal medico di medicina generale (MMG) a domicilio in data 25/02/2022 con riscontro dei seguenti parametri: pressione arteriosa (PA) 180/90, frequenza cardiaca (FC) 82 AR, saturazione non valutabile per vascu-

FIGURA 1.

ECG diagnostico per fibrillazione atriale (elettrocardiografo portatile D-Heart - Dott. Massimo Monti).



Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Dubini S, Monti. M. La diagnostica di primo livello in Medicina Generale: un caso clinico di scompenso cardiaco associato a fibrillazione atriale di nuovo riscontro. Rivista SIMG 2022;29(3):36-38.

© 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.

Vena cava inferiore, diametro tele-espisorio e tele-inspiratorio (Archivio Butterfly IQ Dr.ssa Silvia Dubini).

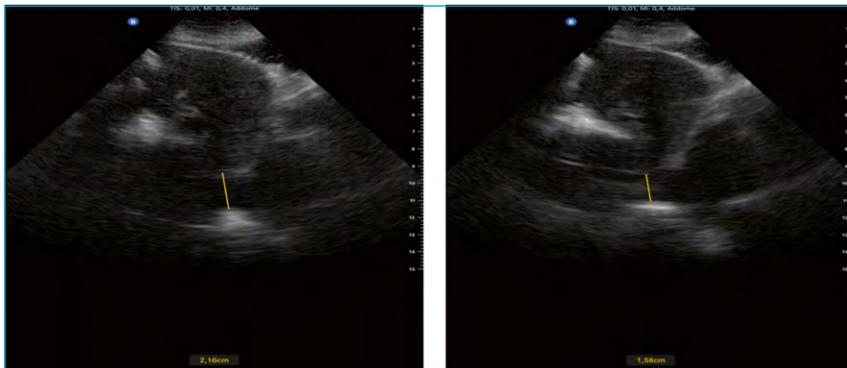


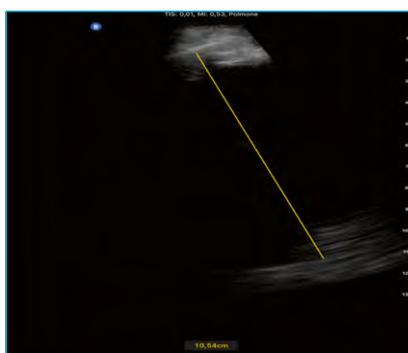
FIGURA 3.

Vene sovraepatiche con diametro periferico > 0,7 cm (Archivio Butterfly IQ Dr.ssa Silvia Dubini).



FIGURA 4.

Versamento pleurico sinistro (Archivio Butterfly IQ Dr.ssa Silvia Dubini).



lopatia periferica. Al torace MV (murmure vescicolare) ridotto ai campi medio basali con ipofonesi plessica a sinistra; toni arit-

mici; edema pretibiale; addome trattabile. Il paziente ammette dispnea da sforzo e astenia, non presenta tuttavia ortopnea. Si

esegue tracciato ECG tramite strumentazione portatile D-Heart con refertazione in telemedicina che dimostra FA associata a EAS (emiblocco anteriore sinistro) e BBDX (blocco di branca destra) completo (Fig. 1). L'ecografia dimostra una vena cava inferiore con collassabilità ridotta (Fig. 2) [diametro tele-espisorio 2,16 cm, diametro tele-inspiratorio 1,58 cm, collassabilità calcolata 26%, PVC (pressione venosa centrale) stimata 10-15 mmHg], vene sovraepatiche con diametro > 0,7 cm (Fig. 3) e versamento pleurico sinistro coinvolgente i campi medio-basali (zone 3, 6, 7) (Fig. 4). Non è presente versamento pericardico in proiezione cardiaca sottocostale, parasternale asse lungo e asse corto (Fig. 5).

Valutati gli esami ematochimici di gennaio 2022 si imposta la seguente terapia: furosemide 25 mg a titolare 1 cp ore 8, rami-pril 5 mg 1 cp h 8, apixaban 5 mg 1 cp h 8-20 (per cui si applica nota 97 e si redige piano terapeutico online tramite piattaforma AIFA dedicata). Non si introduce terapia beta-bloccante per presenza di frequenza controllata in doppio blocco di branca. Si richiedono inoltre esami ematochimici a 7-10 giorni comprensivi di elettroliti, peptide natriuretico atriale e funzionalità tiroidea oltre che valutazione specialistica cardiologica con ecocardiografia color-doppler a riposo in priorità breve.

FIGURA 5.

Proiezione cardiaca sottocostale, parasternale asse lungo e asse corto (Archivio Butterfly IQ Dr.ssa Silvia Dubini).



Discussione del caso

Il 57% dei pazienti con insufficienza cardiaca di nuovo riscontro presenta FA e il 37% dei pazienti con FA di primo riscontro presenta insufficienza cardiaca⁶; i fattori di rischio includono diabete mellito, OSAS, fumo di sigaretta, cardiopatia ischemica, ipertensione arteriosa e obesità¹. La FA può determinare o peggiorare lo scompenso cardiaco per aumento della frequenza cardiaca, perdita della contrazione atriale, irregolare riempimento ventricolare e cardiomiopatia indotta da tachiaritmia¹. I sintomi possono essere gli stessi dello scompenso cardiaco e includono dispnea da sforzo associata a disfunzione del ventricolo sinistro; la FA parossistica può essere silente o subclinica in pazienti con insufficienza cardiaca² come è avvenuto per il paziente oggetto del caso clinico che

presenta sintomi aspecifici e comuni a molte patologie della fascia geriatrica di area sia cardiologica che pneumologica (palpitazioni, dispnea, debolezza, obnubilamento)⁷. I target terapeutici includono controllo del ritmo e della frequenza, miglioramento dei sintomi con impatto sulla qualità di vita e prevenzione degli eventi cerebrovascolari^{1,8}. L'utilizzo della POCUS e dell'elettrocardiografia forniscono elementi essenziali per l'inquadramento diagnostico e la gestione territoriale di due patologie così complesse e strettamente interconnesse anche con l'implementazione della telemedicina⁹.

Bibliografia

- 1 Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, et al. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC Heart Fail* 2019;7:447-456.
- 2 Farmakis D, Chrysohoou C, Giamouzis G, et al. The management of atrial fibrillation in heart fail-

ure: an expert panel consensus. *Heart Fail Rev* 2021;26:1345-1358.

- 3 Aakre CA, McLeod CJ, Cha SS, et al. Comparison of clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Stroke* 2014;45:426-431.
- 4 Molinari G, Molinari M, Di Biase M et al. Telecardiology and its settings of application: An update. *J Telemed Telecare* 2018;24:373-381.
- 5 Fichera F, d'Ambrosio G, Lagoglio E, et al. La valutazione ecografica in Medicina Generale: ruolo e significato della Point Of Care Ultrasonography (POCUS). *Rivista SIMG* 2020;27(1).
- 6 Anthanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation* 2016;133:484-492.
- 7 Porter RS, Kaplan JL, Lynn RB, et al. The Merck Manual Twentieth Edition. MSD 2020.
- 8 Del Zotti F, Gottardi G, Frapporti G, et al. Fibrillazione atriale non valvolare: valutazione del rischio tromboembolico e del trattamento antitrombotico in una popolazione di pazienti in medicina generale. *G Ital Cardiol (Rome)* 2010;11:313-317.
- 9 Ojeda F, Martínez M. Telemedicina, pasado y futuro. *J Healthc Qual Res* 2022 Jan-Feb.

Il punto di vista dello Specialista

Francesco Maria Bovenzi

Direttore Unità di Cardiologia, Ospedale Campo di Marte, Lucca

Questo interessante caso clinico richiama il frequente binomio tra fibrillazione atriale e insufficienza cardiaca nella pratica clinica che espone a un aumento della morbilità e della mortalità. La comparsa di una fibrillazione atriale rappresenta una spia per eterogenee cardiomiopatie sottostanti, per questo la valutazione ecocardiografica morfo-funzionale è fondamentale per il corretto inquadramento diagnostico-terapeutico dei singoli casi. I fattori di rischio che predispongono alla fibrillazione atriale sono gli stessi che portano a scompenso cardiaco. La fibrillazione atriale può complicare lo scompenso cardiaco con svariati meccanismi fisiopatologici: aumento della frequenza cardiaca, perdita della sincronia atrio-ventricolare, l'irregolarità del ritmo ventricolare, riduzione della gittata cardiaca, aumento delle pressioni di riempimento, comparsa di insufficienze valvolari e di negativi riflessi di attivazione neuroormonale, evoluzione verso la fibrosi con inevitabile rimodellamento atriale. Le opzioni

terapeutiche per la gestione di questo binomio includono il controllo del ritmo e della frequenza cardiaca con l'applicazione di opportune scelte anticoagulanti personalizzate. Quando indicate, esistono efficaci opzioni interventistiche che includono l'ablazione con l'isolamento delle vene polmonari. Un'altra strategia in casi particolari potrebbe essere l'ablazione del nodo atrioventricolare con preventivo impianto di un pacemaker. Gran parte delle opzioni farmacologiche disponibili sono di non semplice applicazione, poiché molti farmaci usati per il trattamento antiaritmico della fibrillazione atriale sono controindicati quando è presente disfunzione ventricolare sinistra o in presenza di disturbi della conduzione intraventricolare e atrio-ventricolare, proprio come in questo caso clinico in cui il confronto con gli esami ematochimici prescritti potrà certamente contribuire a ottimizzare le alchimie terapeutiche disponibili che affiancano la fondante e irrinunciabile terapia diuretica opportuna nelle forme di

scompenso cardiaco di tipo congestizio, perché capace di ridurre in breve tempo le pressioni di riempimento (telediastolica e polmonare) e le insufficienze valvolari mitralica e tricuspoidale di frequente riscontro in questi pazienti.

Bibliografia di riferimento

2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.

Kirchhof P, Camm AJ, Andreas Goette A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1305-1316.

Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality. *Circulation* 2003;107:2920-2925.

HS-Newsletter



Health Search

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

(Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie)

N.3 Vol.29 Maggio-Giugno 2022

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Caratterizzazione dei pazienti affetti da Asma in base all'età di insorgenza: uno studio di coorte multi-database	2
Analisi dei costi associati alla malattia di Alzheimer in fase prodromica nel setting delle cure primarie.....	4
Collaborazioni e Progetti Nazionali/Internazionali	6-8
Health Search Dashboard	9

RICERCA INTERNAZIONALE

Caratterizzazione dei pazienti affetti da Asma in base all'età di insorgenza: uno studio di coorte multi-database.

L'asma è una malattia respiratoria cronica che colpisce circa il 5% della popolazione adulta. I pazienti con asma soffrono di un'ostruzione variabile e reversibile del flusso d'aria, con conseguente dispnea, limitazione dell'attività e/o produttività, nonché riduzione nella qualità della vita.

A cura di *Esmé J. Baan, Emmely W. de Roos, Marjolein Engelkes, Maria de Ridder, Lars Pedersen, Klara Berencsi, Dani Prieto-Alhambra, Francesco Lapi, Melissa K. Van Dyke, Peter Rijnbeek, Guy G. Brusselle, Katia M.C. Verhamme.*

[continua a pag. 2](#)



RICERCA INTERNAZIONALE

Analisi dei costi associati alla malattia di Alzheimer in fase prodromica nel setting delle cure primarie.

A causa del progressivo invecchiamento della popolazione, gli individui che saranno affetti da malattie legate all'età aumenteranno costantemente nel corso dei prossimi anni. In tal senso, la demenza e il morbo di Alzheimer (AD) rappresenteranno sempre di più una sfida per le nostre società.

A cura di *Davide L. Vetrano, Giulia Grande, Francesco Mazzoleni, Valeria Lovato, Claudio Cricelli and Francesco Lapi.*

[continua a pag. 4](#)



HEALTH SEARCH (SIMG)

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

IQVIA (Contact Center) Assistenza Tecnica

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

RICERCA INTERNAZIONALE

Caratterizzazione dei pazienti affetti da Asma in base all'età di insorgenza: uno studio di coorte multi-database.

A cura di **Esmé J. Baan**¹, **Emmely W. de Roos**^{2,3}, **Marjolein Engelkes**¹, **Maria de Ridder**¹, **Lars Pedersen**⁴, **Klara Berencsi**^{4,5}, **Dani Prieto-Alhambra**^{1,6,7}, **Francesco Lapi**⁸, **Melissa K. Van Dyke**⁹, **Peter Rijnbeek**¹, **Guy G. Brusselle**^{2,3,10}, **Katia M.C. Verhamme**^{1,11}

¹ Department of Medical Informatics, Erasmus MC—University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands

² Department of Epidemiology, Erasmus MC—University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands

³ Department of Respiratory Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

⁴ Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

⁵ Musculoskeletal Pharmaco- and Device Epidemiology, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology, and Musculoskeletal Sciences (NDORMS), University of Oxford, Oxford, UK

⁶ GREMPAL Research Group, Idiap Jordi Gol Primary Care Research Institute, CIBERFES ISCIII, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁷ Centre for Statistics in Medicine, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology, and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, Oxford, UK

⁸ Health Search, Italian College of General Practitioners and Primary Care, Florence, Italy

⁹ Epidemiology, Value Evidence and Outcomes, Global R&D, GSK, Collegeville, Pennsylvania, USA

¹⁰ Department of Respiratory Medicine, Erasmus MC—University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands

¹¹ Department of Bioanalysis, Ghent University, Ghent, Belgium

Tratto da: **J Allergy Clin Immunol Pract**

Sito web: [https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198\(22\)00330-0/fulltext](https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(22)00330-0/fulltext)

Il Contesto

L'asma è una malattia respiratoria cronica che colpisce circa il 5% della popolazione adulta. I pazienti con asma soffrono di un'ostruzione variabile e reversibile del flusso d'aria, con conseguente dispnea, limitazione dell'attività e/o produttività, nonché riduzione nella qualità della vita. **Nella diagnosi e nel trattamento della condizione è importante riconoscere la sua natura eterogenea. Difatti, l'asma è considerata come un**

termine ombrello che raggruppa più fenotipi diversi.

Dalle evidenze di letteratura emerge come l'età di insorgenza della malattia sia un marcatore importante per la sua fenotipizzazione. Solitamente la patologia esordisce durante l'infanzia o da adulti, sebbene, più di recente, sia stato riconosciuto anche un esordio tardivo (dai 40 anni in poi) della malattia.

Difatti, è ormai noto come l'età di insorgenza dell'asma influisca sia sulla prognosi che sulla

differente risposta ai trattamenti farmacologici.

Attualmente, le evidenze di letteratura derivano tuttavia da studi realizzati su campioni di ridotte dimensioni o limitati ad una singola popolazione di pazienti, o nei quali non viene posta nessuna distinzione tra la popolazione asmatica con esordio nell'adulto rispetto a quella con esordio tardivo. Inoltre, pochi studi hanno corretto l'analisi in funzione delle differenze di età al momento dell'osservazione.

Questo aggiustamento è importante quando si esplora l'interazione tra l'età di insorgenza dell'asma e la prevalenza di comorbidità di interesse. **Difatti, le comorbidità possono avere un effetto marcato sul controllo dell'asma, la gravità, la scelta del trattamento nonché sulla relativa risposta.**

Lo studio

Il seguente studio multi-country è stato condotto sul database Health Search (HS), messo a disposizione da SIMG, e su altri database provenienti da altri paesi europei, come IPCI (Integrated Primary Care Information Project; Olanda), CPRD (Clinical Practice Research Datalink; United Kingdom), SIDIAP (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària; Spagna) e Aarhus (Aarhus University Prescription Database; Denmark). L'obiettivo dello studio era quello di analizzare le differenze in termini di caratteristiche demografiche e cliniche nei pazienti con asma distinti in 3 categorie di esordio della malattia - asma infantile, adulto e ad esordio tardivo -.

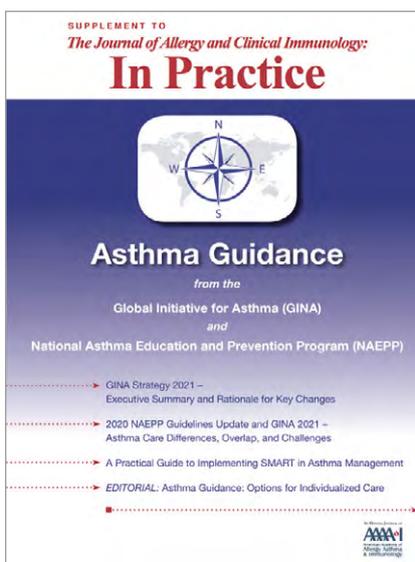
La coorte di studio comprendeva i pazienti con asma, di età maggiore o uguale a 18 anni, tra il 1° gennaio 2008 ed il 31 dicembre 2013. Tali pazienti dovevano avere almeno 1 anno di storia medica registrata nonché una diagnosi di asma associata con almeno una prescrizione/dispensazione di un farmaco per il trattamento di tale condizione nei 3 mesi precedenti o successivi la data della diagnosi. A partire dalla coorte di pazienti con asma, è stata identificata una sotto-coorte di pazienti con asma grave. Questi sono stati identificati in base alla presenza di un trattamento con corticosteroidi inalatori (ICS) ad alte dosi più un secondo farmaco per il controllo dell'asma (e/o corticosteroidi sistemici). Solo i pazienti che utilizzavano

tali farmaci per un periodo consecutivo di almeno 120 giorni sono stati inclusi nella sotto-coorte. **Per quanto concerne le classi di esordio dell'asma, queste sono state definite ad: i) esordio infantile, in caso di diagnosi prima dei 18 anni; ii) esordio in età adulta, in caso di diagnosi tra i 18 ei 40 anni; iii) esordio tardivo, in caso di diagnosi a partire dai 40 anni di età in poi.** Le comorbidità sono state valutate all'ingresso della coorte nello studio. Per ciascuna covariata, gli odds ratio (ORs), crudi e aggiustati per età e sesso, sono stati stimati per ogni database confrontando le categorie di insorgenza dell'asma e meta-analizzati

infantile presentavano un rischio più elevato di sovrappeso/obesità e, al contrario, un rischio inferiore di incorrere in disturbi atopici. I pazienti con asma a esordio tardivo rispetto a quelli con esordio in età adulta presentavano un maggior rischio di incorrere in poliposi nasale, sovrappeso/obesità, malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) e diabete. Infine, è stata osservata una significativa associazione tra asma a esordio tardivo e asma non controllato.

Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

Lo studio mette in luce la rilevanza scientifica 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 caratterizzare i pazienti con asma in funzione dell'età di insorgenza della malattia, e metterne così in evidenza le caratteristiche cliniche/patologiche. Questi risultati, nonché i dati sui quali sono stati estrapolati, sono di estremo interesse non solo per il mondo della ricerca, ma anche perché permettono di comprendere le differenze tra i pazienti asmatici e direzionare pertanto gli interventi e le risorse.**



utilizzando un modello a effetti casuali.

Entrando nel merito dei risultati, sono stati inclusi nello studio 586.436 pazienti con asma. Di questi, 81.691 presentavano un esordio infantile della malattia, 218.184 un esordio in età adulta e 286.561 un esordio tardivo. **Complessivamente, il 7,3% soffriva di asma grave. La percentuale più elevata di tali pazienti si osservava nel gruppo con asma a esordio tardivo (10%), mentre era più bassa nei soggetti con esordio in età adulta (5%) e nei soggetti con esordio infantile (3%).**

I pazienti con esordio dell'asma in età adulta rispetto all'esordio

RICERCA INTERNAZIONALE

Analisi dei costi associati alla malattia di Alzheimer in fase prodromica nel setting delle cure primarie.

A cura di **Davide L. Vetrano¹**, **Giulia Grande¹**, **Francesco Mazzoleni²**, **Valeria Lovato³**, **Claudio Cricelli²** and **Francesco Lapi⁴**

¹ Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Aging Research Center, Karolinska Institutet and Stockholm University, Stockholm, Sweden;

² Italian College of General Practitioners and Primary Care, Florence, Italy;

³ Roche S.p.A, Monza, Italy;

⁴ Health Search, Italian College of General Practitioners and Primary Care, Florence, Italy

Tratto da: **Curr Med Res Opin**

Sito web: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2022.2062179>

Il Contesto

A causa del progressivo invecchiamento della popolazione, gli individui che saranno affetti da malattie legate all'età aumenteranno costantemente nel corso dei prossimi anni. In tal senso, la demenza e il morbo di Alzheimer (AD) rappresenteranno sempre di più una sfida per le nostre società.

A livello globale, quasi 50 milioni di persone erano affette da demenza nel 2015; numero che secondo le previsioni triplicherà nei prossimi decenni.

Questo fenomeno, definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come una vera e propria epidemia, impone che le demenze siano considerate e gestite nel prossimo futuro come una priorità di salute pubblica.

È ben noto come le demenze abbiano un forte impatto a livello dei servizi sanitari nonché sui costi sociali, comportando di fatto un aumento dell'onere economico

legato alla loro gestione. In tal senso, i costi socioeconomici globali delle demenze sono stati stimati in mille miliardi di dollari nel 2018, con un aumento del 22% rispetto al 2010. **In Europa, nel 2010, i costi totali attribuiti alla demenza e sostenuti dai governi e dalle famiglie sono stati stimati in un range compreso tra 106 e 240 miliardi.**

Se ad oggi molto si sa in merito all'impatto dell'AD e delle altre demenze a livello sociale, questo non vale per l'assorbimento di risorse durante la loro fase prodromica. Considerando l'evoluzione della patologia ed i cambiamenti clinici e sub-clinici della stessa prima di una diagnosi conclamata, è plausibile ipotizzare un maggiore utilizzo di risorse negli individui che svilupperanno una demenza rispetto alla popolazione generale della stessa età.

I medici di medicina generale (MMG) sono spesso i primi professionisti sanitari che i pazienti e i loro parenti

contattano quando compaiono per la prima volta problemi di memoria o altri problemi cognitivi. In questo contesto, i MMG hanno un ruolo cruciale nel promuovere efficaci strategie di prevenzione delle disfunzioni cognitive, effettuando adeguati test di screening e indirizzando i pazienti verso gli specialisti al fine di garantire una diagnosi tempestiva. Tuttavia, nel setting delle cure primarie, solo il 20-50% dei pazienti con demenza ha un'effettiva diagnosi documentata così come molto poco è noto in merito ai costi legati a tali pazienti prima della diagnosi.

Lo studio

Il seguente studio, condotto da SIMG in collaborazione con il Karolinska Institutet and Stockholm University, si è posto l'obiettivo di stimare i costi relativi a test diagnostici, trattamenti farmacologici e invii

specialistici innescati da segni e sintomi prodromici di AD nel setting delle cure primarie.

A tale scopo, su una coorte di pazienti identificati tra il 1° gennaio 2002 ed il 31 dicembre 2006, è stato innestato uno studio caso-controllo che ha coinvolto 1.889 casi di AD e 18.890 controlli di età maggiore o uguale a 60 anni. Sono stati quantificati i costi relativi a farmaci, test diagnostici e invii specialistici innescati da segni e/o sintomi ascrivibili allo stadio prodromico di AD. Questi sono stati confrontati con i costi cumulati per i pazienti senza diagnosi di malattia.

Entrando nel merito dei risultati, **durante il periodo pre-diagnosi (10 anni o più), la presenza di segni e sintomi prodromici si associava ad una stima di costo relativa a procedure diagnostiche e terapeutiche superiore al 55% rispetto a quella cumulata nella popolazione generale per le stesse ragioni. Dopo aver tenuto conto della comorbidità dei pazienti e delle differenze regionali, il costo medio relativo alle procedure diagnostiche e terapeutiche, e quello relativo ai rinvii specialistici, è stato pari a 854,1 euro (SD: 630,6) nei casi incidenti di AD, contro una cifra pari a 527,3 euro (SD: 446,2) per i pazienti che non avevano sviluppato AD.**

Lo studio metteva inoltre in evidenza come all'aumentare dell'età i costi di indagine ed i costi terapeutici tendessero a decrescere. Questo fenomeno può avere varie spiegazioni. In primo luogo, il rischio/beneficio di diverse procedure diagnostiche è solitamente ridotto nelle persone anziane, rendendole meno propense a sottoporsi a tali indagini. In secondo luogo, la co-presenza di molteplici disturbi somatici e mentali, l'aumentato rischio di eventi avversi correlati ai farmaci e un'aspettativa di vita limitata, rendono i pazienti anziani meno propensi ad essere trattati con terapie farmacologiche anti-demenza

e conseguentemente alla necessità di raggiungere una diagnosi precisa.

Infine, emergeva come le donne, rispetto agli uomini, fossero caratterizzate da costi più elevati.

Ciò può essere spiegato dal maggior carico di comorbidità e dalla gravità dei sintomi nei pazienti di sesso femminile; entrambi fattori che potrebbero aver innescato un utilizzo più intensivo delle risorse.



Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

Lo studio mette in evidenza come una migliore interpretazione dei segni e sintomi prodromici potrebbe garantire una presa in carico precoce dei pazienti con demenza.

Tutto ciò potrebbe promuovere un'ottimizzazione nell'uso delle risorse e, al contempo, una migliore qualità della vita dei pazienti. **Parallelamente, tali risultati potrebbero essere sfruttati anche dai sistemi sanitari (centrali e regionali) al fine di ottimizzare l'allocazione delle risorse nella pianificazione di percorsi assistenziali più efficienti per le persone con declino cognitivo.**

Infine, lo studio mostra come il database HS ed i dati raccolti dal network dei MMG, possano essere

impiegati, non solo per la conduzione di analisi epidemiologiche o sull'uso dei farmaci, ma anche per quantificare l'impatto economico di specifiche condizioni patologiche, come le demenze e l'AD, nel setting 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

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



IQVIA Italia

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

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



ISTAT

www.istat.it

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



Istituto Superiore di Sanità

www.iss.it

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



Ministero della Salute

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

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

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

OsMed (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali)



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

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

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

OsMed (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali)



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

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

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

Osservatorio Nazionale sulla Salute delle Regioni Italiane

www.osservasalute.it



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



EMIF - Platform (European Medical Information Framework)

www.emif.eu

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



European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance

www.encepp.eu

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



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

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

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



The PHARMO Insitute

www.pharmo.nl

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



Health Search Dashboard

Health Search Dashboard

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

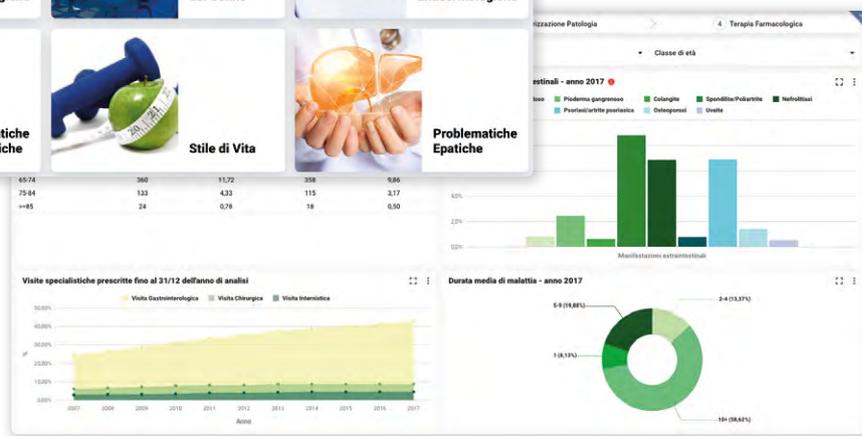
- Panel Ricercatori HS**
Popolazione impiegata per le analisi epidemiologiche.
- Epidemiologia**
Patologie in carico alla Medicina Generale
- Carico di Lavoro**
Contatti con i propri assistiti e prestazioni erogate
- Impatto della co-morbidità**
Distribuzione delle principali patologie concomitanti
-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

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

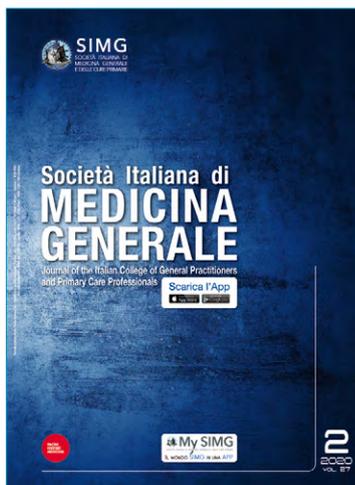
Valutazione del carico di lavoro in base ai contatti con gli assistiti e alle prestazioni erogate.



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



www.healthsearch.it/dashboard



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.

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

I lisati batterici nella prevenzione delle infezioni respiratorie: il ruolo delle barriere epiteliali

Guido Ferlazzo

Laboratorio di Immunologia e Biotecnologie Terapeutiche, Dipartimento di Patologia Umana e DETEV, Università degli Studi di Messina; UOC di Patologia Clinica, AOU Policlinico "G. Martino", Messina

Riassunto

Le infezioni delle vie aeree rappresentano a livello mondiale una delle più rilevanti cause di malattia, sia in termini di morbilità che di mortalità e costi economici. A oggi, disponiamo di un vasto repertorio di opzioni terapeutiche per la prevenzione e il trattamento di queste patologie e, tra queste, i lisati batterici hanno dimostrato di essere un valido ausilio nella prevenzione delle infezioni respiratorie.

Gli effetti protettivi che si ottengono a seguito della somministrazione di un lisato batterico si ritiene siano connessi a diverse proprietà immunogeniche e immunomodulanti, come ad esempio l'incremento di molecole di adesione su cellule dell'immunità innata, quali monociti/macrofagi, cellule dendritiche, neutrofili, ma anche l'attivazione di meccanismi dell'immunità acquisita, quali l'espansione clonale di linfociti T specifici e la secrezione di IgA secretorie a livello mucosale.

Nonostante tali evidenze, il meccanismo d'azione immunologico dei lisati batterici sembra in realtà risiedere anche in altri, forse più rilevanti, processi protettivi. A tal proposito, recenti studi sperimentali hanno con chiarezza evidenziato in modelli sperimentali animali che la protezione conferita dal lisato batterico nei confronti di una successiva infezione si basa essenzialmente su meccanismi di immunità innata ma è al tempo stesso indipendente dalle funzioni di neutrofili, mastociti e macrofagi alveolari. Di fatto, da tali studi emerge un rilevante ruolo delle cellule epiteliali del tratto respiratorio quali effettori innati in grado di esercitare un ruolo protettivo a seguito della somministrazione dei lisati.

Questi nuovi risultati sperimentali hanno indotto a rivalutare il ruolo degli epitelii come parte integrante delle nostre difese immunitarie. Bisogna considerare che i microrganismi potenzialmente in grado di invadere i nostri tessuti devono comunque prima oltrepassare gli strati epiteliali, i quali, similmente ad altre componenti dell'immunità innata, sono anch'essi in grado di "percepire" la presenza di microrganismi e rispondere a ciò incrementando le funzioni di barriera, inviando segnali di attivazione ai leucociti e anche direttamente eliminando i patogeni mediante il rilascio di molecole antimicrobiche. Similmente, mimando la presenza dei patogeni, i lisati batterici che vengano a contatto con le superfici mucosali possono indurre i sopracitati effetti, contrastando quindi l'invasione microbica nelle fasi iniziali del processo infettivo.

In questo articolo ci proponiamo di revisionare queste recenti acquisizioni scientifiche, includendo nuovi risultati ottenuti presso il nostro laboratorio ed enfatizzando le loro ricadute nella pratica clinica per un più mirato e selettivo utilizzo dei lisati batterici nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti.

Introduzione

Le infezioni del tratto respiratorio rappresentano una delle più comuni cause di patologia nell'uomo, con importanti conseguenze sia in termini di morbilità che di mortalità e costo economico¹. Una vasta gamma di opzioni terapeutiche e profilattiche è attual-

mente disponibile e, fra queste, i lisati batterici hanno progressivamente ottenuto un loro spazio e consenso nella pratica medica in quanto positivamente associati alla prevenzione delle malattie infettive del tratto respiratorio, sia nell'adulto che nell'età dello sviluppo²⁻⁴. I lisati batterici sono una misce-

la di frammenti di batteri, generalmente ottenuti dalla lisi di molteplici tipi di cellule batteriche. La frammentazione viene ottenuta usando metodi chimici o meccanici. La lisi batterica ottenuta mediante un processo meccanico sembra consentire una migliore preservazione delle strutture proteiche dei

Conflitto di interessi

Il nostro laboratorio di ricerca ha ricevuto finanziamenti da BG Clinical S e PharmaNDev, due aziende coinvolte in studi clinici inerenti i lisati batterici.

How to cite this article: Ferlazzo G. I lisati batterici nella prevenzione delle infezioni respiratorie: il ruolo delle barriere epiteliali. Rivista SIMG 2022;29(3):40-47.

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



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution – 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>

batteri e quindi anche delle proprietà antigeniche di questi lisati⁵. Anche in virtù delle loro potenziali capacità immunogeniche, i lisati batterici sono comunemente impiegati proprio con la finalità di ottenere una serie di effetti immunologici possibilmente protettivi per l'organismo⁶. Tali effetti includono un'aumentata espressione di molecole di adesione su monociti e neutrofilii, l'attivazione delle cellule dendritiche, di linfociti T e B e anche la produzione di immunoglobuline secretorie di tipo A, nonché la produzione di anticorpi specifici per i batteri inclusi nella miscela del lisato⁷. Vale comunque la pena sottolineare che molti di questi effetti, a volte ottenuti *in vitro* o in modelli sperimentali, possono di fatto esplicitare una reale efficacia a seconda della loro via di somministrazione. Ad esempio, la produzione di IgA secretorie appare strettamente associata alla stimolazione di plasmacellule mucosali che riconoscono i *Pathogen Associated Molecular Pattern* (PAMP) contenuti nei lisati mediante alcuni recettori di membrana (*Pattern Recognition Receptors*, PRR) in grado di modularne la produzione mucosale di IgA. È interessante sottolineare che tale produzione immunoglobulinica non è necessariamente ristretta ad antigeni presenti nel lisato ma può anche essere diretta verso patogeni precedentemente incontrati dall'organismo e contro cui si abbiano dei linfociti B della memoria in grado di produrre anticorpi specifici. Sebbene questo sia un elemento di rilievo nei possibili diversi meccanismi d'azione dei lisati batterici, appare evidente come tale effetto possa essere espletato esclusivamente a livello locoregionale, dove il lisato viene a contatto con le mucose. Ipotizzando una profilassi di malattie respiratorie, si rende necessaria la somministrazione intranasale o sublinguale mentre quella *per os* prediligerebbe semmai la produzione di IgA nel tratto digerente. Nonostante siano quindi state riportati diversi effetti immunologici protettivi conseguenti la somministrazione dei lisati batterici⁶⁻⁸, i meccanismi d'azione immunologici non sembrano essere stati ancora completamente elucidati e ciò ha periodicamente rappresentato un punto di critica e discussione riguardo questi prodotti batterici che, di fatto, rappresentano un concreto sup-

porto alla risposta immunitaria e quindi, se opportunamente utilizzati, un valido ausilio nella prevenzione delle più comuni infezioni respiratorie.

A questo riguardo, alcuni interessanti risultati sono stati più di recente ottenuti in un modello murino di infezione respiratoria. In tale studio, veniva effettuato un trattamento per aerosol con un lisato batterico di *Haemophilus influenzae*, seguito da una dose letale di batteri vivi di *Streptococcus pneumoniae*⁹. Lo studio dimostra che, a seguito della somministrazione del lisato, si otteneva una completa protezione contro l'infezione pneumococcica e che tale protezione era totalmente dipendente da meccanismi di immunità innata, quindi indipendente dall'attivazione di linfociti T e B antigene-specifici. Inoltre, l'effetto protettivo nei confronti di successive infezioni batteriche era indipendente dall'azione di neutrofilii, mastociti o macrofagi alveolari, suggerendo quindi l'intervento di altri effettori cellulari nella risposta difensiva attivata dai lisati batterici.

Anche alla luce di questi risultati sperimentali, appare interessante riconsiderare il ruolo delle cellule epiteliali delle mucose, in quanto anche esse rappresentano degli effettori cellulari, particolarmente utili nelle prime fasi della risposta immunitaria innata, essendo di fatto parte integrante delle cosiddette *barriere naturali*^{10,11}. Qualsiasi microrganismo che abbia accesso all'interno dell'organismo umano deve necessariamente superare degli strati di cellule epiteliali^{12,13} e queste cellule sono in grado di avvertire la presenza dei microrganismi in quanto dotate di PRR in grado di riconoscere i diversi patogeni. Sebbene l'espressione di PRR sulle cellule epiteliali sia meno rappresentata rispetto a quella leucocitaria, il legame con i patogeni eventualmente venuti a contatto con la superficie mucosale consente alle cellule epiteliali di rispondere alla loro presenza aumentando varie funzioni di barriera, inviando segnali per il reclutamento dei leucociti e persino eliminare direttamente alcuni patogeni mediante il rilascio di fattori antimicrobici¹⁴⁻¹⁷.

Gli effetti immunologici dei lisati batterici, come prima accennato, sono stati finora

studiati direttamente su cellule leucocitarie quali linfociti T, B cellule NK e cellule presentanti l'antigene quali le cellule dendritiche. Poiché i lisati batterici esprimono PAMP in grado di legarsi ai PRR espressi anche sulle cellule epiteliali della mucosa¹⁸, abbiamo di recente analizzato l'effetto dei lisati batterici sulle cellule epiteliali del tratto respiratorio umano. Inoltre, considerato che l'epitelio mucosale è intimamente connesso, fisicamente e funzionalmente, con altre cellule immunitarie di derivazione emopoietica^{19,20}, abbiamo studiato come cellule dell'epitelio bronchiale umano, in presenza di lisati batterici, possano interagire con altri importanti effettori della risposta mucosale innata, quali cellule dendritiche e *Innate Lymphoid Cells* (ILC).

Per poter ottenere un effetto sulla mucosa respiratoria, appare evidente che la via di somministrazione di questi preparati è fondamentale: nel caso di alcuni preparati di lisato batterico somministrati per via sublinguale, grazie al contatto diretto tra lisato e mucosa orofaringea, il lisato è in grado di stimolare le cellule di quest'ultima, che d'altronde rappresenta proprio la sede di ingresso degli agenti patogeni. Per analizzare i possibili effetti sulle cellule epiteliali del tratto respiratorio, abbiamo quindi utilizzato un lisato batterico ottenuto per via meccanica (*Polyvalent Mechanical Bacterial Lysates*, PMBL) costituito da una miscela dei principali batteri causa di infezioni respiratorie e che appunto prevede una somministrazione sublinguale.

PMBL induce l'adesione cellula-cellula e la proliferazione dell'epitelio delle vie aeree

L'invasione microbica viene spesso facilitata da un'alterazione dell'integrità della barriera epiteliale, principalmente regolata da proteine di giunzione cellulare che vengono incrementate nel caso l'epitelio riceva segnali di contatto con i patogeni. Per analizzare se il lisato batterico possa incrementare, come ipotizzato, le funzioni di barriera dell'epitelio delle vie aeree, sono state utilizzate colture cellulari primarie di epitelio bronchiale umano esposte al PMBL. Dopo 24 h di coltura abbiamo valutato l'espressione di due molecole di adesione cardinali

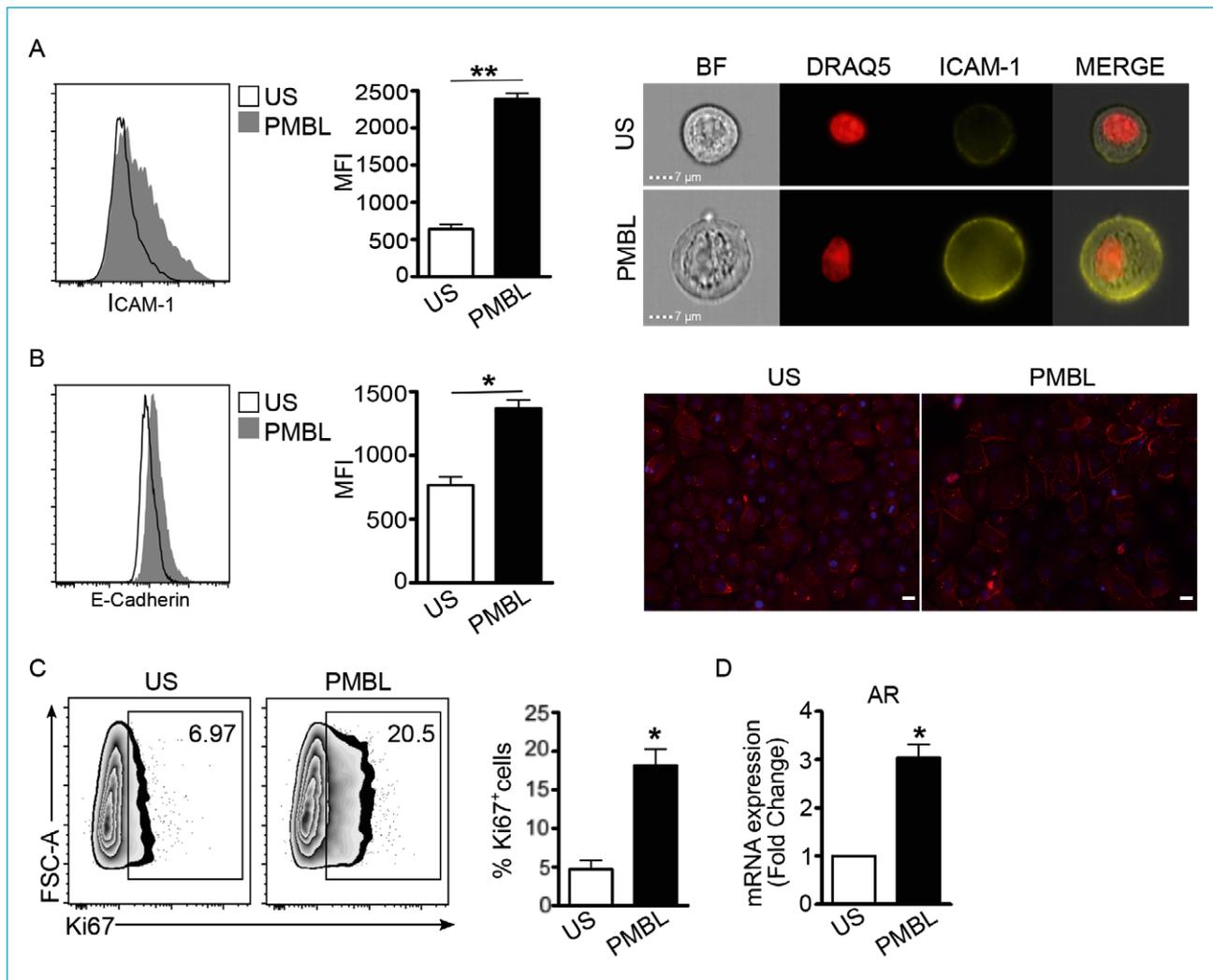
nelle giunzioni epiteliali: ICAM-1 (CD54) e E-cadherin (CD324). ICAM-1 è costitutivamente espressa a bassi livelli sulle cellule epiteliali, ma viene incrementata nelle fasi iniziali dell'infezione batterica²¹. In analogia con quanto avviene durante un'infezione, la presenza del PMBL nella coltura cellulare induceva un aumento di oltre quattro volte

nell'espressione di questa molecola di adesione (Fig. 1a). E-cadherin era similmente incrementata sulle cellule epiteliali bronchiali a seguito dello stimolo con PMBL e, di rilievo, veniva osservata una differente distribuzione di questa molecola di adesione cellulare che, dopo il trattamento con i lisati batterici, traslocava dal citoplasma alla

membrana plasmatica (Fig. 1b). Vale la pena ricordare che l'espressione di E-cadherin sulla membrana cellulare è funzionale per l'adesione cellulare, mentre viene successivamente in parte internalizzata per il riciclo o la degradazione, in dipendenza dei segnali presenti nel microambiente²². L'omeostasi delle barriere mucosali dipen-

FIGURA 1.

PMBL incrementa l'espressione di molecole di adesione e di fattori di proliferazione sulle cellule dell'epitelio respiratorio. (A) Espressione di ICAM-1 valutata su cellule di epitelio delle vie aeree superiori stimolate per 24h con PMBL e analizzate mediante citometria a flusso. L'istogramma citofluorimetrico è rappresentativo di tre esperimenti. I valori medi di fluorescenza ottenuti nei tre esperimenti, insieme agli standard errors (\pm SEM), sono riassunti alla destra dell'istogramma (US: non stimolate; PMBL: stimulate con PMBL per 24h). La figura di citometria per immagini mostra l'analisi in Brightfield (BF), DRAQ5 (nucleus) e ICAM-1. (B) Similmente ad (A), analisi di espressione di E-cadherin in citometria a flusso e in microscopia a fluorescenza. Scale bar: 20 μ m. (C) La proliferazione delle cellule epiteliali delle vie aeree superiori è stata valutata mediante l'espressione intranucleare di Ki67. I dot plots citofluorimetrici sono rappresentativi di tre esperimenti indipendenti e alla loro destra sono riassunti i valori medi ottenuti nei tre esperimenti (\pm SEM). (D) L'espressione genica dell'Amphiregulin è stata analizzata mediante RT-PCR sulle cellule epiteliali delle vie aeree superiori dopo stimolazione con PMBL per 6 ore. I dati rappresentano l'aumento dell'espressione ottenuta in tre esperimenti (\pm SEM) (* $p < ,05$, ** $p < ,01$; paired t-test).



de anche dalla regolazione della proliferazione delle cellule epiteliali, necessaria per la rigenerazione dell'epitelio danneggiato. Alterazioni dell'integrità degli epiteli, ad esempio a causa di una infezione, possono predisporre a sovrainfezioni associate alla diminuita funzione di barriera meccanica²³. Abbiamo osservato che la stimolazione delle cellule epiteliali bronchiali con PMBL promuoveva la proliferazione di queste cellule, come evinto dalla maggior espressione del marker di proliferazione Ki67 (Fig. 1c). Tale proliferazione epiteliale causata dai lisati batterici potrebbe essere associata al rilascio di Amfipregulina, un fattore di crescita epiteliale la cui espressione genica veniva indotta dalla stimolazione con PMBL (Fig. 1d).

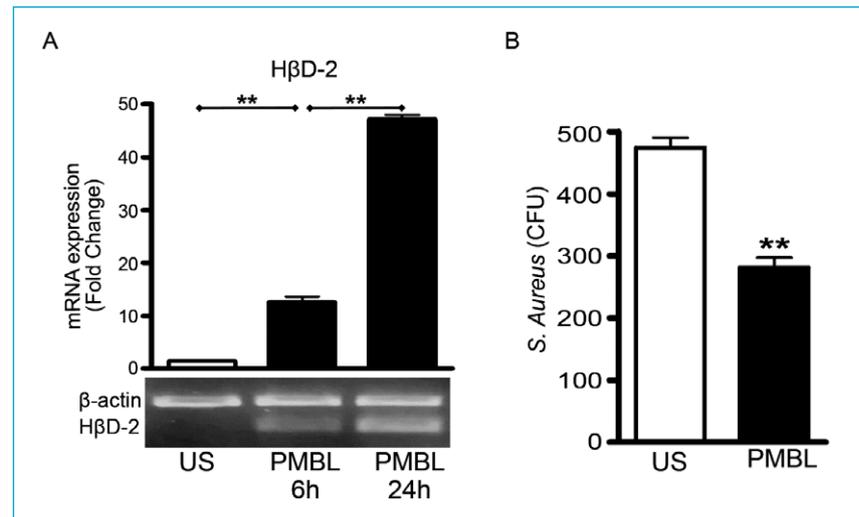
Nell'insieme, questi risultati suggeriscono un ruolo attivatorio dei PMBL sulle cellule epiteliali delle vie aeree umane in grado di migliorarne l'integrità di barriera, fattore determinante nel corso di infezioni respiratorie ricorrenti in grado di danneggiare cronicamente l'epitelio mucosale.

PMBL induce la produzione del peptide antimicrobico β -defensina 2 nelle cellule epiteliali delle vie aeree

Come sappiamo il trattamento con lisati batterici trova un impiego preminente nella prevenzione delle infezioni ricorrenti del tratto respiratorio²⁴. Le cellule mucosali, come già menzionato, possono avvertire la presenza di patogeni mediante PAMP e, oltre a incrementare le barriere fisiche, possono esercitare un'azione microbica diretta, particolarmente efficace contro le infezioni batteriche. A tal fine, infatti, a seguito dei segnali derivati dal contatto con i patogeni, possono rilasciare peptide antimicrobici in grado di destabilizzare, in virtù di una precipua carica elettrica, la membrana dei batteri. La β -defensina 2 umana (hBD-2) è uno dei principali peptidi antimicrobici e viene prodotto principalmente dai neutrofili, ma anche dalle cellule epiteliali a seguito di vari stimoli pro-infiammatori, quali citochine e stimolazione batterica. Mimando un'infezione batterica, i PMBL erano in grado di indurre l'espressione *de novo* di hBD-2 nelle cellule epiteliali

FIGURA 2.

PMBL induce l'espressione genica di hBD-2 sulle cellule epiteliali delle vie aeree superiori attivando un'azione anti-batterica diretta. (A) L'espressione genica di hBD-2 è stata analizzata mediante RT-PCR dopo stimolazione con PMBL per 6 e 24h. I dati in figura sono rappresentativi di 3 esperimenti indipendenti. (B) Il test di attività antimicrobica è stato effettuato aggiungendo a una coltura di *S. aureus* il sovrinatante di coltura di cellule epiteliali delle vie aeree stimolate (PMBL) o meno (US) con PMBL. L'esperimento è stato condotto in triplicato e i dati rappresentano il numero di CFU (\pm SEM) di *S. aureus* ottenuti dopo l'aggiunta del sovrinatante (** $p < ,01$; paired t-test).



delle vie aeree (Fig. 2a), dimostrando che le cellule epiteliali possono implementare anche questo tipo di difese immunologiche a seguito del contatto con PMBL. In linea con questi risultati, il sovrinatante di colture cellulari di cellule epiteliali delle vie aeree trattate con PMBL era in grado di contenere la crescita delle colonie di *Staphylococcus aureus* (Fig. 2b).

Le cellule epiteliali in presenza di PMBL favoriscono la produzione di IL-22 conseguente il *cross-talk* cellule dendritiche/ILC3

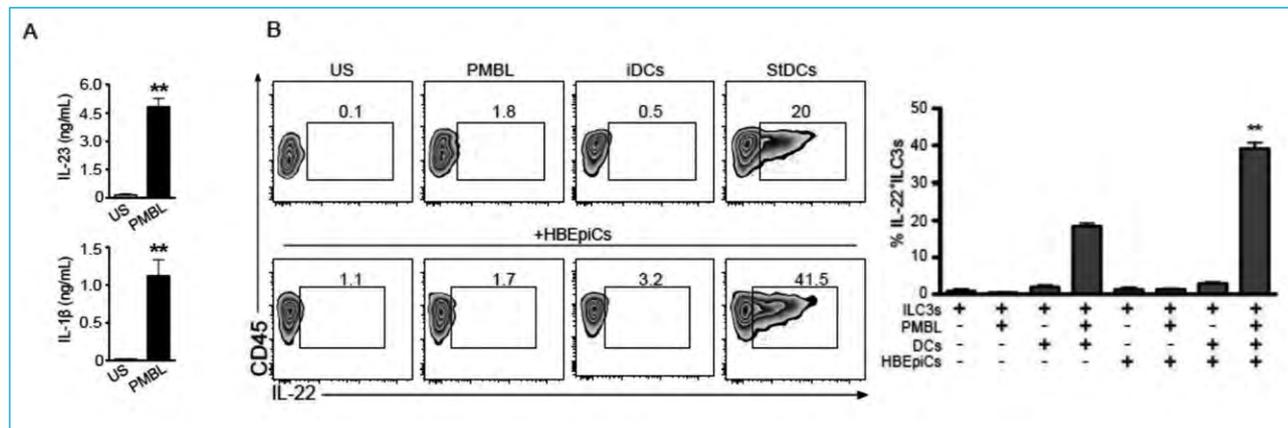
Le cellule epiteliali rappresentano componenti essenziali del *network* immunitario mucosale e, come tali, sono connesse alle funzioni di altri effettori dell'immunità innata quali cellule dendritiche e ILC^{18,19}. La produzione di interleuchina (IL-) 23 da parte di cellule dendritiche supporta la produzione innata di IL-22 da parte di ILC di tipo 3. A sua volta, il legame di questa citochina al suo recettore espresso sulle cellule epiteliali induce una serie di effetti, tra i quali la proliferazione epiteliale

e la produzione di peptide antimicrobici, fenomeni inducibili nelle cellule epiteliali delle vie aeree stimolate con lisati batterici, come descritto nei paragrafi precedenti.

Come precedentemente dimostrato⁸, i PMBL sono in grado di indurre la maturazione delle cellule dendritiche e la loro produzione di citochine infiammatorie, incluse IL-23 e IL1 β (Fig. 3a). Entrambe queste citochine sono in grado di indurre, a loro volta, il rilascio di IL-22 da parte di ILC3. Quando le cellule dendritiche e le ILC3 venivano poste in contatto con PMBL in presenza di cellule epiteliali delle vie aeree, le ILC3 rilasciavano un quantitativo significativamente maggiore di IL-22 (Fig. 3b). Pertanto, la produzione di IL-22 era dipendente dalla stimolazione delle cellule dendritiche con i PMBL e la presenza di cellule epiteliali delle vie aeree giocava un ruolo determinante nell'attivazione delle ILC3 per il rilascio di IL-22, una citochina cruciale per il mantenimento di diversi meccanismi di barriera mucosale.

FIGURA 3.

Le cellule dendritiche stimolate con PMBL in presenza di cellule epiteliali bronchiali incrementano la produzione di IL-22 da parte di ILC3. (A) La concentrazione di IL-23 e IL-1 β veniva valutata mediante ELISA nel mezzo di coltura di dendritiche stimolate con PMBL per 48h. (B) La produzione di IL-22 nelle ILC3 veniva analizzata dopo coltura overnight nelle condizioni indicate sia in assenza (pannelli superiori) che in presenza (pannelli inferiori) di cellule epiteliali delle vie aeree: le ILC3 erano coltivate in assenza di stimoli (US); stimolate con PMBL (PMBL); stimolate con il sovrinatante di colture di cellule dendritiche stimolate per 48h con o senza PMBL (StDCs/iDCs, rispettivamente). I dot plots citofluorimetrici mostrati in figura sono rappresentativi di tre esperimenti. I dati complessivi sono riassunti nella tabella a destra dei dot plots e rappresentano le percentuali di ILC3 secernenti IL-22 (\pm SEM) (* $p < ,05$, ** $p < ,01$; paired t-test).



La somministrazione sublinguale di PMBL induce un aumento di peptidi antimicrobici nella saliva

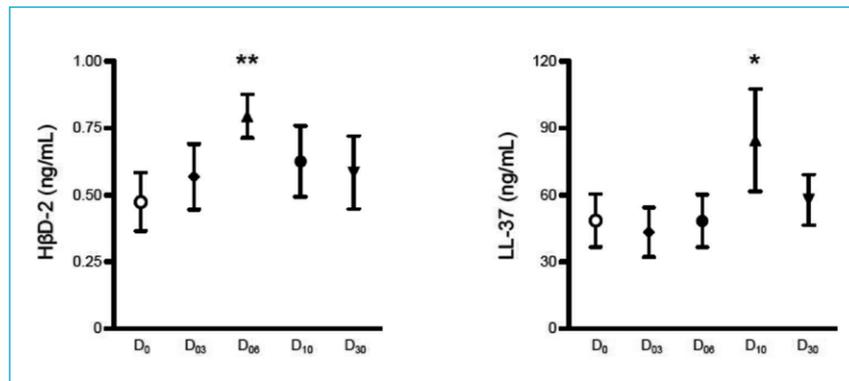
Poiché PMBL è in grado di indurre la produzione *de novo* dell'espressione del peptide cationico hBD-2 nelle cellule di epitelio delle vie aeree, abbiamo anche condotto

uno studio *in vivo* per valutare se la somministrazione di PMBL potesse risultare in una produzione locoregionale di peptidi antimicrobici. A questo scopo abbiamo utilizzato una formulazione sublinguale di PMBL e campioni di saliva sono stati raccolti in otto volontari sani in condizioni basali, durante i dieci consecutivi giorni di trattamento con

PMBL e dopo 30 giorni dall'inizio del trattamento. Il quantitativo di hBD-2 e LL-37, rispettivamente appartenenti al gruppo delle β -defensine e delle catelicidine, veniva quindi analizzato nei diversi campioni di saliva. Un incremento significativo di entrambi i peptidi antimicrobici era riscontrabile durante il trattamento, dove la concentrazione di hBD-2 e LL-37 raggiungeva un picco rispettivamente a giorno 6 e 9 (Fig. 4). L'effetto appariva strettamente associato alla somministrazione del lisato in quanto la sospensione del trattamento, che prevede una dispensazione continua per dieci giorni, riportava i valori vicini alla concentrazione basale dopo soli venti giorni dall'ultima somministrazione.

FIGURA 4.

La somministrazione sublinguale di PMBL determina un aumento nella saliva dei livelli di peptidi antimicrobici. La concentrazione di hBD-2 ed LL-37 veniva analizzata mediante ELISA in campioni di saliva di individui sani prima della somministrazione del lisato (D0), durante il trattamento della durata di 10 giorni e dopo 20 giorni dall'interruzione della somministrazione di PMBL (D30). Per ogni peptide antimicrobico, i dati erano raccolti in otto soggetti sani agli intervalli di tempo indicati. I valori in figura rappresentano la media delle concentrazioni (\pm SEM) ottenute in tutti i partecipanti allo studio (* $p < ,05$, ** $p < ,01$; paired t-test).



Discussione

La crescente problematica delle resistenze antibiotiche nei batteri responsabili delle più diffuse infezioni respiratorie, richiede l'implementazione di nuovi metodi profilattici che possano ridurre il ricorso alle terapie antibiotiche. In tal senso, i lisati batterici, se opportunamente utilizzati, rientrano tra i trattamenti che potrebbero contribuire al contenimento della resistenza agli antibiotici^{25,26}. I nuovi dati sperimentali qui descrit-

ti, dimostrano che i lisati batterici sono in grado di rafforzare una serie di funzioni di barriera mucosale tramite l'attivazione di diversi meccanismi protettivi direttamente nelle cellule epiteliali del tratto respiratorio. Infatti, la stimolazione con PMBL induce l'espressione di molecole di adesione e la proliferazione degli epiteliali delle vie aeree, funzioni mirate al miglioramento dell'integrità della barriera epiteliale. Inoltre, le cellule epiteliali attivate da questi lisati batterici possono esercitare una potente attività microbicida secernendo hBD-2, un peptide antimicrobico epitelio-specifico. La possibilità di indurre il rilascio di peptidi antimicrobici mediante la stimolazione con PMBL è anche confermata *in vivo* a seguito della loro somministrazione per via sublinguale.

Una via di somministrazione locoregionale, aerea, intranasale o anche sublinguale, quest'ultima attualmente raccomandata per alcuni lisati batterici disponibili in commercio, appare particolarmente interessante alla luce dei nuovi dati associati all'epitelio respiratorio appena esposti. A seguito del discioglimento della compressa di lisato sotto la lingua, si consente ai frammenti batterici di venire a contatto con la mucosa epiteliale dell'orofaringe, che di fatto rappresenta la via d'ingresso di ogni patogeno delle vie aeree. I microbi, per invadere l'organismo umano, devono inizialmente attraversare uno strato di cellule epiteliali e quest'ultime, rappresentando la prima linea di difesa contro le infezioni, possono avvertire la presenza dei patogeni e rispondere incrementando le funzioni di barriera e inviando segnali ai leucociti per il loro richiamo nelle sedi di infezione. Non sorprende quindi che anche i lisati batterici, mimando un'infezione, siano similmente in grado di attivare queste tipo di difese immunitarie innate.

In effetti, un ruolo delle cellule epiteliali nei meccanismi protettivi di alcune preparazioni di lisati batterici era stato precedentemente riportato, sebbene solo in modelli sperimentali animali^{9,27}.

Per i lisati batterici attualmente autorizzati per le patologie umane, i meccanismi d'azione finora proposti si limitavano all'attivazione leucocitaria, sia di effettori dell'immunità innata (macrofagi, cellule dendritiche)

che di quella acquisita (linfociti T e B)^{6,8}. Questi nostri nuovi dati indicano un ulteriore meccanismo d'azione protettivo in cui le cellule epiteliali, stimolate dal lisato batterico, possono direttamente contrastare l'invasione microbica. Una limitazione per poter sfruttare questo meccanismo d'azione, che appare di grande rilievo nell'ottica di una prevenzione delle infezioni respiratorie, è ovviamente rappresentata dalla via di somministrazione che dovrà essere di tipo locoregionale, in quanto una somministrazione sistemica non potrà consentire il contatto dei lisati con le cellule della mucosa respiratoria. Ciò suggerisce che la via di somministrazione degli attuali preparati commerciali potrebbe non essere ideale e solo la somministrazione sublinguale sarebbe, tra quelle attualmente autorizzate, utile per attivare tale meccanismo almeno a livello orofaringeo. D'altronde, una somministrazione che preveda il contatto diretto con le mucose delle vie aeree consente anche di attivare le plasmacellule mucosali per la produzione di IgA secretorie nel tratto respiratorio, meccanismo che viceversa verrebbe aggirato da una somministrazione sistemica, ad esempio *per os*.

La proliferazione delle cellule epiteliali danneggiate e la concomitante espressione di molecole coinvolte nella formazione di *tight junctions* cellulari può localmente contribuire alla formazione di una più efficiente barriera fisica in grado di contrastare la possibile invasione microbica, a prescindere se di origine batterica o virale, ma anche ad alleviare la flogosi e velocizzare la rigenerazione dei tessuti danneggiati dai microbi. La capacità delle cellule epiteliali di eliminare direttamente i patogeni batterici rappresenta un altro importante aspetto di resistenza innata alle infezioni^{11,18} e i nostri dati suggeriscono che tale resistenza possa essere indotta anche dai lisati batterici, in quanto i PMBL utilizzati in questo studio erano in grado di indurre la produzione di peptide antimicrobici in cellule epiteliali bronchiali umane. I peptidi antimicrobici possono rapidamente uccidere un ampio spettro di batteri patogeni ed è stato precedentemente dimostrato che fenomeni che riducano l'espressione di queste sostanze comportano un maggiore suscettibilità

all'invasione microbica e alla conseguente malattia infettiva²⁸. Un ulteriore esempio di questo concetto è stato fornito mediante l'espressione transgenica di defensina nelle cellule di Paneth che, incrementando l'eliminazione batterica, rendevano gli animali da esperimento resistenti alla somministrazione di *Salmonella typhimurium*²⁶.

In aggiunta a un meccanismo diretto di rilascio di peptidi antimicrobici conseguente al riconoscimento dei frammenti batterici tramite PRR, le cellule epiteliali possono rilasciare questi peptidi anche in risposta alla presenza di IL-22²⁹. I nostri risultati dimostrano che le cellule dendritiche stimolate con PMBL rilasciano elevati quantitativi di IL-23 e IL-1 β , citochine a loro volta sono in grado di indurre il rilascio di IL-22 da parte delle ILC di tipo 3. Vale la pena ricordare che sia le cellule dendritiche che le ILC3 sono leucociti ben rappresentati a livello mucosale e, in linea con questi nostri risultati, è stato precedentemente dimostrato che le cellule dendritiche intraepiteliali stimolate con flagellina batterica producono elevate quantità sia di IL-23 che del peptide ad attività antimicrobica RegIII γ con meccanismi dipendenti da IL-22³⁰. A livello intestinale, è stato anche osservato che la somministrazione di antibiotici ad ampio spettro comporta la diminuzione di fattori antimicrobici come appunto la lectina battericida RegIII γ , predisponendo all'infezione da enterococchi resistenti alla vancomicina^{31,32}. Ciò sottolinea come strategie mirate all'incremento della produzione di peptidi antimicrobici possa risultare efficace contro la formazione di batteri antibiotico-resistenti. Alla luce dei nuovi meccanismi d'azione qui descritti, la somministrazione di PMBL potrebbe anche restaurare, a livello della mucosa respiratoria, una produzione di peptide antimicrobici precedentemente diminuita a causa dell'utilizzo di antibiotici. La capacità dei lisati di indurre produzione di IL-22 da parte delle ILC3, cellule strettamente associate all'omeostasi degli epitelii mucosali, è un aspetto rilevante tra i meccanismi d'azione dei lisati batterici per la prevenzione delle infezioni respiratorie. La IL-22 è una citochina capace sia di evocare una risposta antimicrobica diretta mediante il rilascio di peptide antimicrobici da parte

dell'epitelio, sia di guidare i processi rigenerativi mucosali. Il ruolo rilevante di questa citochina nella protezione contro agenti infettivi è stato ben evidenziato in un modello murino di infiammazione intestinale. La mancanza di espressione del recettore per la IL-23 nelle cellule epiteliali intestinali causa una riduzione della produzione di IL-22 a livello mucosale, un ridotto rilascio di peptidi antimicrobici e una espansione di batteri flagellati in grado di causare la morte dell'animale in un modello di colite indotta da destrano sodio solfato³³.

Infine, dopo aver dimostrato che i PMBL possono determinare un rilascio di peptidi antimicrobici da parte delle cellule epiteliali con cui vengono a contatto, sia direttamente via PRR sia via IL-22 mediante l'intervento di effettori leucocitari quali le cellule dendritiche e le ILC3, abbiamo anche confermato *in vivo* la capacità dei PMBL di indurre il rilascio di peptidi antimicrobici nell'orofaringe di individui a seguito di una somministrazione sublinguale di lisati batterici.

Il livello di protezione che questo aumento nell'orofaringe di sostanze ad attività antibatterica sia in grado di conferire nei confronti di eventuali infezioni rappresenta un aspetto fondamentale che dovrà essere successivamente identificato per meglio determinarne il valore profilattico o terapeutico nei pazienti.

Conclusioni

Sebbene l'epitelio sia stato a lungo considerato come una struttura piuttosto "passiva" nel ricevere segnali citochinici da tradurre in una risposta protettiva, recenti risultati enfatizzano un ruolo cruciale dell'epitelio nella risposta immune mucosale e i nostri dati indicano che tali risposte possono anche essere indotte mediante i lisati batterici.

Questi nostri studi indicano quindi un ruolo centrale, e forse principale, delle cellule epiteliali delle vie aeree nei possibili meccanismi protettivi possibilmente indotti dai lisati batterici. D'altro canto, alla luce di questi risultati, la via di somministrazione dei lisati assume un ruolo cruciale. Perché sia possibile attivare questo importante meccanismo mediato dalle cellule epiteliali è necessario

che i lisati vengano a contatto con le mucose dell'albero respiratorio, richiedendo quindi una via di somministrazione locoregionale, quale, ad esempio, quella sublinguale o, ancor preferibile ma attualmente non autorizzata, intranasale o aerosolica.

Certamente abbiamo oggi una migliore interpretazione della natura delle difese immunitarie che possono essere attivate da queste miscele di frammenti batterici e abbiamo solo recentemente identificato un importante meccanismo d'azione orchestrato direttamente dalle cellule epiteliali delle vie respiratorie, purché queste ultime possano giungere in contatto con i lisati. Poter sfruttare tale meccanismo dal punto di vista clinico dipende quindi dalla via di somministrazione e potrebbe essere particolarmente utile in tutte quelle condizioni in cui le attività antibatteriche o di rigenerazione epiteliale possano rappresentare importanti fattori protettivi.

Bibliografia

- 1 GBD Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect* 2018;18:1191-1210.
- 2 Razi CH, Harmanci K, Abaci A, et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:763-769.
- 3 Lau, S. Bacterial lysates in food allergy prevention. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:293-295.
- 4 Lau S, Gerhold K, Zimmermann K, et al. Oral application of bacterial lysate in infancy decreases the risk of atopic dermatitis in children with 1 atopic parent in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1040-1047.
- 5 Suarez N, Ferrara F, Pirez M, et al. Characterization of bacterial lysates by use of matrix-assisted laser desorption-ionization time of flight mass spectrometry fingerprinting. *SOJ Biochemistry* 2017;3:1-7.
- 6 Villa E, Garelli V, Braido F, et al. May we strengthen the human natural defenses with bacterial lysates? *World Allergy Organ J* 2010;3:S17-23.
- 7 Suarez, N, Ferrara F, Rial A, et al. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front Bioeng Biotechnol* 2020;8:545.
- 8 Morandi B, Agazzi A, D'Agostino A, et al.

A mixture of bacterial mechanical lysates is more efficient than single strain lysate and of bacterial-derived soluble products for the induction of an activating phenotype in human dendritic cells. *Immunol Lett* 2011;138:86-91.

- 9 Clement CG, Evans SE, Evans CM, et al. Stimulation of lung innate immunity protects against lethal pneumococcal pneumonia in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1322-1330.
- 10 Invernizzi R, Lloyd CM, Molyneux PL. Respiratory microbiome and epithelial interactions shape immunity in the lungs. *Immunology* 2020;160:171-182.
- 11 Bals R, Hiemstra PS. Innate immunity in the lung: how epithelial cells fight against respiratory pathogens. *Eur Respir J* 2004;23:327-333.
- 12 Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol* 2010;10:131-144.
- 13 Hewitt RJ, Lloyd CM. Regulation of immune responses by the airway epithelial cell landscape. *Nat Rev Immunol* 2021;21:347-362.
- 14 Bals R. Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection. *Respir Res* 2000;1:141-150.
- 15 Cleaver JO, You D, Michaud DR, et al. Lung epithelial cells are essential effectors of inducible resistance to pneumonia. *Mucosal Immunol* 2014;7:78-88.
- 16 Leiva-Juarez MM, Kolls JK, Evans SE. Lung epithelial cells: therapeutically inducible effectors of antimicrobial defense. *Mucosal Immunol* 2018;11:21-34.
- 17 Lai Y, Gallo RL. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol* 2009;30:131-141.
- 18 Evans SE, Xu Y, Tuvim MJ, et al. Inducible innate resistance of lung epithelium to infection. *Annu Rev Physiol* 2010;72:413-435.
- 19 Keir M, Yi Y, Lu T, et al. The role of IL-22 in intestinal health and disease. *J Exp Med* 2020;217:e20192195.
- 20 Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nat Rev Immunol* 2008;8:193-204.
- 21 Huang GT, Eckmann L, Savidge TC, et al. Infection of human intestinal epithelial cells with invasive bacteria upregulates apical intercellular adhesion molecule-1 (ICAM)-1 expression and neutrophil adhesion. *J Clin Invest* 1996;98:572-583.
- 22 van Roy F, Berx G. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:3756-3788.

- ²³ Zaiss DMW, Gause WC, Osborne LC, et al. Emerging functions of amphiregulin in orchestrating immunity, inflammation, and tissue repair. *Immunity* 2015;42:216-226.
- ²⁴ Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:62-68.
- ²⁵ Magana M, Pushpanathan M, Santos AL, et al. The value of antimicrobial peptides in the age of resistance. *Lancet Infect Dis* 2020;20:e216-e230.
- ²⁶ Hernando-Amado S, Coque TM, Baquero F, et al. Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. *Nat Microbiol* 2019;4:1432-1442.
- ²⁷ Ferrara F, Rial A, Suarez N, et al. Polyvalent bacterial lysate protects against pneumonia independently of neutrophils, IL-17A or caspase-1 activation. *Front Immunol* 2021;12:562244.
- ²⁸ Salzman NH, Ghosh D, Huttner KM, et al. Protection against enteric salmonellosis in transgenic mice expressing a human intestinal defensin. *Nature* 2003;422:522-526.
- ²⁹ Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: immunobiology and pathology. *Annu Rev Immunol* 2015;33:747-785.
- ³⁰ Kinnebrew MA, Buffie CG, Diehl GE, et al. Interleukin 23 production by intestinal CD103(+)CD11b(+) dendritic cells in response to bacterial flagellin enhances mucosal innate immune defense. *Immunity* 2012;36:276-287.
- ³¹ Brandl K, Plitas G, Mihu CN, et al. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature* 2008;455:804-807.
- ³² Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, et al. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:20858-20863.
- ³³ Aden K, Rehman A, Falk-Paulsen M, et al. Epithelial IL-23R Signaling Licenses Protective IL-22 Responses in Intestinal Inflammation. *Cell Rep* 2016;16:2208-2218.



Realizzato con il contributo incondizionato di Zambon Italia S.r.l.

Quando la fitoterapia è efficace. Esperienze cliniche dall'ambulatorio del medico di medicina generale con un dispositivo medico a base naturale per la tosse

Maria Giuseppina Marchetta

Medico di Medicina Generale, Prato

Riassunto

Secondo la definizione data dalla normativa i dispositivi medici sono prodotti che non esercitano nel o sul corpo umano l'azione principale cui sono destinati mediante mezzi farmacologici, immunologici o metabolici. Tipicamente esercitano la loro azione con mezzi fisici (ad es. l'azione meccanica, la barriera fisica come la creazione di un film, la lubrificazione, ecc.). Tra questi prodotti rientrano anche certi sciroppi per la tosse, la cui attività si realizza creando un film protettivo sulla mucosa della faringe limitando il contatto con gli agenti esterni e riducendo il processo irritativo. In questa piccola raccolta di case report è stato testato un dispositivo medico a base naturale, contenente il complesso Demultox®, miele e mucillagini da malva, in alcuni pazienti adulti in trattamento con altri farmaci, al fine di verificarne l'efficacia e la tollerabilità, quando utilizzato in abbinamento ad altri trattamenti farmacologici. La sperimentazione, per quanto limitata, ha prodotto risultati molto incoraggianti: lo sciroppo ha mostrato di possedere una ottima efficacia e tollerabilità, incontrando anche la compliance dei pazienti stessi. Questo dispositivo medico si è pertanto dimostrato un prodotto ideale da utilizzare in setting complicati, e in pazienti politrattati, proprio per il suo peculiare meccanismo di azione di tipo non farmacologico, riducendo il rischio delle possibili interazioni.

Premessa

Come tutti i colleghi sanno, sono molti i farmaci disponibili per calmare la tosse, e altrettante sono le possibilità terapeutiche naturali che ci vengono ogni giorno proposte dagli informatori medico-scientifici. Ma come determinare una scelta oculata, oltre che documentarsi in materia di fitoterapia e cercare evidenze cliniche di efficacia? Quale strumento migliore per testare queste possibilità se non provarle sui pazienti? Nell'inverno appena concluso ho pertanto voluto testare sui miei pazienti un nuovo

sciroppo per la tosse, a base di un complesso di polisaccaridi da inula, piantaggine ed elicriso (complesso Demultox®), miele e mucillagini da malva.

Si tratta di un dispositivo medico che agisce con un meccanismo meccanico di superficie, creando un film protettivo sulla mucosa della faringe limitando il contatto con gli agenti esterni e riducendo il processo irritativo. Il suo meccanismo di azione è pertanto di tipo indiretto, grazie alla presenza di componenti naturali mucoadesivi come il miele, le mucillagini e i polisaccaridi.

Le mucillagini da malva sono uno dei com-

ponenti principali dello sciroppo e hanno dati di letteratura a supporto dell'utilizzo razionale nella tosse^{1,2}. L'azione demulcente del miele sulla tosse e le prime vie respiratorie è nota da tempo: sia la Cochrane³ che l'OMS⁴ si sono pronunciate sul suo effetto positivo sulla tosse e sulle infezioni respiratorie, anche nei bambini. Quello che mi ha invece incuriosito è stato il complesso Demultox®, una associazione di inula, piantaggine ed elicriso, piante che hanno invece una letteratura più scarsa. Gli estratti delle 3 piante utilizzati nella composizione dello sciroppo sono titolati in polisaccaridi $\geq 30\%$.

Conflitto di interessi

L'Autrice dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Marchetta MG. Quando la fitoterapia è efficace. Esperienze cliniche dall'ambulatorio del medico di medicina generale con un dispositivo medico a base naturale per la tosse. Rivista SIMG 2022;29(3):48-50.

© 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>

Inoltre, il prodotto ha dei dati di efficacia su pazienti pediatriche ⁵, ma al di là di un razionale d'uso anche su pazienti adulti, non aveva dati clinici di utilizzo nel setting dell'ambulatorio del medico di medicina generale. Pertanto, decido di condurre una piccola sperimentazione su alcuni pazienti del mio ambulatorio, per testare con mano il nuovo prodotto. Riporto qua sotto una sintesi dei casi più significativi.

Casistica

Il primo caso su cui decido di testare il prodotto è MC, paziente maschio di 47 anni, che mi telefona in ambulatorio il venerdì pomeriggio e manifesta un quadro di faringotracheite, che gli produce dolore, tosse diurna mista di grado lieve, e tosse notturna di grado moderato, senza febbre. Il paziente, da quando è diventato padre, incorre frequentemente in infezioni delle alte vie respiratorie, che verosimilmente gli trasmettono i suoi bambini che frequentano l'asilo. Dal momento che è un libero professionista e che svolge un lavoro a contatto col pubblico, non si può permettere di restare per troppo tempo a casa, né tantomeno può presentarsi al lavoro in condizioni non ottimali. Ha iniziato pertanto ad assumere amoxicillina + acido clavulanico e betametazone la sera stessa per evitare complicazioni durante il weekend, e lo rivedo il lunedì seguente in ambulatorio. Il quadro è ancora incerto e la tosse è molto insistente. Prevalle la tosse produttiva, alternata tuttavia a una forma più secca e stizzosa, che gli provoca accessi di tosse particolarmente fastidiosi. Solitamente avrei prescritto un prodotto a base di acetilcisteina o carbocisteina, ma per non aggiungere un terzo farmaco, decido di provare a utilizzare un prodotto naturale. Aggiungo pertanto lo sciroppo antitussivo a base di Demultox[®], miele e malva alla posologia indicata dal foglietto illustrativo di 10 ml per tre volte al giorno per 8 giorni. Il paziente al termine della terapia rivela di aver completamente risolto la problematica, con un quadro di risoluzione completa anche della tosse, che in casi di questo tipo, lo avrebbe accompagnato per giorni, come sintomo residuale della patologia. Il paziente, inoltre, si dimostra particolarmente sod-

disfatto del prodotto, che non conosceva, e grato per la prescrizione.

Rimango anch'io, pertanto, piacevolmente stupita dell'efficacia dimostrata dal nuovo sciroppo, e anche della tollerabilità che ha mostrato di possedere, in un caso di somministrazione contemporanea di antibiotico e cortisonico. Decido così di provarlo su un caso un po' più complicato.

Si tratta del signor MV di 83 anni, il quale, oltre a un quadro di IPB, è un paziente affetto da BPCO ed ex fumatore. Si presenta in ambulatorio con una faringotracheite. Il paziente è politrattato e assume anche pantoprazolo, cardioaspirina, atenololo + clortalidone e tamsulosina. Data la situazione polmonare molto delicata decido di prescrivere immediatamente una copertura antibiotica a base di cefixima per 5 giorni, e aggiungo subito anche lo sciroppo antitussivo a base naturale prescrivendolo al dosaggio di 10 ml per tre volte al giorno per 8 giorni. Il paziente è molto scrupoloso nel seguire la terapia e rivela che, partendo da una tosse severa sia di giorno, che di notte, dopo 8 giorni di terapia la tosse permane in maniera molto lieve solo durante il giorno, ed è completamente scomparsa la tosse notturna. Confesso di essere rimasta particolarmente e positivamente stupita dall'efficacia del prodotto anche in un paziente più attempato e con un passato da fumatore. Da un punto di vista psicologico, inoltre, la prescrizione di un prodotto naturale risulta favorevolmente accettata, verosimilmente perché il paziente si sente meno medicalizzato, senza dimenticare, da un punto di vista medico, il minor rischio di interazioni farmacologiche in un quadro già particolarmente complicato.

Rimango molto soddisfatta del trattamento, e decido, in ultima istanza, di provarlo su me stessa quando, nel mese di marzo mi ammalo di COVID. Complici sicuramente le tre dosi di vaccino, l'età e l'assenza di comorbidità, il quadro clinico si manifesta solo con febbre, mal di gola e importante tosse mista. Non ho assunto né antibiotico, né cortisone, ma solo ibuprofene 600 mg, 1 cpr x 2 nei primi 3 giorni, per attenuare il severo mal di gola. L'associazione 3 volte al giorno dello sciroppo a base di Demultox[®] mi ha consentito, nell'arco di una settima-

na, di attenuare fino a far regredire completamente la tosse permettendomi di rientrare al lavoro.

Ho potuto testare l'efficacia clinica del prodotto anche sul mio bimbo di 2 anni e mezzo, nella variante ovviamente per bambini. La palatabilità e l'efficacia lo hanno reso l'unica terapia somministrata sia nell'infezione da SARS-CoV-2, sia in svariate altre infezioni delle vie respiratorie dei mesi successivi, che nei bimbi che frequentano gli asili sono, purtroppo, molto ricorrenti.

Discussione

Secondo la normativa ⁶ i dispositivi medici sono definiti come "qualunque strumento, apparecchio, apparecchiatura, software, impianto, reagente, materiale o altro articolo, destinato dal fabbricante a essere impiegato sull'uomo, da solo o in combinazione, per una o più delle seguenti destinazioni d'uso mediche specifiche: — diagnosi, prevenzione, monitoraggio, previsione, prognosi, trattamento o attenuazione di malattie (...), e che non esercita nel o sul corpo umano l'azione principale cui è destinato mediante mezzi farmacologici, immunologici o metabolici, ma la cui funzione può essere coadiuvata da tali mezzi"

Tipicamente, l'azione principale del dispositivo medico è ottenuta con mezzi fisici (compresa l'azione meccanica, la barriera fisica come la creazione di un film, la lubrificazione, ecc.).

Lo sciroppo per la tosse prescritto in questa piccola sperimentazione è classificato come dispositivo medico ed esercita la sua azione antitussiva creando un film protettivo sulla mucosa della faringe che limita il contatto con gli agenti esterni e riduce pertanto il processo irritativo che crea lo stimolo a tossire.

Questo particolare meccanismo di azione, di tipo non farmacologico, è risultato molto utile nei pazienti politrattati o nel caso di somministrazione contemporanea di altri farmaci, quando, non sia opportuno aggiungere un altro farmaco, al fine di limitare il rischio di interazioni a volte non prevedibili. Pertanto, la scelta di prescrivere un dispositivo medico come sciroppo antitussivo risponde alla esigenza di non aggiungere

altri farmaci nei pazienti già in trattamento con altre molecole. Il fatto poi, che si tratti di un prodotto completamente naturale, gioca a favore della compliance da parte paziente.

Conclusioni

La piccola sperimentazione condotta nel mio ambulatorio ha naturalmente una valenza limitata, ma mi ha permesso di gettare una prima luce sul possibile utilizzo di dispositivi medici di questo tipo in contemporanea con altri farmaci di frequente utilizzo, come antibiotici, cortisonici, anti-pertensivi, etc.

Dai risultati ottenuti, il prodotto a base di Demultox®, miele e malva mostra possedere una efficacia molto buona nella riduzione della tosse. La tollerabilità è risultata eccellente, anche quando somministrato insieme

ad altri farmaci, fatto probabilmente dovuto alla composizione naturale del prodotto e anche al meccanismo di azione non farmacologico.

Bibliografia

- 1 Schmidgall J, Schnetz E, Hensel A. Evidence for bioadhesive effects of polysaccharides and polysaccharide-containing herbs in an ex vivo bioadhesion assay on buccal membranes. *Planta Med* 2000;66:48-53. <https://doi.org/10.1055/s-2000-11118>
- 2 https://books.google.it/books?id=-nvGBAAQBAJ&pg=PA395&lpg=PA395&dq=edible+medicinal+and+non-medicinal+plants+vol.+8+malva&source=bl&ots=NIUwdnjKng&sig=ACfU3U1aHfcXscoVotDs6Hj7IKBIHo0NZg&hl=it&sa=X&ved=2ahUKEwiiPK_PjezkAhWLYVAKHc26CBEQ6AEwA3oECAoQAQ#v=onepage&q=edible%20medicinal%20and%20non-medicinal%20plants%20vol.%208%20malva&f=false
- 3 Oduwole O, Udoh EE, Oyo-Ita A, et al. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD007094.
- 4 World Health Organization. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. World Health Organization 2001. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66856>
- 5 Carnevali I, La Paglia R, Pualetto L, et al. Efficacy and safety of the syrup "KalobaTUSS®" as a treatment for cough in children: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial *BMC Pediatr* 2021;21:29. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02490-2>
- 6 Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio.