



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

# Società Italiana di **MEDICINA GENERALE**

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



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

Periodico bimestrale. Poste Italiane Srl - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 conv. in L. 27/02/2004 n°46 art.1 comma 1, DCB Pisa - Contiene IP Aut. 076, di Firenze n. 4337 del 12-05-94 - Dicembre - ISSN 1724-1375 (Print) - ISSN 1724-1383 (Online)



**6**  
 2022  
 VOL. 29



# SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE

# Rivista Società Italiana di Medicina Generale

**6**  
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  
Business Unit Manager  
Office: 050 31 30 218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato  
Account Manager  
Office: 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it

Francesca Gori  
Business Development & Scientific Editorial Manager  
fgori@pacinieditore.it

Manuela Mori  
Digital Publishing & Advertising  
Office: 050 31 30 217 • mmori@pacinieditore.it

## Redazione

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

## Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono  
Office: 050 3130231 • marcidiacono@pacinieditore.it

## Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

## Editoriale

C. Cricelli..... 3

## COVID-19

### COVID-19. Le lezioni apprese

A cura di SIMG - Segreteria Scientifica ISS ..... 5

### Campagna vaccinale anti COVID-19:

#### esperienza in medicina generale tra esitanti vaccinali e no-vax

A. Doro, B. Marchese, M. Cancian ..... 9

## Medicina Pratica

### Citisinga e Medicina Generale: un'arma importante per smettere di fumare

E. Marovino ..... 14

## Ricerca

### Alfabetizzazione sanitaria e aderenza alla terapia: uno studio di coorte con questionari validati in uno studio di medici di medicina generale in associazione. Ruolo dell'azione proattiva dell'infermiere di famiglia e comunità nel territorio

M.E.A. Diaz, A. Magni, P. Lora Aprile ..... 17

### I farmaci doppi broncodilatatori sono tutti uguali?

#### Risultati di una revisione sistematica di rete sui farmaci broncodilatatori

F.P. Lombardo ..... 21

## Inserto Speciale

### HS-Newsletter

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Dicembre 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 a opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa. Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web: [www.pacinieditore.it/privacy/](http://www.pacinieditore.it/privacy/). La Rivista SIMG viene inviata a soci, medici, operatori sanitari, abbonati solo ed esclusivamente per l'aggiornamento professionale, informare e promuovere attività e prodotti/servizi strettamente inerenti e attinenti alla professione degli utenti, garantendo sempre una forte affinità tra il messaggio e l'interesse dell'utente. Si prega di prendere visione della Privacy Policy al seguente link: [www.pacinimedica.it/privacy-policy-informativa-privacy/](http://www.pacinimedica.it/privacy-policy-informativa-privacy/). Per comunicazioni/informazioni: [privacy@pacinieditore.it](mailto:privacy@pacinieditore.it)



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

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

## Il Maresciallo De La Palice e la Medicina Generale



... La Palice est mort, il est mort devant Pavie, hélas, s'il n'était pas mort, il ferait encore envie ...

Molti anni fa ero solito attraversare la Francia verso Nord utilizzando le statali. Un giorno passando dal paesino di Lapalisse, mi fermai a visitare il locale palazzo, proprietà del Maresciallo signore di Lapalisse, famoso per una canzone che è il trionfo del senso dell'ovvietà, delle cose scontate e che in inglese è denominato truismo. Una dichiarazione così ovvia o autoevidente da essere difficilmente degna di nota, eccetto come promemoria o come strumento retorico o letterario.

Il povero Maresciallo divenuto famoso senza colpa alcuna per questa storia mi ha ricordato quanto spesso siamo circondati, travolti e sopraffatti dall'ovvietà, dalle verità scontate e così palesemente evidenti da non meritare nemmeno considerazione.

Pensavo dunque a come questo paradigma si applichi in particolare alla Medicina Generale, oggetto di una quantità di false affermazioni, omissioni, false promesse e accuse altrettanto inconsistenti solo per nascondere una semplice disarmante LAPALISSIANA verità: se qualcuno non l'avesse deliberatamente spenta e depauperata, la Medicina Generale sarebbe ancora in vita e in buona salute.

Proviamo per un istante a elencare tutte le ovvietà impossibili da non comprendere.

- Un servizio ben organizzato e finanziato funziona meglio di uno male organizzato e finanziato.
- Senza risorse, personale strutture i servizi non possono erogare prestazioni adeguate ai bisogni.
- Una buona formazione del personale produce personale meglio qualificato rispetto a una cattiva formazione.
- La Medicina Generale adeguatamente finanziata con risorse economiche, di personale e di organizzazione strutturale, produce risultati migliori, cure di maggiore qualità con conseguenti risparmi di scala.
- Se remuneriamo allo stesso modo qualità e impegno diversi non vale la pena di impegnare tempo e risorse e denaro per lavorare meglio, tanto si guadagna lo stesso.
- È meglio investire poco in personale, locali, formazione e apparecchiature costose, tanto si spende di più e si guadagna di meno.
- Se si raddoppia il numero degli assistiti con le stesse scarse risorse di personale e di tempo peggiora la qualità dell'assistenza che il medico può offrire.

Potremmo continuare a lungo a elencare concetti scontati e ovvi. Essi sono alla base delle difficoltà odierne di molti servizi del Paese e in particolare, per quello che ci riguarda, della Medicina Generale.

Lo sanno tutti ed è stato dimostrato che lavorare bene produce risultati migliori che lavorare poco e male.

Ma anche se nessuno lo avesse dimostrato ci avrebbe pensato il Maresciallo Lapalisse ad ammonirci che le cose ovvie non vanno nemmeno dimostrate.

E dunque perché mai per oltre quaranta anni tutti hanno fatto finta di non vedere le ovvietà scontate che hanno portato alla dequalificazione di tanti settori del nostro sistema sanitario.

L'ho detto e lo ripeto: ci hanno deliberatamente impoveriti per accusarci di essere poveri.

**How to cite this article:** Cricelli C. Il Maresciallo De La Palice e la Medicina Generale. Rivista SIMG 2022;29(6):3-4.

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



OPEN ACCESS

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

Non hanno investito scientemente in organizzazione, personale e strutture per sostenere che non avevamo organizzazione personale e strutture adeguate.

Sfortunatamente il Maresciallo Lapalisse si prende sempre la sua vendetta. È inutile nascondere verità che sono sotto gli occhi di tutti. Le evidenze non sono confutabili.

Ma ciò che le affermazioni lapalissiane non possono risolvere è come passare dalla denuncia e dalle lamentele a soluzioni che possano essere non solo proposte ma anche realizzate.

Dando per scontato che se si ponesse mano a una riforma ragionevole e razionale delle Cure Primarie, saremmo in grado in breve tempo di raggiungere obiettivi e ottenere eccellenti risultati in termini di qualità della presa in carico e della salute dei nostri concittadini, cosa occorre fare per trasformare denuncia e rivendicazioni da sterili anche se fondate e giuste lamentele in progetti concreti?

Come si possono trasformare le tante battaglie che stiamo combattendo da anni in successi?

Oggettivamente si percepisce un senso di frustrazione crescente da parte di quelli come noi che sono stretti tra le pretese rivendicazioniste e barricadere di chi pensa che basti proporre vigorosamente per ottenere risposte immediate e chi invece è consapevole che le rivendicazioni non servono minimamente a scalfire la decisione di gran parte delle forze politiche in sanità di NON VOLER CAMBIARE LE COSE, malgrado sia ovvio, scontato e lapalissiano che se solo cambiassero qualcosa la situazione migliorerebbe immediatamente e drammaticamente.

Questo è il dilemma e la sfida che dobbiamo affrontare.

Serve davvero continuare lamentarci, a presentare le solite tanto eccellenti quanto inutili proposte e progetti per migliorare la formazione, prefigurare la specializzazione universitaria, investendo sull'aumento delle risorse impiegate nelle Cure Primarie per personale infermieristico, amministrativo e organizzazione della complessità e del lavoro in team?

Basta scrivere ottimi documenti e ripetere stancamente cose tanto vere e scontate da non poter non essere note e arcinote a tutti!

Questa strategia è perdente. Dimostrare l'ovvio e ripetere cose giuste ma totalmente prive di interesse per i nostri interlocutori è una perdita di tempo.

Occorre cambiare strategia. L'unica vincente è quella di farla comprendere ai cittadini del nostro Paese, alle loro organizzazioni, alle forze produttive che subiscono danni diretti e indiretti dall'inefficienza dei servizi sanitari.

Solo con loro possiamo creare una forza d'urto che costringa i politici ad ascoltare e cambiare l'andazzo di chi ci ha voluto deliberatamente poveri e paria.

Non crediamo più a una sola parola e a nessuno di chi esalta la Medicina Generale ma la lascia estinguere fingendo di voler riformare le Cure Primarie.

Io e la mia generazione abbiamo combattuto la battaglia che è fatta di disvelamento dell'inganno di rottura dell'omertà, di dimostrazione delle verità ovvie, cioè lapalissiane.

Ora tocca alle generazioni che devono raccogliere questa sfida abbandonando i discorsi velleitari, gli studi, i convegni e le riflessioni tra pochi intimi.

Il Maresciallo De La Palice è defunto. Riposi in pace definitivamente.

# COVID-19. Le lezioni apprese

03 novembre 2022

## A cura di:

### SIMG - Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Claudio Cricelli, Ignazio Grattagliano, Alessandro Rossi

### Segreteria Scientifica ISS - Istituto Superiore di Sanità

Luigi Bertinato, Paolo Fortunato D'Ancona

## Con la partecipazione di:

### Andrea Antinori

Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani

### Marta Carlesimo

Sapienza Università di Roma

### Mario Magro Clerici

Università di Milano e Fondazione Don C Gnocchi, IRCCS

### Donato Greco

Membro del Comitato Tecnico Scientifico Roma

### Roberto Ieraci

Regione Lazio

### Francesco Lapi

SIMG Firenze

### Graziano Onder

Istituto Superiore di Sanità, Roma

### Damiano Parretti

SIMG Firenze

### Carlo Federico Perno

UniCamillus e Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

### Nicola Petrosillo

Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-medico, Roma

### Paola Stefanelli

Istituto Superiore di Sanità, Roma

### Marcello Tavio

Ospedali Riuniti, Ancona

## Premessa

In due anni, l'infezione da SARS-CoV-2 con tutte le sue varianti e sub-varianti, ha determinato cumulativamente in Italia la morte di oltre 150.000 persone.

In tempi record, inimmaginabili solo pochi anni fa, la ricerca scientifica ha messo a disposizione della popolazione mondiale vaccini rivoluzionari e terapie specifiche particolarmente efficaci. Infatti, la velocità con la quale le conoscenze scientifiche sul virus e sulla malattia e la commercializzazione dei farmaci contro il SARS-CoV-2 ha cambiato a tutti gli effetti la storia della pandemia, anche se il numero dei contagi non solo non è diminuito

ma addirittura aumentato. Vaccini, tamponi, isolamenti e quarantene, terapie per bloccare la replicazione virale adeguate al singolo caso clinico (anticorpi monoclonali in primis e poi gli antivirali), ricoveri, riabilitazione, assistenza domiciliare, sono tutte questioni affrontate ma ancora estremamente attuali con proiezioni nei mesi a venire.

Pertanto, nonostante il numero elevato di soggetti vaccinati ed il calo conseguente dei contagi e dei malati gravi, il problema infettivo, a causa delle varianti virali, resta ancora vivo in quanto persiste un numero elevato di soggetti ad alto rischio per motivi di vulnerabilità.

La SIMG in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e con la partecipazione di illustri esperti

di caratura internazionale ha organizzato diversi webinar rivolti alla classe medica italiana con i quali ha provveduto ad aggiornare di continuo l'evoluzione delle conoscenze sugli aspetti sanitari, di salute pubblica e clinici legati alla pandemia stessa.

Questo documento vuole fare il punto della situazione ad oggi (settembre 2022) riassumendo nelle lezioni fino ad ora apprese nei diversi aspetti della lotta al virus; un sunto delle conoscenze attuali e consolidate, ma anche per porre le prime basi per guardare oltre il presente, ricordando che lavorando tutti insieme allo stesso fine è *conditio sine qua non* per raggiungere l'obiettivo finale di avere la meglio sulle gravi malattie infettive.

**How to cite this article:** SIMG - Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Segreteria Scientifica ISS - Istituto Superiore di Sanità, a cura di. COVID-19. Le lezioni apprese. Rivista SIMG 2022;29(6):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>

## Tematiche organizzative: dalla prevenzione all'innovazione digitale

### La vaccinazione avrà sempre un ruolo importante per la popolazione e l'attività professionale del MMG?

Alessandro Rossi

- I vaccini per il COVID-19 hanno salvato innumerevoli vite umane.
- È aumentato, nella gran parte della popolazione, il valore della responsabilità collettiva nei confronti delle vaccinazioni.
- È aumentata, nella classe medica, la consapevolezza della necessità di una comunicazione più informata ai pazienti soprattutto per quanto riguarda la sicurezza dei vaccini.
- Il MMG è il primo osservatore degli eventi.
- Nelle cure primarie, sono necessari nuovi modelli professionali ed organizzativi che includano competenze e abilità sulle vaccinazioni: abituiamoci a vaccinare "tutti" ogni anno.
- I MMG hanno esercitato il proprio ruolo di «prossimità»: a domicilio, nei propri studi, con i soggetti fragili e gli immunocompromessi, facendo counselling e motivando gli indecisi.

Gallant AJ, Brown Nicholls LA, Rasmussen S. et al. Changes in attitudes to vaccination as a result of the COVID-19 pandemic: A longitudinal study of older adults in the UK. *PLoS One* 2021;16:e0261844.

Opel DJ, Furniss A, Zhou C, et al. Parent Attitudes Towards Childhood Vaccines After the Onset of SARS-CoV-2 in the United States. *Acad Pediatr* 2022 Jun 1;S1876-2859(22)00307-2

Watson OJ, Barnsley G, Toor J, et al. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2022 Jun 23;S1473-3099(22)00320-6

www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book (UK government, Jan 2021).

www.who.int/news/item/21-01-2022-updated-who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines

### Quali innovazioni nello sviluppo dei vaccini migliorerebbero l'impatto della vaccinazione anti COVID-19?

Roberto Ieraci

- Necessario ottimizzare una strategia dei vaccini in termini di:
  - progettazione;
  - numero di dosi;
  - intervallo di somministrazione;
  - programmi di richiamo sequenziale.
- Necessità di vaccini disegnati per generare un'immunità cross-protettiva indipendente dalla variante circolante e dalla pregressa storia di precedenti infezioni.

Altmann DM, Boyton RJ. Covid-19 Vaccination: The Road Ahead. *Science* 2022;375:1127-32.

Koelle K, Martin MA, Antia R et al The changing epidemiology of SARS-CoV-2 *Science* 2022;375:1116-21.

Krause PR, Fleming TR, Longini IM, et al. SARS-CoV-2 Variants and Vaccines. *N Engl J Med* 2021;385:179-86.

### Quali strumenti a disposizione della Medicina Generale oggi e domani?

Francesco Lapi

- Esistono strumenti informatici funzionali per la Medicina Generale utili a identificare, caratterizzare e gestire i pazienti COVID-19.
- È necessario introdurre tempestivamente gli strumenti diagnostici e protocolli terapeutici.
- Sviluppati e i risultati provenienti dalla ricerca clinica (ad es. studi *real life* delle cure primarie) sia per fornire assistenza al singolo paziente COVID-19 che per fornire un importante contributo in termini di salute pubblica.
- Il continuo aggiornamento di questi strumenti deve avvenire il più rapidamente possibile.
- Alla luce dell'andamento pandemico/endemico e, della immunità presente nella popolazione e della comparsa di nuove varianti pericolose per la salute individuale e pubblica.

Cricelli I, Marconi E, Lapi F. Clinical Decision Support System (CDSS) in primary care: from pragmatic use to the best approach to assess their benefit/risk profile in clinical practice. *Curr Med Res Opin* 2022;38:827-829.

Lapi F, Marconi E, Mannucci PM, et al. Anti-COVID-19 vaccines and rare cases of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia: what about the pragmatic benefit/risk evaluation for still unvaccinated young women. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:431-433.

Lapi F, Domnich A, Marconi E, et al. Predicting the risk of severe COVID-19 outcomes in primary care: development and validation of a vulnerability index for equitable allocation of effective vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:377-384.

## La scienza al servizio del medico

### Fare diagnosi sarà sempre importante?

Marcello Tavio

Si per almeno sei motivi:

1. differenziare infezione e malattia da SARS-CoV-2 da altre patologie;
2. definire il contesto fisiopatologico e individuare i fattori di rischio;
3. verificare eventuale presenza di casi primari e secondari fra i contatti stretti;
4. iniziare in tutti i casi i trattamenti profilattici e terapeutici appropriati;
5. diagnosticare tempestivamente nuovi casi e monitorare paziente e contatti

in termini di aderenza verso i provvedimenti istituiti;

6. diagnosticare e monitorare i pazienti nella «quarta» fase di malattia: il long-COVID.

Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:405-407.

Staffolani S, Iencinella V, Cimatti M et al. Long COVID-19 syndrome as a fourth phase of SARS-CoV-2 infection. *Infez Med*; 2022;30: 22-29.

www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19

### Dovremo aspettarci nuove varianti?

Paola Stefanelli

Omicron ha dimostrato che il virus SARS-CoV-2 ha una notevole capacità di cambiamento in un relativamente breve periodo di tempo.

- La divergenza genetica è notevole tra omicron e le varianti precedentemente identificate.
- I virus si evolvono (mutano) per massimizzare la loro trasmissibilità e talvolta i cambiamenti (mutazioni) possono essere correlati ad una maggiore virulenza.
- Un punto chiave è prevedere la correlazione tra la circolazione di un certo ceppo virale e di come possa questo in futuro essere in grado di influenzare l'impatto di COVID-19.
- È necessario continuare a monitorare le varianti circolanti anche per valutare l'eventuale necessità di avere a disposizione vaccini adattati.
- Le analisi molecolari, quali ad esempio quelle filogenetiche, sono utili per valutare le similitudini tra le diverse varianti di SARS-CoV-2 e per altre varianti che possano emergere e diffondersi in futuro.

Simon-Lorieri E, Schwartz O. Towards SARS-CoV-2 serotypes? *Nat Rev Microbiol*. 2022;20:187-188.

Yusha Araf Y, Akter F, Tang Y. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol* 2022;94:1825-1832.

Zhou Z, Zhu Y, Chu M. Role of COVID-19 Vaccines in SARS-CoV-2 Variants. *Front Immunol* 2022;13:898192.

### Quale prospettive di fronte a nuovi patogeni con potenziali epidemici/pandemici?

Mario Mago Clerici

- L'emergere di nuovi patogeni è sfida attuale e presente e, probabilmente, sarà fenomeno sempre più frequente nel futuro.
- I grandissimi progressi scientifici in campo immuno-infettivo-virologico, frutto dell'immenso sforzo effettuato per fronteggiare l'infezione da HIV, ci permettono però di guardare a ciò con relativa fiducia.

- La comprensione di come sviluppare in brevissimo tempo vaccini basati su modalità del tutto innovative è strumento incredibilmente potente che ci permetterà di affrontare le prossime sfide.
- Nel contempo, l'emergere di una incredibilmente radicata e diffusa mentalità antiscientifica è fenomeno sorprendente che deve essere analizzato, affrontato e risolto.

Bloom K, van der Berg F, Arbothnot P. Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases. *Gene Therapy* 2021;28:117-29.

Dolgin E. How COVID unlocked the power of RNA vaccines. *Nature* 2021;589:189-94.

Rutjens BT, van der Linden S, van der Lee R. Science Skepticism in Times of COVID-19. *Group Processes & Intergroup Relations* 2021;24:276-83.

### Ci testeremo ancora e come?

Carlo Federico Perno

- Il virus resterà presente nell'ambiente e continuerà ad infettare ed è probabile che nuove varianti diventeranno prevalenti.
- È possibile che il vaccino debba essere modulato sulla base delle nuove varianti circolanti.
- La sorveglianza della presenza e dell'evoluzione del SARS-CoV-2 andrà mantenuta nel tempo, sia in termini di circolazione che di variabilità, con un programma strutturato e a respiro pluriennale.
- La valutazione dell'infezione nella popolazione (come è ora) potrebbe essere mantenuta nel tempo (e nel caso sarebbe su base prevalentemente antigenica), anche se non si può escludere che venga abbandonata nel caso in cui, grazie alla presenza del vaccino e/o di varianti meno patogene, la malattia divenga sempre meno rilevante da un punto di vista clinico.
- Rimarrà comunque l'uso dei test diagnostici (probabilmente di tipo molecolare) per i sospetti clinici a fini terapeutici.
- I test anticorpali potrebbero avere un ruolo ai fini della valutazione del livello dell'immunità: se si riuscirà a identificare e a stabilire uno standard di correlato di protezione che sia valido per ogni variante circolante.

Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic Emergency Use Listing Procedure (EUL) open for IVDs. Available at <https://extranet.who.int/pqwweb/vitro-diagnostics/coronavirus-disease-covid-19-pandemic-%E2%80%94-emergency-use-listing-procedure-eul-open>, (accessed 22 June 2022).

Du Y, Shi R, Zhang Y, et al. A broadly neutralizing humanized ACE2-targeting antibody against SARS-CoV-2 variants. *Nat Commun* 2021;12:5000.

Goldblatt D, Alter G, Crotty S, et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease. *Immunol Rev* 2022 Jun 5.

World Health Organization. 26 October 2021. Interim recommendations for an extended primary series with an additional vaccine dose for COVID-19 vaccination in immunocompromised persons. Available at [www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-immunocompromised-persons](http://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-immunocompromised-persons) (accessed 22 June 2022).

## Il percorso assistenziale del paziente e il link territorio-ospedale

### Il paziente con COVID-19: cure domiciliari tra cosa fare e non fare

Ignazio Grattagliano

- Applicare costantemente il triage telefonico e la telemedicina per diagnosi e monitoraggio.
- Imparare a stratificare e classificare gli assistiti in base al rischio per finalità clinico-terapeutiche.
- Incentivare la diffusione di strumenti di autovalutazione guidata del paziente a domicilio.
- Non trascurare nella valutazione la durata e severità dei sintomi insieme ai fattori legati all'ambiente domestico e sociale per la candidabilità a terapia specifica.
- Avviare tempestivamente terapie specifiche nel paziente a rischio.
- Non prescrivere antibiotici, cortisonici, farmaci off-label se non specificamente indicati e raccomandati.
- Semplificare al massimo le procedure per accedere alle cure specifiche.

Bassetti M, Giacobbe DR, Bruzzi P et al. Clinical Management of Adult Patients with COVID-19 Outside Intensive Care Units: Guidelines from the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP). *Infect Dis Ther* 2021;10:1837-1885.

Donno DR, Grattagliano I, Rossi A, et al. How to Treat COVID-19 Patients at Home in the Italian Context: An Expert Opinion. *Infect Dis Rep* 2021;13: 251-258.

Raccomandazioni AIFA sui farmaci per la gestione domiciliare di COVID-19. Agg. 31/05/2022. [www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/IT\\_Raccomandazioni\\_AIFA\\_gestione\\_domiciliare\\_COVID-19\\_Vers9\\_31.05.2022.pdf](http://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/IT_Raccomandazioni_AIFA_gestione_domiciliare_COVID-19_Vers9_31.05.2022.pdf)

### Le opzioni terapeutiche specifiche: gli anticorpi monoclonali anche in prevenzione

Andrea Antinori

- La somministrazione precoce di anticorpi monoclonali diretti contro la proteina SPIKE ha dimostrato efficacia nel bloccare la malattia di COVID-19 e di evitare ospedalizzazione e morte.
- Nonostante l'uso dei vaccini, diverse categorie di pazienti restano ad alto rischio a causa di insufficienza della risposta immunitaria.

- La comparsa di varianti di SARS-CoV-2 con modifica della proteina SPIKE può determinare una ridotta risposta alla terapia con monoclonali.
- La ricerca di nuovi anticorpi bloccanti un ampio range di potenziali varianti è essenziale per il controllo della malattia nei soggetti ad alto rischio.
- Nei pazienti ad alto rischio, la somministrazione di monoclonali prima di possibile contagio, aiuta a prevenire la malattia sintomatica.

Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med* 2021;385:1941-1950.

Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. *N Engl J Med* 2022;386:1475-1477.

Tao K, Tzou PL, Kosakovsky Pond SL, et al. Susceptibility of SARS-CoV-2 Omicron Variants to Therapeutic Monoclonal Antibodies: Systematic Review and Meta-analysis. *Microbiol Spectr* 2022:e0092622.

### Gli antivirali di oggi e del futuro

Nicola Petrosillo

- L'approccio strategico deve considerare sempre lo studio della storia naturale dell'infezione, il ciclo del virus nell'uomo e l'interazione ospite-virus.
- Esistono oggi antivirali che, se dati tempestivamente entro i primi 5 giorni dall'insorgere della sintomatologia, riducono la gravità della malattia in termini di ospedalizzazione e di decesso. Insieme a questi farmaci, ormai consolidati nella gestione precoce di COVID-19, la ricerca sta elaborando nuove alternative antivirali contro SARS-CoV-2.
- Un farmaco antitumorale chiamato plitidepsina prende di mira una proteina umana chiamata EEF1A, che è coinvolta nella produzione di proteine ed è importante per la replicazione di diversi patogeni virali.
- È stato dimostrato che la plitidepsina riduce la replicazione di SARS-CoV-2 nei topi ed è ora in fase di sperimentazione clinica III.
- Camostat inibisce una proteasi umana, chiamata TMPRSS2, che SARS-CoV-2 e molti altri coronavirus utilizzano per entrare nelle cellule umane.
- Camostat è già utilizzato in Giappone per il trattamento di condizioni non virali come la pancreatite.
- La combinazione di farmaci con diversi meccanismi d'azione aumenta le possibilità di successo di un trattamento.

Ledford H. Hundreds of COVID trials could provide a deluge of new drugs. *Nature*. 2022;603:25-27.

Matuszewicz L, Golec M, Czogalla A, et al. COVID-19 therapies: do we see substantial progress? *Cell Mol Biol Lett* 2022;27:42.

V'Kovski P, Kratzel A, Steiner S, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:155-170.

## Manifestazioni cutanee del Long COVID e delle terapie specifiche per il COVID

Marta Carlesimo

- La gestione del Long COVID, quadro estremamente complesso, non può prescindere da un team multidisciplinare, coordinato dal MMG del singolo paziente, in cui dovrebbe essere presente il dermatologo data la complessità e la frequenza dei quadri cutanei.
- Le reazioni dermatologiche da farmaci specifici per il COVID-19 non sono dissimili per quadri clinici e patomeccanismi da tutte le reazioni cutanee da farmaci.
- La difficoltà di diagnosi differenziale tra le manifestazioni dermatologiche direttamente correlabili al COVID-19 e i quadri cutanei secondari ai farmaci utilizzati, rende estremamente complessa la valutazione della loro reale incidenza e la gestione terapeutica.
- L'incidenza delle reazioni da farmaci potenzialmente diminuisce mediante un'efficace selezione dei medesimi, con conseguente riduzione delle reazioni da effetto cumulativo.

Marzano AV, Genovese G, Moltrasio C et al. The clinical spectrum of COVID-19-associated cutaneous manifestations: An Italian multicenter study of 200 adult patients. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:1356-1363.

Nobari NN, Seirafianpour F, Mashayekhi F, et al. A systematic review on treatment-related mucocutaneous reactions in COVID-19 patients. *Dermatol Ther* 2021;34:e14662.

Weinstock LB, Brook JB, Walters AS et al. Mast cell activation symptoms are prevalent in Long-COVID Int J Infect Dis 2021;112:217-226.

## Come affrontare il Long COVID?

Graziano Onder

- È importante definire criteri e/o procedure per identificare i pazienti con Long-COVID.
- I processi di cura per il Long-COVID devono tenere conto della severità della condizione e devono mettere in continuità cure primarie e ospedale.
- Nei pazienti con Long-COVID la valutazione deve essere multidimensionale, tramite l'adozione di specifici parametri validati.
- L'approccio all'assistenza del Long-COVID deve essere multidisciplinare.

Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res*. 2020; 32: 1613-1620

Istituto Superiore di Sanità. Interim Guidance on Long-COVID Management Principles. ISS COVID-19 Report

no. 15/2021, Version July 1, 2021. Available at: [www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.15\\_2021\\_EN.pdf/dd962ad9-fa53-73dd-7759-55cb5c167675?t=1627575304593](http://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.15_2021_EN.pdf/dd962ad9-fa53-73dd-7759-55cb5c167675?t=1627575304593)

National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline NG188: COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Version 1.14 published on 01.03.2022. Available at: [www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742](http://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742)

## Progettualità per il futuro

### Come si sta organizzando la Medicina Generale per ripartire?

Damiano Parretti

- Il modello dell'organizzazione individuale non è più proponibile (a parte le necessità in zone particolarmente dislocate), perché inadatto a rispondere alle nuove esigenze e a scenari mutevoli, mentre deve essere fortemente incentivata la medicina di associazione e di team.
- Il modello della medicina di attesa è superato; i nuovi modelli devono essere di medicina proattiva e di iniziativa, con adeguati supporti di strutture e di personale.
- La gestione da remoto e l'utilizzo di canali digitali, attivati in larga scala durante l'emergenza, non possono sostituire la medicina in presenza, ma anche in fase post emergenza devono essere mantenuti, come indispensabile supporto complementare al fine di un migliore monitoraggio programmato e longitudinale dei pazienti.
- Gli scenari epidemiologici e le conseguenti ricadute organizzative e gestionali devono essere considerate variabili dinamiche, per cui nessun modello disegnato e costruito oggi potrà essere riferimento immutabile per le esigenze di domani: dobbiamo essere attenti e pronti di fronte ad ogni cambiamento di scenario.
- L'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale (DPI) negli studi medici e nella pratica ambulatoriale e domiciliare è stato di fondamentale importanza per la sicurezza dei medici e dei pazienti, nel contenimento della diffusione del COVID-19, ma anche nella prevenzione di altre infezioni respiratorie acute dei mesi invernali. Il mantenimento anche futuro dei DPI nelle sale d'aspetto e in luoghi affollati dovrà essere considerato per la prevenzione delle patologie infettive respiratorie stagionali

[www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/strive/PPE103-508.pdf](http://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/strive/PPE103-508.pdf)

[www.agendadigitale.eu/sanita/dalla-telemedicina-alla-medicina-digitale-il-passo-da-fare-in-italia/](http://www.agendadigitale.eu/sanita/dalla-telemedicina-alla-medicina-digitale-il-passo-da-fare-in-italia/)

## E se arrivasse un'altra pandemia, saremo preparati?

Donato Greco

- *Epidemic intelligence* per identificare le minacce (il medico di famiglia osservatore connesso deve contribuire ad identificare i rischi per nuove minacce):
  - condivisione rapida di informazioni, campioni e risultati di caratterizzazione genomica dei patogeni;
  - ricerca veloce su vasta scala per la produzione e la distribuzione di vaccini, farmaci, DPI e infrastrutture per esami diagnostici;
  - capacità elevata di tracciamento, trattamento ed isolamento dei casi;
  - capacità di rilevamento e caratterizzazione di nuovi patogeni o riemergenti;
  - capacità di prevedere l'insorgenza della malattia in aree e popolazioni ad alto rischio;
  - sorveglianza epidemiologica con raccolta sistematica, registrazione, analisi, interpretazione e diffusione dei dati per allerte precoci;
  - sequenziamento genomico dei patogeni a fini di sorveglianza e uso di intelligenza artificiale per l'analisi dei dati.
- Vaccinazione (se la malattia è prevenibile dobbiamo raggiungere livelli di copertura estremamente elevati, minimizzando il fenomeno della esitazione vaccinale).
- Approccio *one-health* (ambiente fauna umanità globale).
- Buona comunicazione (studiamo e parliamo ai nostri cittadini).
- Formazione su *preparedness* (Impariamo ad essere preparati).
- Esercitazioni mediante simulazioni per verificare il nostro grado di preparazione (la nostra cassetta degli attrezzi è pronta e funzionante?).
- Convivenza (il rischio epidemico è con noi insieme agli altri rischi per la salute che combattiamo quotidianamente).
- Responsabilità (per noi e per i nostri assistiti: la risposta ai rischi epidemici deve essere omogenea).
- Prevenzione (la vaccinazione è tra i nostri compiti).
- Mitigazione (anche senza grandi prove d'efficacia possiamo mitigare l'impatto).

Wenham C, Kavanagh M, Torres I et al. Preparing for the next pandemic. *BMJ* 2021;373.

Decisione n. 1082/2013/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 ottobre 2013, relativa alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e che abroga la decisione n. 2119/98/CE Testo rilevante ai fini del SEE.

ISS "COVID-19: sorveglianza, impatto delle infezioni ed efficacia vaccinale. Aggiornamento nazionale 31-5-2022".

# Campagna vaccinale anti COVID-19: esperienza in Medicina Generale tra esitanti vaccinali e no-vax

Anna Doro<sup>1</sup>, Beatrice Marchese<sup>1</sup>, Maurizio Cancian<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medico di Medicina Generale; <sup>2</sup> Segretario SIMG Veneto

## Riassunto

La pandemia da COVID-19 ha sconvolto le dinamiche economiche e sociali a livello mondiale. Nonostante lo sviluppo di un vaccino sicuro ed efficace, la comunità scientifica si è scontrata con l'insidioso fenomeno dell'esitazione vaccinale.

Due branche sono riconoscibili all'interno di questa problematica: esistono gli "esitanti vaccinali", non contrari ma titubanti nel sottoporsi a vaccinazione anti COVID-19, ed esistono i "no-vax", avversi invece in senso assoluto. Denominatore comune alle due popolazioni è il medico di medicina generale (MMG), che durante la pandemia ha avuto esperienza diretta coi propri assistiti del problema dell'esitazione vaccinale.

È difficile accettare che uno dei più grandi trionfi della scienza, quale la vaccinazione anti COVID-19, venga logorato dalla disinformazione e dalla sfiducia. Per riuscire a combattere l'esitazione vaccinale si rende necessario conoscere innanzitutto chi sia il proprio interlocutore e quali siano i motivi di avversione o titubanza nei confronti del vaccino.

Il lavoro presentato è stato disegnato a partire da alcuni modelli di studi esplorativi di popolazione presenti in letteratura, per analizzare il tema dell'esitazione vaccinale nelle sue diverse espressioni. Alla luce del ruolo di "ambasciatore della vaccinazione anti COVID-19" che il MMG ha assunto durante pandemia, si rende però necessario sviluppare un'impostazione di ricerche scientifiche filtrate nella realtà dell'Assistenza Primaria. Il MMG infatti, grazie al rapporto incrementale e fiduciario coi propri assistiti, è in grado di garantire un approccio diverso al paziente, mirato alla comprensione delle cause alla radice di questo complicato problema.

## Introduzione

Per affrontare l'emergenza pandemica originata dalla diffusione di SARS-CoV-2, nel dicembre 2020 è iniziata ufficialmente la campagna di vaccinazione contro il COVID-19.

Nonostante la comunità scientifica confermasse dati incoraggianti circa la sicurezza della vaccinazione e ribadisse a più riprese la comprovata efficacia contro le forme gravi di malattia, si è riscontrata una refrattarietà a sottoporsi a vaccinazione da parte di una quota rilevante di popolazione<sup>1</sup>.

Per decenni i vaccini sono stati una misura di successo per eliminare e prevenire

numerose infezioni, accolti benevolmente dalla popolazione. Tuttavia negli ultimi anni si è assistito a una progressiva sfiducia nei confronti delle vaccinazioni tale per cui nel 2019 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) aveva riconosciuto l'esitazione vaccinale come una delle principali minacce per la salute globale, definendola come "un ritardo nell'accettazione o un rifiuto dei vaccini nonostante la disponibilità dei servizi di vaccinazione"<sup>2,3</sup>. Questo fenomeno è stato slantizzato ed estremizzato durante la campagna vaccinale anti COVID-19.

L'esitazione vaccinale è un fenomeno complesso che evidenzia diversi gradi di indecisione<sup>4</sup>: descrive infatti una popolazione

eterogenea che va dagli "esitanti vaccinali", non completamente contrari alla vaccinazione ma fortemente titubanti circa la sicurezza e l'efficacia del vaccino, fino ai "no vax", irrimediabilmente avversi all'idea di vaccinarsi a causa di un'opposizione ideologica<sup>5</sup>.

Il medico di medicina generale (MMG) si colloca al centro di questo contesto, avendo avuto esperienza diretta coi propri assistiti del problema dell'esitazione vaccinale. La comprensione dei determinanti della titubanza vaccinale e del profilo dell'utenza "esitante" è di fondamentale importanza al fine di dotarsi degli strumenti più idonei per affrontare il problema<sup>6</sup>.

**How to cite this article:** Doro A, Marchese B, Cancian M. Campagna vaccinale anti COVID-19: esperienza in Medicina Generale tra esitanti vaccinali e no-vax. Rivista SIMG 2022;29(6):9-13.

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



OPEN ACCESS

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

In letteratura sono presenti numerosi studi circa l'esitazione vaccinale condotti però sulla popolazione generale: ciò che manca a livello scientifico è quindi un'indagine calata nella dimensione della Medicina Generale, lacuna che questo studio si ripropone di iniziare a colmare.

## Obiettivi

L'obiettivo primario dello studio si riproponeva di delineare all'interno della popolazione in analisi il profilo socio-demografico del paziente definito come "esitante vaccinale" e del paziente "no-vax".

L'obiettivo secondario consisteva invece in una comparazione tra i due campioni di pazienti reclutati nello studio ("esitanti vaccinali" e "no-vax") al fine di rilevarne somiglianze e discrepanze.

L'obiettivo terziario dello studio si configurava come un'indagine dell'esperienza personale dei MMG rispetto alla campagna vaccinale anti COVID-19, avendo potuto constatare in maniera tangibile nei propri ambulatori le due diverse posizioni di esitazione o di rifiuto nei confronti della vaccinazione.

## Materiali e metodi

Sono stati analizzati i dati raccolti tramite

l'utilizzo di questionari, sottoposti a tre differenti popolazioni: esitanti vaccinali (EV), no-vax (NV) e MMG.

Campione degli esitanti vaccinali (numero EV = 95): pazienti che alla data del 01 Agosto 2021 non si erano ancora sottoposti a vaccinazione anti COVID-19. Tale data è stata convenzionalmente stabilita considerando che la vaccinazione era accessibile a tutta la popolazione già a partire dal 03 Giugno 2021. Si è supposto quindi che nell'arco temporale dei due mesi intercorrenti, gli utenti intenzionati a vaccinarsi senza esitazione, abbiano avuto modo di prenotarsi e di accedere alla vaccinazione stessa.

Campione dei no-vax (numero NV = 63): pazienti che alla data convenzionale del 31 Dicembre 2021 non si erano ancora sottoposti a vaccinazione anti COVID-19 nonostante i numerosi appelli delle istituzioni.

Campione dei MMG (numero MMG = 132): MMG convenzionati della Regione Veneto in attività dal 2019 al 2021, includendo anche i titolari di incarichi temporanei o provvisori.

## Risultati

L'esitante vaccinale risultava essere un paziente giovane (età media 37.7 anni), di sesso prevalentemente femminile, con un

titolo di studio medio-alto e un'occupazione perlopiù come lavoratore dipendente.

Il no-vax descritto nello studio risultava essere sempre di sesso prevalentemente femminile, ma presentava invece età media superiore (50.7 anni), una più bassa scolarità e un minor tasso di occupazione: il 47% era infatti inattivo dal punto di vista lavorativo.

Le fonti di informazioni utilizzate si sovrapponevano abbastanza fedelmente nelle due popolazioni, registrando al primo posto i telegiornali (con percentuali superiori al 60%).

Dall'analisi relativa alla campagna vaccinale anti COVID-19, circa la metà dei pazienti esitanti vaccinali (51%) si era rivolta a un professionista sanitario per avere informazioni sulla vaccinazione, mentre la maggior parte dei pazienti no-vax (74%) non aveva avuto alcun confronto con gli operatori sanitari (Fig. 2).

Dall'analisi comparativa tra i due gruppi, si affermava una certa sovrapposizione tra le principali motivazioni per cui la popolazione no-vax non si era sottoposta a vaccinazione e quelle per cui la popolazione degli esitanti vaccinali ne aveva tardato l'accesso.

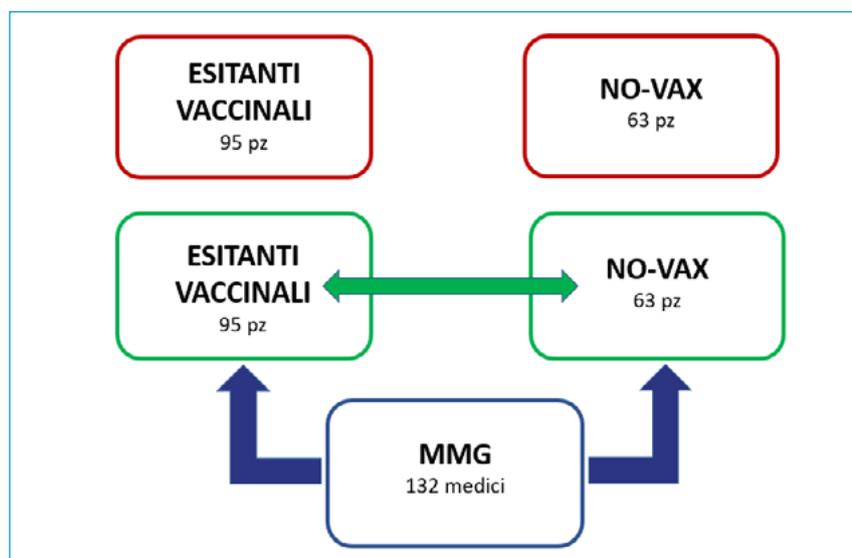
Per entrambe al primo posto è stata riscontrata la preoccupazione circa gli effetti collaterali e/o avversi del vaccino (48.4% EV vs 65.1% NV), seguita dalla discordanza delle informazioni date ai cittadini da parte delle istituzioni e della comunità scientifica (43.1% EV vs 34.9% NV) e infine la mancata fiducia nell'efficacia del vaccino (22.1% EV vs 30.2% NV).

Il campione no-vax però, tra le motivazioni di opposizione al vaccino, ne manifestava maggiormente alcune rispetto agli esitanti vaccinali: in particolare il fatto di essere venuto a conoscenza di esperienze negative di persone vicine (13.6% EV vs 57.1% NV), che il vaccino fosse troppo nuovo (28.4% EV vs 54% NV), che potesse peggiorare le proprie patologie croniche (14.7% EV vs 36.5% NV), o che nella propria fascia d'età l'infezione da COVID-19 non causasse malattia grave (18.9% EV vs 31.7% NV).

Tra le prime tre motivazioni che hanno spinto l'esitante vaccinale a sottoporsi a vaccinazione si osservava: l'obbligo di green pass per accedere alle varie attività della

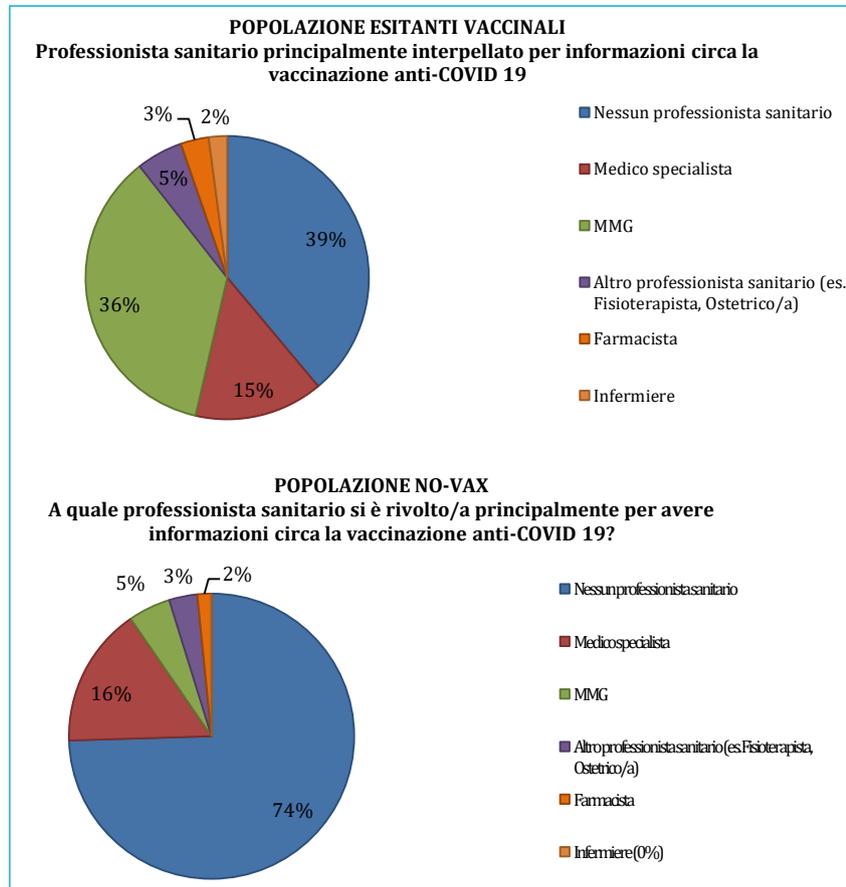
**FIGURA 1.**

*Disegno dello studio: obiettivo primario (rosso), obiettivo secondario (verde), obiettivo terziario (blu).*



**FIGURA 2.**

**Professionisti sanitari interpellati dalle popolazioni esitanti vaccinali e no-vax per informazioni circa la vaccinazione anti COVID 19**



vita quotidiana (74%), la necessità di proteggere familiari e amici dall'infezione da COVID-19 (41%), e il consiglio del MMG di vaccinarsi (21%).

Si dimostrava una discrepanza notevole nelle opinioni espresse dalle due popolazioni relativamente alla preferenza del setting e dell'operatore vaccinale nella campagna anti COVID-19 (Fig. 3).

La maggioranza dei pazienti no-vax (75%) non esprimeva infatti alcuna preferenza tra gli operatori sanitari preposti alla vaccinazione, ma tra i professionisti sanitari proposti, il MMG risultava essere la figura di maggior scelta.

Relativamente agli esitanti vaccinali, il 41% aveva espresso preferenza per l'operatore sanitario del COVID point, considerando che era stato il professionista da cui si erano recati per vaccinarsi. Il 28% del campione

degli esitanti vaccinali aveva comunque espresso una preferenza per il proprio MMG. In entrambi i gruppi, nessuno aveva scelto la figura del farmacista come operatore vaccinale preferito.

Dal confronto delle posizioni ideologiche relative alla scelta vaccinale intrapresa, si può osservare come in entrambe le popolazioni fosse rappresentato, seppur con percentuali diverse, tutto lo spettro dell'esitazione vaccinale. La quota di pazienti "convinti" circa la vaccinazione era rispettivamente del 37% per gli esitanti vaccinali e del 52% per i no-vax; mentre la quota di pazienti "dubbiosi" era costituita rispettivamente dal 63% per gli esitanti vaccinali e dal 48% per i no-vax (Fig. 4).

Dall'analisi dell'esperienza dei MMG (Fig. 5) si dimostrava che durante la pandemia il 93% del campione analizzato era stato

contattato da pazienti indecisi sulla vaccinazione anti COVID-19.

Tutti i MMG che hanno partecipato allo studio avevano dedicato parte del proprio tempo a dare informazioni ai propri assistiti sull'importanza della vaccinazione, seppur con impatto differente.

Alla luce del tempo dedicato al colloquio coi propri assistiti, la maggior parte degli intervistati riteneva di aver avuto un ruolo chiave nell'indirizzare alla scelta di vaccinarsi.

Una percentuale rilevante di MMG aveva constatato che i social media (giornali, social networks, siti internet, programmi tv) avessero alimentato l'incertezza dei propri assistiti rispetto alla vaccinazione piuttosto che indirizzarli verso la scelta di vaccinarsi in modo sicuro (89% vs 11%).

Per quanto riguarda la gestione organizzativa delle vaccinazioni sul territorio, il 51% dei MMG sosteneva che l'adesione alla campagna vaccinale non sarebbe aumentata se le vaccinazioni fossero state affidate per la maggior parte ai MMG.

La maggior parte dei MMG giudicava però positivamente l'importanza dell'appartenenza a forme associative o della collaborazione coi colleghi sul territorio per una miglior gestione della campagna vaccinale, nonostante l'imponente carico di lavoro che la pandemia aveva comportato.

## Conclusioni

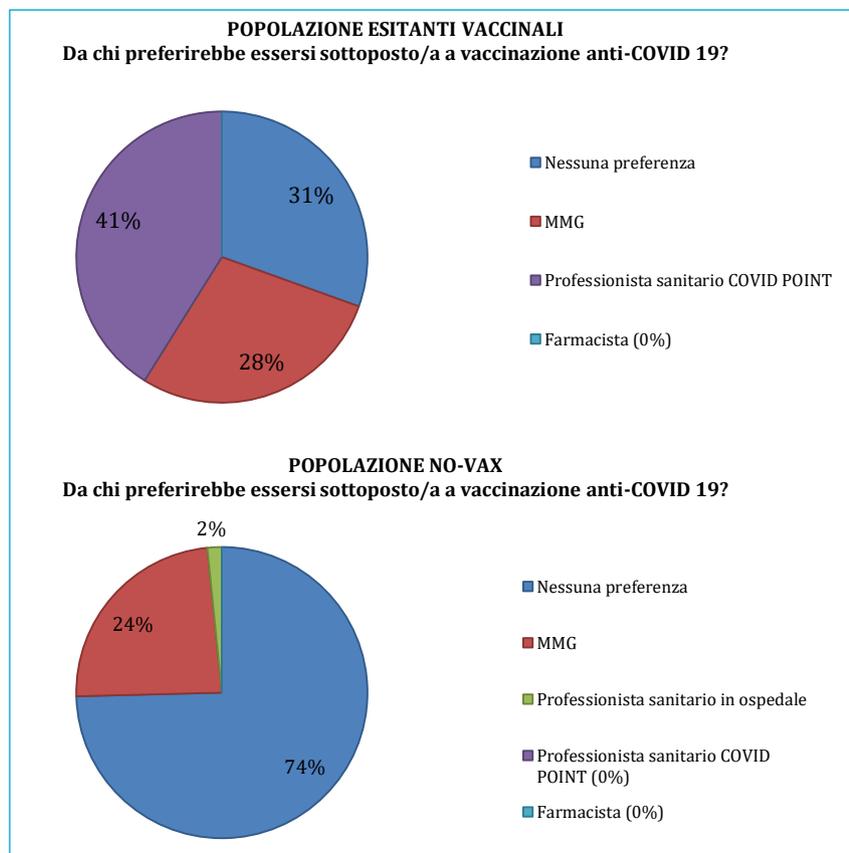
Alla luce dei risultati ottenuti è possibile confermare l'esistenza effettiva nella realtà territoriale del fenomeno dell'esitazione vaccinale, con cui il MMG è entrato profondamente in contatto durante la pandemia, diventando uno degli interlocutori più prossimi ai propri assistiti indecisi circa la vaccinazione anti COVID-19.

La lotta contro l'esitazione vaccinale passa attraverso la conoscenza del proprio interlocutore: lo studio della condizione socio-demografica delle popolazioni in esame è risultata essere tappa limitante per riuscire a definire l'eventuale presenza di fattori predittivi di minor adesione vaccinale, e comprendere gli ostacoli ideologici legati all'antivaccinismo.

In tal senso i MMG, alla luce del rapporto incrementale e fiduciario coi propri assistiti-

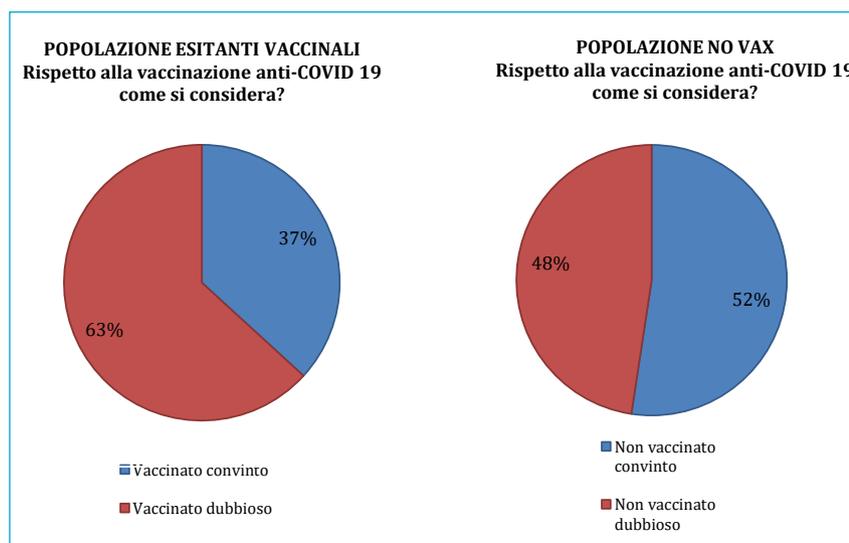
**FIGURA 3.**

*Operatore vaccinale preferito per somministrazione del vaccino anti COVID-19 dalle popolazioni esitanti vaccinali e no-vax.*



**FIGURA 4.**

*Posizione ideologica rispetto alla vaccinazione anti COVID-19 delle popolazioni esitanti vaccinali e no-vax.*



ti, possono garantire un approccio diverso nei confronti di questi pazienti “complessi”, refrattari alle informazioni date dalla comunità scientifica e contrari al vaccino in senso più o meno assoluto.<sup>7</sup>

La tempesta mediatica di informazioni spesso fuorvianti riportate dai social media ha alimentato il dubbio e l’incertezza dei pazienti, determinando la necessità nella pratica ambulatoriale quotidiana di dedicare “tempo di cura” ai propri assistiti, basato sulla comunicazione efficace dell’importanza della vaccinazione e della percezione del rischio.

Un dato curioso e professionalmente stimolante è dato dal fatto che entrambe le popolazioni presentavano una frattura interna di tipo ideologico: esisteva una percentuale importante di pazienti vaccinati dubbiosi di aver fatto la scelta giusta nel vaccinarsi, così come una quota di no-vax non convinti della propria scelta.

Quale strategia deve quindi sviluppare la Medicina Generale per riuscire a combattere l’esitazione vaccinale?<sup>8</sup>

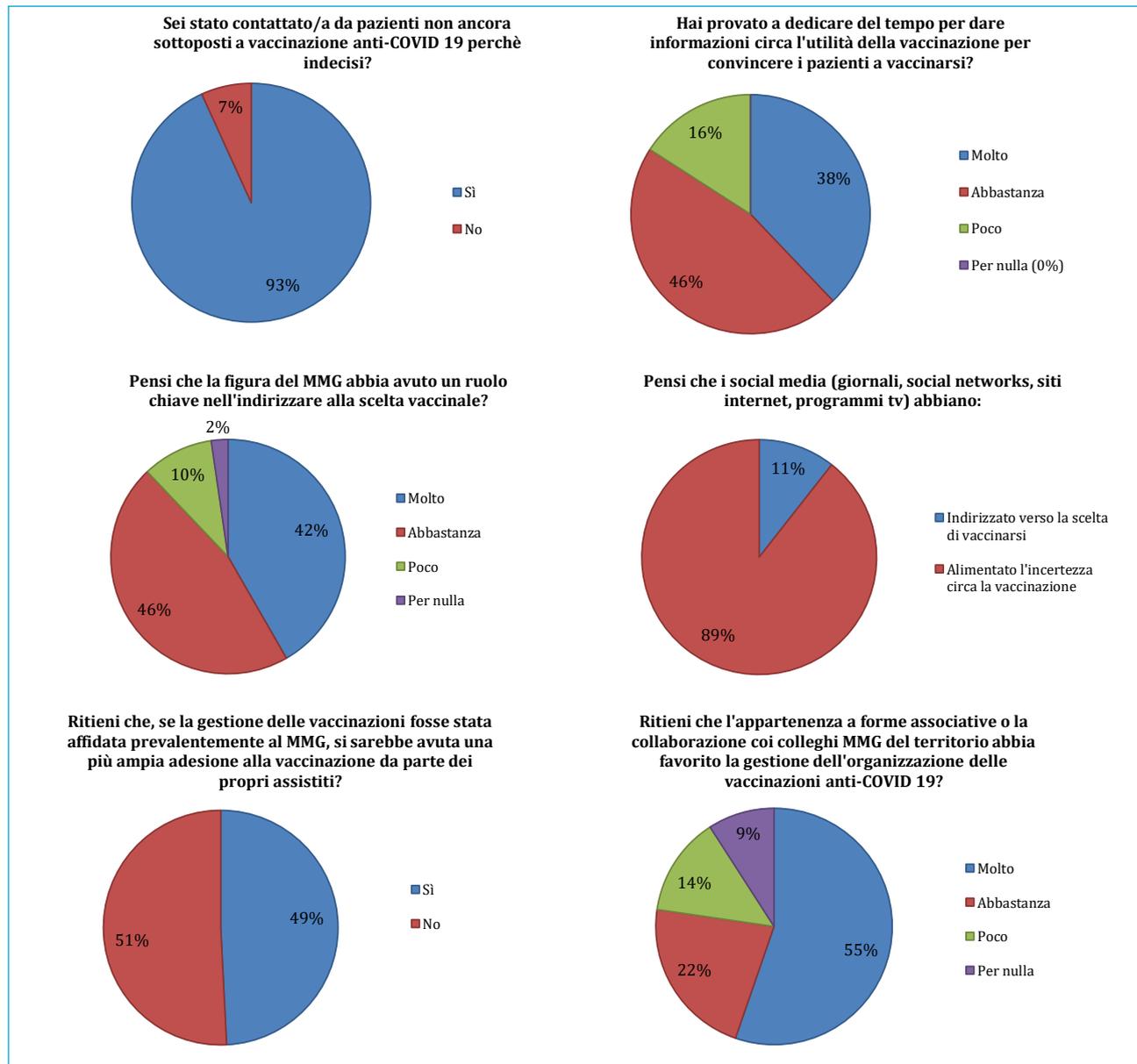
Innanzitutto investire nella formazione dei MMG per implementare le competenze teoriche e comunicative relative al tema dei vaccini, con un approccio mirato a combattere la disinformazione partendo dai dubbi del paziente e non dall’informazione didascalica.

In realtà più piccole si potrebbero organizzare degli incontri a tema dedicati ai pazienti, per confrontarsi in modo diretto sull’importanza della vaccinazione dando degli strumenti per interpretare le informazioni che circolano su social media e giornali.

Alla luce dei risultati ottenuti da questo studio, emerge in modo evidente il fatto che il MMG, nonostante l’avvento del “Dottor Google”, continui essere una figura chiave nell’indirizzare le scelte dei propri assistiti in qualità di interlocutore diretto e più vicino alla comunità locale in cui si trova a operare.<sup>6,9</sup> Ha infatti il compito di promuovere la responsabilizzazione del paziente e l’autogestione della propria salute (*empowerment*). Il rapporto di fiducia, elemento caratterizzante la Medicina Generale, fa sì che il MMG svolga un ruolo essenziale nella promozione della vaccinazione contro il COVID-19.<sup>10</sup>

**FIGURA 5.**

Risultati dell'indagine condotta sui MMG.



**Bibliografia**

- 1 Palamenghi L, Barellò S, Boccia S, et al. Mistrust in biomedical research and vaccine hesitancy: the forefront challenge in the battle against COVID-19 in Italy. *Eur J Epidemiol* 2020;35:785-788.
- 2 Dubé E, Laberge C, Guay M, et al. Vaccine hesitancy: an overview. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1763-1773.
- 3 WHO. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
- 4 Grattagliano I, Rossi A, Mastronuzzi T, et al. Affrontare l'esitazione vaccinale con una gestione ad personam. *Rivista SIMG* 2022;29(2).
- 5 Regione Veneto. Indagine sui determinanti del rifiuto dell'offerta vaccinale in Regione - 2011.
- 6 Katzman JG, Katzman JW. Primary Care Clinicians as COVID-19 Vaccine Ambassadors. *J Prim Care Community Health* 2021;12:21501327211007026.
- 7 Danchin M, Biezen R, Manski-Nankervis JA, et al. Preparing the public for COVID-19 vaccines: How can general practitioners build vaccine confidence and optimise uptake for themselves and their patients? *Aust J Gen Pract* 2020;49:625-629.
- 8 Finney Rutten LJ, Zhu X, Leppin AL, et al. Evidence-Based Strategies for Clinical Organizations to Address COVID-19 Vaccine Hesitancy. *Mayo Clin Proc* 2021;96:699-707
- 9 Kearon J, Risdon C. The Role of Primary Care in a Pandemic: Reflections During the COVID-19 Pandemic in Canada. *Prim Care Community Health* 2020;11:2150132720962871.
- 10 Bamba C, Riordan R, Ford J, et al. The COVID-19 pandemic and health inequalities. *J Epidemiol Community Health* 2020;74:964-968.

# Citisina e Medicina Generale: un'arma importante per smettere di fumare

Edoardo Marovino

Farmacista, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Pavia; Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "L. Spallanzani", Università di Pavia

## Riassunto

La citisina è un rimedio farmacologico, disponibile in Italia dal 2015, ma ancora poco conosciuto e applicato, nonostante sia di fatto, a oggi, la strategia farmacologica risultata più efficace per far smettere di fumare ai pazienti. Questo articolo vuole essere una breve guida per il medico di medicina generale (MMG) sia per far conoscere maggiormente tale farmaco, sia per indirizzarne le modalità prescrittive, dato che si tratta di una formulazione galenica magistrale.

## Introduzione

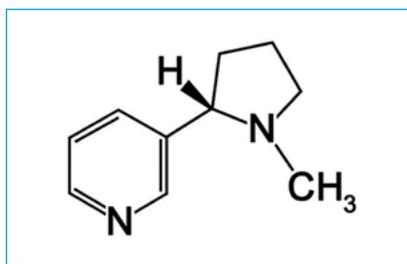
Il fumo di tabacco rappresenta uno dei principali problemi di salute pubblica mondiali, responsabile ogni anno nel mondo della morte di circa 6 milioni di persone. Questo avviene per causa dell'inhalazione dei prodotti della combustione che si accompagna all'accensione della sigaretta: l'aerosol biologico creato contiene circa quattromila sostanze chimiche, tra cui nitrosamine, amine eterocicliche, idrocarburi policiclici aromatici e sostanze irritanti quali formaldeide, acroleina e ammoniaca, oltre al monossido di carbonio (CO), sostanza inodore e incolore, altamente diffusibile e non trattenuta dal filtro, che determina uno stato di intossicazione cronica con conseguente aumento dei valori ematici di carbossiemoglobina e ridotta capacità di trasporto dell'ossigeno ai tessuti. Inoltre, la nicotina (Fig. 1), alcaloide costituito da una molecola di piridina legata a una di pirrolidina, ne determina il rischio di dipendenza neurobiologica (addiction), al pari di altri alcaloidi quali la cocaina o l'eroina<sup>1</sup>.

È stato infatti dimostrato, nell'animale da laboratorio, che la nicotina è capace di

indurre auto-somministrazione ripetuta e, in vivo nell'uomo, che induce assunzione compulsiva nonostante la consapevolezza del rischio associato e che, a seguito della brusca cessazione, può indurre una sindrome astinenziale ben codificata nel DSM 5 (disturbo da uso di tabacco, sezione "astinenza"). Sbalzi di umore, accessi di rabbia, deficit di attenzione, iperfagia, stipsi e forte craving per il fumo ne sono le caratteristiche, con livelli di gravità variabili nei diversi soggetti. La cessazione assistita farmacologicamente in fase iniziale migliora notevolmente, da 2 a 6 volte, le probabilità a lungo

termine di rimanere astinenti dal fumo ed evitare le ricadute, specialmente durante le prime settimane di cessazione<sup>2</sup>. A oggi in Italia sono disponibili diverse formulazioni farmaceutiche commerciali, primi tra tutti i sostituti della nicotina (*nicotine replacement therapy*, NRT), quali cerotti transdermici, compresse *short acting*, spray orali e gomme da masticare, che seppur con cinetica differente, rilasciano la nicotina fungendo da terapia sostitutiva senza far assumere al soggetto i prodotti tossici della combustione ad attività cancerogena e dannosa. Purtroppo però, la sigaretta rilascia la nicotina con una cinetica diversa, rapida in circa 8 secondi dopo inalazione, determinando "high" rapidi ed elevati, cosa non possibile con le formulazioni farmaceutiche attuali che spesso non raggiungono il livello di "comfort zone" del fumatore. Il bupropione, antidepressivo ad attività anti-fumo, può essere un'alternativa in alcuni soggetti ma si associa a diversi effetti collaterali, tra i quali l'abbassamento della soglia epilettogena e l'aumento di incidenza di disturbi del sonno, non sempre tollerabili dai pazienti<sup>1</sup>.

**FIGURA 1.**  
Struttura chimica della nicotina.



## Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

**How to cite this article:** Marovino E. Citisina e Medicina Generale: un'arma importante per smettere di fumare. Rivista SIMG 2022;29(6):14-16.

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



OPEN ACCESS

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

## Citisina: caratteristiche chimiche e farmacologiche

La citisina (Fig. 2) è un alcaloide naturale, estratto dalla pianta del maggiociondolo (*Cytisus laburnum*), appartenente alla famiglia delle *fabaceae*<sup>1,3</sup>. Nota nei paesi dell'est Europa fin dagli anni '60 come rimedio anti-fumo sotto forma di specialità medicinale, in Italia arriva solo nel 2015 e condivide il meccanismo di azione con la più nota vareniclina (attualmente fuori commercio).

Chimicamente agisce come agonista parziale del sottotipo di recettori colinergici alfa4 beta2 sensibili alla nicotina, stimolandoli parzialmente (data la elevata affinità di legame e la buona potenza farmacodinamica) e quindi riducendo i sintomi astinenziali da nicotina e soprattutto il craving, e facendo sì che, nel caso il paziente fumasse durante il trattamento<sup>4,5</sup>, la gratificazione legata al fumo sia bassa o assente (in quanto la nicotina, trovando i siti di legame al recettore già occupati, non indurrebbe la loro attivazione). Alcuni soggetti riferiscono addirittura di non potere più fumare a causa del gusto amaro provato in bocca o di altri effetti spiacevoli. Inoltre, citisina NON induce tolleranza o assuefazione e quindi non crea problemi di farmaco-dipendenza al paziente e non presenta interazioni farmacologiche note<sup>2</sup>.

## Aspetti posologici e schema di trattamento

Come detto, la citisina in Italia è disponibile in farmacia solo come polvere estrattiva, vendibile dopo allestimento galenico di

capsule rigide da 1,5 milligrammi (nella formulazione standard). Può essere prescritta da qualunque medico, incluso il medico di medicina generale, con ricetta ripetibile massimo 10 volte in 6 mesi. Esistono due possibili schemi di terapia: il primo, di tipo "top down", prevede di iniziare subito ad alte dosi (6 capsule/die) riducendo lentamente nell'arco di circa un mese e mezzo fino alla data di stop mentre il secondo, "step up", prevede una fase di induzione partendo da 2 capsule/die e aumentando, in circa 7-10 giorni, fino a 6/die e, dopo una fase di mantenimento, al progressivo scalaggio<sup>1,2</sup>. Quest'ultimo, usato anche con la vareniclina, è quello più tollerato perché:

- permette di ottimizzare la tollerabilità gastrica del farmaco;
- permette al paziente di stabilire una data di stop non immediata ma entro 2-4 giorni dall'inizio.

La citisina galenica si presenta in capsule rigide preparate dal Farmacista, che vanno assunte intere e indipendentemente dal pasto e non vanno mai aperte, dato il sapore amaro del principio attivo. La terapia classica dura circa 1 mese, precisamente 25 giorni, ed è composta da capsule da 1.5 mg di citisina con le seguenti assunzioni<sup>6</sup>:

- 1° al 3° giorno: 6 capsule/die (ogni 2-3 ore);
- dal 4° al 12° giorno: 5 capsule/die (ogni 3 ore);
- dal 13° al 16° giorno: 4 capsule/die (ogni 4 ore);
- dal 17° al 20° giorno: 3 capsule/die (ogni 8 ore);
- dal 21° al 25° giorno: 1-2 capsule/die (ogni 12 ore).

Nel caso l'elevata dose iniziale dovesse causare ridotta tollerabilità, è possibile utilizzare uno schema posologico detto di "induzione":

- 1° giorno: 2 capsule/die (ogni 12 ore);
- 2° giorno: 3 capsule/die (ogni 8 ore);
- 3° giorno: 4 capsule/die (ogni 4 ore);
- 4° giorno: 5 capsule/die (ogni 3 ore);
- dal 5° al 7° giorno: 6 capsule/die (interruzione completa del fumo entro il 5° giorno di trattamento);
- dal 8° al 15° giorno: 5 capsule/die;
- dal 16° al 19° giorno: 4 capsule/die;
- dal 20° al 30° giorno: 3 capsule/die.

La formulazione galenica del medicinale permette la personalizzazione della terapia, garantendo:

- dose personalizzata: la dose normalmente è di 1,5 mg per capsula ma il medico può richiedere QUALSIASI dosaggio ritenga necessario al paziente, utile sia nella fase di induzione che nel decalage, non essendo possibile aprire o dividere la capsula;
- minimo di eccipienti e assenza di conservanti o coloranti: la capsula, oltre alla citisina contiene solo sostanze inerti di riempimento (non è a rilascio modificato);
- accesso a un farmaco non reperibile in Italia: di conseguenza, un'arma aggiuntiva per la lotta contro il fumo;
- costo accessibilissimo: in genere, 1 mese di terapia è costituito da 100 capsule da 1,5 mg e costa circa 45-50€;
- possibilità di realizzare una quantità personalizzata e precisa di capsule in base allo schema posologico da seguire (schema terapeutico classico, periodo di induzione o utilizzo prolungato), senza sprecare capsule o spendendo più del necessario.

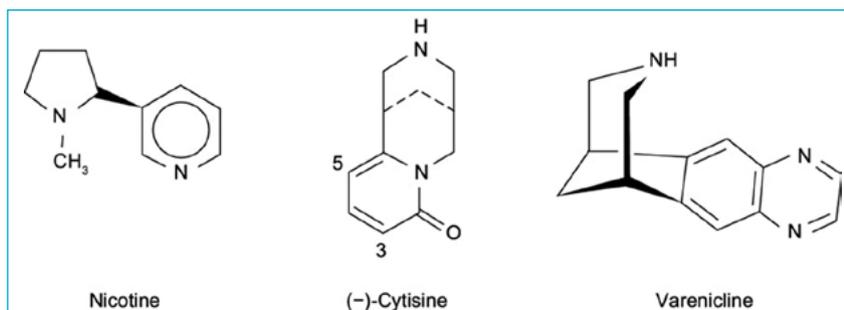
## Tollerabilità, effetti collaterali ed efficacia

Trattandosi di un farmaco vero e proprio, è possibile che in alcuni casi si avvertano effetti collaterali: spesso i problemi maggiori si hanno a inizio terapia, quando la dose assunta può risultare eccessiva per la tolleranza del paziente. Le alternative, secondo parere medico, sono<sup>7,8</sup>:

1. far allestire capsule con un dosaggio

### FIGURA 2.

Struttura chimica della citisina confrontata con quella del suo derivato vareniclina e della nicotina.



## FIGURA 3.

Risultati di alcuni studi relativi all'uso della citisina come rimedio antifumo.

First author	Study design and quality*	Study population	Behavioural support	Length of follow-up	Main results	Confounders/ comments
Paun (1968)	Placebo-controlled trial (-)	Cytisine: N=366 Placebo: N=239	Unclear	8 weeks	Cytisine: 55% (n=202) Placebo: 33% (n=80) (p<0.001)	No validation of abstinence Non-randomised, results of 2 sites using drug compared with 3rd site using placebo
Scharlenberg (1971), Benndorf (1968), Benndorf 1968	Randomised placebo-controlled trial (+)	Exclusions: hypertension, arteriosclerosis Cytisine: N=607 Placebo: N=607	Initial session and follow-up 4-6 weeks after starting treatment	4 weeks 6 months 2 years	Cytisine: 65% (n=395) Placebo: 41% (n=246) (p<0.001) Cytisine: 30% (n=185) Placebo: 16% (n=97) (p<0.001) Cytisine: 21% (n=127) Placebo: 13% (n=79) (p<0.001)	No validation of abstinence Two-year follow-up by mail with 66% response rate
Schmidt (1974)	Randomised placebo-controlled trial (+)	N=2470 smokers recruited via TV and newspaper ads Cytisine: N=250 Placebo: N=270	Single information lecture	4 weeks 3 months	Cytisine: 41% (n=103) Placebo: 31% (n=84) (p<0.05) Cytisine: 25% (n=68) Placebo: 21% (n=57) (NS)	No validation of abstinence All contacts by post, 74% response rate at 3 months
Marakulin (1984)	Controlled trial (-)	Autogenic training (AT): N=232 Autogenic training + cytisine: N=388	Inpatient autogenic training treatment	3 weeks	AT alone: 53% (n=123) AT+cytisine: 70.1% (n=272) (p<0.5)	No validation of abstinence Unclear allocation to groups No placebo
Monova (2004)	Randomised placebo-controlled trial (-)	Cytisine: N=75 Placebo: N=75	8 visits over 60 days to review smoking diary and for laboratory tests	26 days	Cytisine: 37% (n=28) Placebo: 3% (n=2) (p<0.5)	Unclear whether double blind Collected urinary cotinine but unclear if used
Vinnikov (2008)	Randomised placebo-controlled trial (++)	Exclusions: Serious or unstable medical conditions Cytisine: N=85 Placebo: N=86	2 weeks screening and counselling followed by medication use	8 weeks 6 months	Cytisine: 10.6% (n=9) Placebo: 5.8% (n=5) p=0.36 Cytisine: 10.6% (n=9) Placebo: 1.2% (n=1) p=0.01	Russell Standard outcome CO validated
West (2011)	Randomised placebo-controlled trial (++)	Exclusions: Current psychiatric disorder Cytisine: N=370 Placebo: N=370	Baseline visit, telephone calls on quit date and 1 week, a visit at 4 weeks	6 months 12 months	Cytisine: 10.0% (n=37) Placebo: 3.5% (n=13) p<0.001 Cytisine: 8.4% (n=31) Placebo: 2.4% (n=9) p<0.001	Russell Standard outcome CO validated

\*Quality ratings take into account study design and features highlighted in the column confounders/comments.

- inferiore (ad es. 1,0 mg), con una nuova ricetta;
- nei casi di effetti secondari lievi, spiegare al paziente che nella maggior parte dei casi sono transitori, di pochi giorni, e assumere eventualmente rimedi sintomatici, ad esempio, per la nausea (e consigliare di assumere il farmaco a stomaco pieno);
  - preferire lo schema "di induzione", iniziando a dosi più basse e incrementandole progressivamente.

L'effetto collaterale maggiore e frequente è la dispepsia; questo la rende non utilizzabile in coloro che soffrono di patologie gastriche acute importanti. Effetti diretti di tipo colinergico sono teoricamente possibili ma, finora, mai descritti in letteratura di farmacovigilanza. Disturbi gastrointestinali (dolore addominale, nausea, vomito, stipsi, diarrea, flatulenza, bruciore di stomaco), stanchezza, cambiamenti dell'appetito (principalmente un aumento), aumento di peso, cefalea, vertigini, irritabilità, disturbi del sonno, cambiamenti di umore, difficoltà di concentrazione, accelerazione del battito cardiaco sono possibili ma

è importante in questi casi non confondere l'eventuale astinenza da nicotina legata a sottodosaggio del farmaco (alcuni fumatori maggiormente dipendenti dalla nicotina potrebbero infatti richiedere dosaggi iniziali maggiori)<sup>9</sup>.

## Conclusioni

La citisina a oggi è il rimedio farmacologico per smettere di fumare maggiormente indicato nei pazienti con elevata dipendenza tabagica, che verosimilmente hanno più difficoltà a smettere e hanno, a lungo termine, risultati di cessazione più scadenti. Grazie a tale farmaco si stima che dal 30 al 70% dei soggetti riesca più facilmente ad astenersi dal fumo e a liberarsi della sigaretta, riducendo o evitando i sintomi astinenziali e il craving. Certamente un "rimedio magico" non esiste e anche citisina va sempre integrata con tecniche comportamentali e supportata dalla spinta volontaria individuale del soggetto a smettere di fumare; tuttavia, nei soggetti motivati ed eventualmente supportati (da un partner, familiare, amico ...), la citisina aiuta nell'aggancio terapeutico iniziale, forte dell'elevato indice terapeutico e della scar-

sità di controindicazioni ed effetti collaterali. Il MMG dovrebbe conoscere maggiormente tale terapia e le sue modalità prescrittive.

## Bibliografia

- Barlow R, Mcleod I. Some studies of Cytisine and its methylated derivatives. *Br J Pharmac* 1969;35:163-174.
- Paun D, Franze J. Raucherentwöhnung mit cytisinhaltigen "Tabex"-Tabletten. Sonderdruck aus das deutsche Gesundheitswesen. Heft 1968;17.
- Paun D. Tabakschaden bei Frauen und Müttern und seine Verhütung. *Zeitschrift für die gesamte Hygiene und ihre Grenzgebiete*. Heft 1970;4.
- Schmidt F. Medicamentöse Unterstützung der Raucherentwöhnung. *Munch Med Wschr* 1974;11:116.
- Zatonski W, Cedzynska M, Tutka P, West R. An uncontrolled trial of cytisine (Tabex) for smoking cessation. *Tobacco Control* 2006;15:481-484.
- West, Zatonsky et al. An uncontrolled trial of Cytisine (Tabex) for smoking cessation. *Tobacco Control* 2006; 15:481-484
- West R, Zatonski W, Cedzynska M, et al. Placebo-controlled trial of Cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2011;365:1193-1200.
- Walker N, Howe C, Glover M, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Eng J Med* 2014;371:2353-2362.
- <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/22407>

# Alfabetizzazione sanitaria e aderenza alla terapia: uno studio di coorte con questionari validati in uno studio di medici di medicina generale in associazione

## Ruolo dell'azione proattiva dell'infermiere di famiglia e comunità nel territorio

María Estibaliz Aranda Diaz<sup>1</sup>, Alberto Magni<sup>2</sup>, Pierangelo Lora Aprile<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Infermiera di Famiglia o di Comunità, ASST Spedali Civili di Brescia, <sup>2</sup> Medico di Medicina Generale, Studio Associato Medici Insieme, SIMG, Firenze

### Introduzione

L'alfabetizzazione sanitaria (HL), come definita dal Consiglio europeo del 2012, è correlata all'alfabetizzazione e si riferisce alle conoscenze, motivazioni e abilità necessarie affinché le persone accedano, comprendano, valutino e utilizzino le informazioni sanitarie, al fine di esprimere opinioni e prendere decisioni della vita quotidiana per quanto riguarda l'assistenza sanitaria, la prevenzione delle malattie e la promozione della salute e quindi mantenere o migliorare la qualità della propria vita<sup>1</sup>. Questo argomento è stato ampiamente studiato in diversi paesi e si conferma che la HL raggiunge sempre livelli piuttosto bassi<sup>2</sup>.

Un basso livello di alfabetizzazione ha ripercussioni significative sulla vita quotidiana delle persone ed è associato ad uno stato di salute precario, provoca una minore comprensione delle informazioni sanitarie, diminuisce l'aderenza terapeutica (AT) e porta ad un aumento di comportamenti dannosi come fumare, consumare bevande alcoliche, non praticare attività fisica e non controllare il peso corporeo. Un livello inadeguato di HL è legato a un più alto tasso di ospedalizzazione e ad un maggiore utilizzo dei servizi di emergenza<sup>2</sup>.

La non aderenza alle prescrizioni terapeutiche

è definita in letteratura come la non assunzione o assunzione con diversa posologia (modalità, tempistica o dosaggio) rispetto a quanto prescritto dal medico curante.

La AT è un aspetto importante dell'efficacia del trattamento, dei costi sanitari e della sicurezza del paziente<sup>3</sup>. Molteplici fattori influenzano la AT. Questi includono fattori sociodemografici (compreso il livello di alfabetizzazione e HL), fattori relativi agli operatori sanitari, alla terapia e all'utente stesso come le condizioni di vita e le malattie<sup>4</sup> (Fig. 1).

Il nostro studio avrà come obiettivo misurare i livelli di HL e AT in una popolazione campione e valutare la correlazione tra esse.

### Metodi

Studio osservazionale di coorte volto a valutare i livelli di HL e AT ed a ricercare un'eventuale correlazione tra queste due variabili attraverso la somministrazione di questionari validati in una popolazione di assistiti appartenenti a 12 medici di medicina generale (MMG) associati come medicina di gruppo della Provincia di Brescia. Lo studio è stato promosso e condotto dallo sperimentatore principale, l'infermiera di famiglia o comunità (FoC) dello studio associato, in collaborazione

con gli sperimentatori MMG.

Per la scelta del questionario è stata presa in considerazione la possibilità di porre alcune semplici domande. Le cinque domande di Stagliano & Wallace, pubblicate nel 2013<sup>5</sup> per misurare il livello di HL, hanno il vantaggio di offrire una valutazione ampia, rapida e facile che può essere gestita dal paziente anche senza il supporto di un operatore esterno, come la compilazione a domicilio dal proprio smartphone (Fig. 2).

Per valutare il livello di AT si è deciso di utilizzare la versione a 4 domande della *MORISKY Medication Adherence Scale* (MMAS-4); questo questionario fornisce una misura di AT auto-riferita strutturata a quattro elementi<sup>6</sup> (Fig. 3) e può essere compilato autonomamente dall'utente.

I questionari di HL e AT sono stati integrati in unico format (questionario HL/AT) secondo il quale, dopo la compilazione della prima parte (HL), è stata posta la domanda se assumessero due o più medicine che consentiva (o meno) di proseguire nella compilazione della seconda parte del questionario (AT).

I criteri d'inclusione per lo studio sono stati tutti i pazienti dello studio di medicina di gruppo che sono afferiti al proprio MMG durante il periodo di sperimentazione e che hanno completato il

### Conflitto di interessi

María Estibaliz Aranda Diaz dichiara nessun conflitto di interessi.

**How to cite this article:** Diaz MEA, Magni A, Lora Aprile P. Alfabetizzazione sanitaria e aderenza alla terapia: uno studio di coorte con questionari validati in uno studio di medici di medicina generale in associazione. Ruolo dell'azione proattiva dell'infermiere di famiglia e comunità nel territorio. Rivista SIMG 2022;29(6):17-20.

© 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.

Fattori che influenzano l'aderenza alla terapia (da Dalal et al., 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8642659/>)<sup>4</sup>.

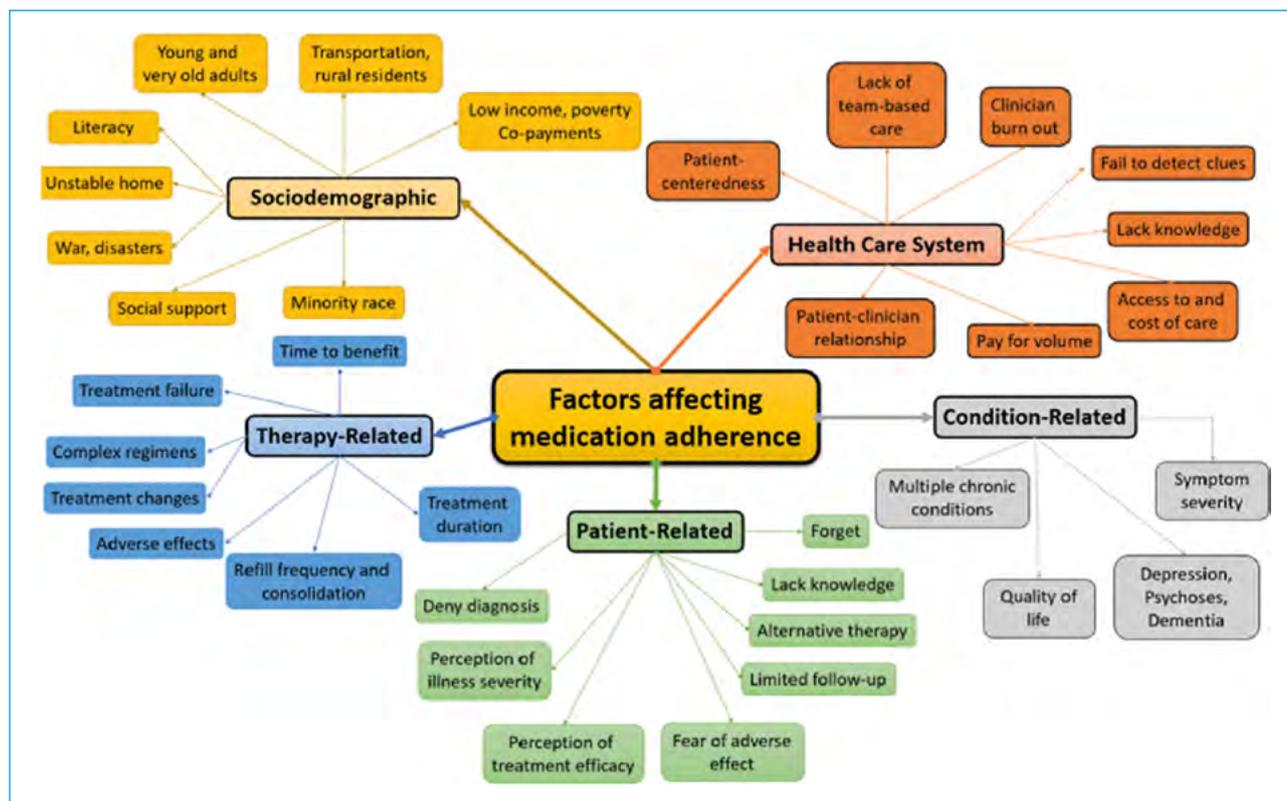


FIGURA 2.

Questionario Health Literacy sec. Stagliano & Wallace. Livelli di Alfabetizzazione: bassa  $\leq 2,5$ , marginale  $>2,5-5$ , medio  $> 5-7,5$ , alto  $> 7,5-10$ .

1) Ti capita di avere difficoltà a comprendere spiegazioni di medici e di altro personale sanitario oppure informazioni scritte di carattere sanitario?  
 Sempre 0     Spesso 1     A volte 2     Raramente 3     Mai 4

2) Ti capita di avere bisogno che qualcuno ti aiuti nel colloquio con medici e personale sanitario o a leggere materiali informativi?  
 Sempre 0     Spesso 1     A volte 2     Raramente 3     Mai 4

3) Se dovessi compilare un modulo sanitario ti sentiresti sicuro?  
 Moltissimo 4     Molto 3     Abbastanza 2     Poco 1     Per niente 0

4) Trovi difficile capire le statistiche mediche?  
 Moltissimo 0     Molto 1     Abbastanza 2     Poco 3     Per niente 4

5) Immagina di dover prendere una decisione per la tua salute: ad esempio riguardo alla dieta o per evitare il rischio di infezione durante una epidemia se c'è da curare una malattia seria. Saresti interessato a prendere in esame numeri e statistiche?  
 Moltissimo 4     Molto 3     Abbastanza 2     Poco 1     Per niente 0

questionario HL/AT in maniera cartacea oppure tutti gli assistiti che hanno ricevuto e completato lo stesso via e-mail.

Dal 17 gennaio al 13 febbraio 2022 il questionario HL/AT è stato somministrato dallo sperimentatore principale (IFoC) su supporto cartaceo ai pazienti afferenti allo studio associato di medicina di gruppo, previa autorizzazione di tutti i singoli MMG titolari di assistenza; lo stesso questionario HL/AT, in versione internet module, è stato inviato per via telematica a tutti gli utenti dello studio per i quali era disponibile l'indirizzo e-mail (12023 assistiti).

È stata dapprima eseguita una analisi descrittiva per ognuna delle variabili considerate. Per le variabili continue sono forniti sia i valori della media e della deviazione standard, sia valori minimo e massimo, mediana e quartili; per le variabili categoriche la distribuzione delle frequenze.

Successivamente con un'analisi di tipo bivariato si è verificata l'associazione tra le diverse variabili predittive e quella tra le stesse e la variabile di outcome (aderenza). Sono stati eseguiti gli opportuni test statistici secondo le diverse situa-

FIGURA 3.

Scala Morisky per la valutazione dell'Aderenza Terapeutica (Morisky et al., 1986, mod.)<sup>6</sup>.

MMAS-4 Morisky Medication Adherence Scale			
1	Si è dimenticato di assumere i farmaci?	<input type="checkbox"/> SI = 0	<input type="checkbox"/> NO = 1
2	E' occasionalmente poco attento nell'assunzione dei farmaci?	<input type="checkbox"/> SI = 0	<input type="checkbox"/> NO = 1
3	Quando si sente meglio, a volte interrompe la terapia?	<input type="checkbox"/> SI = 0	<input type="checkbox"/> NO = 1
4	Quando si sente peggio, a volte interrompe la terapia?	<input type="checkbox"/> SI = 0	<input type="checkbox"/> NO = 1

0-2= non aderente      3-4= aderente

zioni (test CHI quadro per confronti tra proporzioni; test t di Student per il confronto tra medie). Il livello di significatività è stato mantenuto al livello di p-value < 0,05. Si è poi proceduto allo studio di modelli di analisi lineare multipla, con la AT come variabile dipendente (su 5 livelli da 0 a 4) e le altre variabili come indipendenti. I dati, anonimizzati, sono stati raccolti in un database Excel ed elaborati utilizzando il software Excel (Microsoft Worcester USA), la sua estensione XLStat e il calcolatore online openepi.com.

## Risultati

Per quanto riguarda la componente HL del questionario, sono stati raccolti 204 questionari cartacei e 732 pazienti hanno risposto al messaggio di posta elettronica compilandolo, per un totale di 936 utenti. (Tab. I).

Non sono emerse differenze statisticamente significative nel punteggio HL tra i due sessi.

La relazione tra età e HL mostra che il punteggio è 6.31, 6.62, 6.53 e 5.11 per le fasce di età rispettivamente 18-24 anni, 25-49 anni 50-74 anni e maggiore o uguale a 75 anni

TABELLA II.

Relazione classi d'età e Health Literacy SCORE.

età	numero	media	dev.st
18-24	16	6,3	1,36
25-49	234	6,6	1,61
50-74	567	6,5	1,74
≥75	94	4,9	2,25

TABELLA I.

Caratteristiche socio-demografiche assistiti studio medico associato rispondenti a questionario HL/AT (totali 936 assistiti).

Caratteristiche demografiche	media ± dev.st. o frequenza	percentuale
età (anni)	57,48 ± 14,80	
sexo		
maschio	362	39%
femmina	574	61%
nazionalità		
italiana	896	96%
altro	40	4%
titolo studio		
elementari	67	7%
medie	194	21%
superiori	459	49%
laurea	216	23%

con una relazione statisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) tra età (più giovane) e punteggio HL (migliore) (Tab. II, Fig. 4).

Esiste una correlazione lineare tra livelli di alfabetizzazione e livelli di HL con significatività statistica ( $p < 0,05$ ) tra titolo di studio (maggiore) e HL (maggiore).

La seconda parte del questionario HL/AT, riferita alla AT di Morisky è stato completato da 516 (il 55% dei 936 utenti) che hanno compilato il questionario HL) poiché rispondenti al criterio dell'assunzione di almeno 2 farmaci al giorno. Il livello medio di AT nella popolazione campione è adeguato (punteggio Morisky 3-4) in 390 (75,6%) degli intervistati assistiti. All'analisi bivariata tra sesso e AT, le femmine (287) avevano un punteggio medio di 2,98 mentre i maschi (229) avevano un punteggio medio di 3,20 con una differenza statisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) a favore dei maschi. L'età non ha mostrato differenze statisticamente significative con l'AT ( $p = 0,38$ ). L'alfabetizzazione (titolo di studio) ha mostrato una tendenza a favorire l'AT senza raggiungere la significatività ( $p = 0,061$ ).

TABELLA III.

Relazione tra punteggio HL e punteggio aderenza terapeutica.

	Aderenza bassa (0-2)	Aderenza alta (3-4)
HL bassa <5	55	90
HL adeguata >5	71	300

Se consideriamo anche la variabile binomiale HL basso/alto con un punteggio maggiore o inferiore a 5 e un rapporto di AT alta/bassa (punteggio 0-2 vs 3-4) l'analisi bivariata conferma una relazione significativa tra HL basso e bassa AT ( $p < 0,05$ ) (Tab. III).

L'analisi della regressione lineare multivariata tra il punteggio di AT con le variabili sesso, età, titolo di studio e punteggio HL, ha mostrato persistenza di significatività con il sesso maschile ( $p < 0,05$ ) e con il punteggio HL ( $p < 0,0001$ ).

## Conclusione

Rispetto al modello teorico che abbiamo impostato e tenendo conto delle caratteristiche sociodemografiche del campione rispetto a HL e AT, il modello osservato ha mostrato una relazione significativa solo tra sesso e HL rispetto all'AT. (Figg. 5, 6).

Nella progettazione dello studio è stato perseguito l'obiettivo di raggiungere un campione di assistiti che fosse rappresentativo dell'intero gruppo. Non è stato possibile effettuare un campiona-

**FIGURA 4.**  
*Relazione tra età e punteggio di HL.*



mento statistico secondo le basi teoriche della statistica ma sono stati presi accorgimenti per mitigare questo limite. Per avere una maggior adesione (anche dagli utenti che vengono raramente dal MMG) la somministrazione massiva è stata online, ma gran parte della popolazione molto anziana senza dimestichezza con i dispositivi informatici è poco rappresentata, essendo esiguo il numero di coloro che sono stati supportati dal ricercatore nella compilazione del questionario in presenza (204 questionari cartacei su 936 totali).

L'AT, valutata col test Morisky, è stata richiesta ad ogni assistito che rispondeva di assumere cronicamente almeno due farmaci al giorno. Non è stata stratificata invece la risposta alla terapia rispetto al numero di farmaci (>2) assunti ed al numero di compresse assunte nella giornata. Probabilmente tale stratificazione potrebbe ulteriormente individuare una popolazione target da sottoporre ad attenzione particolare con programmi di *empowerment* dell'AT.

La versione in italiano del test di cinque semplici domande di Stagliano e Wallace e il test di Morisky, sembrano essere strumenti efficaci per valutare il livello di HL dei pazienti e identificare la loro aderenza ai farmaci. Il tempo di somministrazione breve (qualche minuto), il fatto che le domande siano semplici e non mettano a disagio, la facilità di somministrazione (anche in autonomia su smartphone), come pure la facilità del calcolo dei punteggi rende i test adatti alla pratica clinica. La partecipazione degli assistiti è stata ampia e gli stessi hanno dimostrato apprezzamento per l'interesse del proprio medico verso di loro.

L'utilizzo di semplici questionari somministrati ai propri assistiti consente al personale sanitario di conoscere il livello di HL e AT della propria popolazione. Questo è fondamentale per identificare la popolazione a rischio di non AT. Vigilare su queste categorie di utenti può essere uno degli obiettivi dell'IFoC.

L'IFoC potrà quindi personalizzare l'intervento più

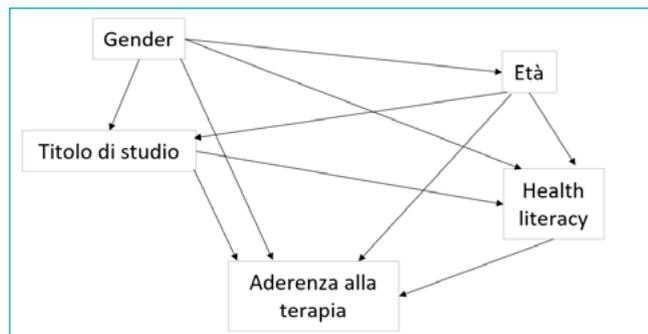
idoneo per questi gruppi di utenti o per questi singoli utenti, e creare momenti di educazione all'AT partendo dalla conoscenza della malattia, dei benefici e dei rischi dell'assunzione di farmaci e insegnando strategie ai pazienti per favorire una maggiore AT. Attraverso attività decisionali condivise, gli utenti e i loro MMG supportati da IFoC, possono collaborare efficacemente a piani di trattamento che portino a stili di vita sani, dopo aver effettuato una valutazione realistica delle loro conoscenze sulla salute (HL) e la comprensione del loro regime di trattamento (AT).

L'adozione di misure appropriate verso questi obiettivi può aiutare gli assistiti ad acquisire capacità di gestione della malattia più efficaci migliorando nel contempo il benessere generale della persona. Con questi interventi mirati l'IFoC diventa la preziosa risorsa che mancava nel nostro territorio.

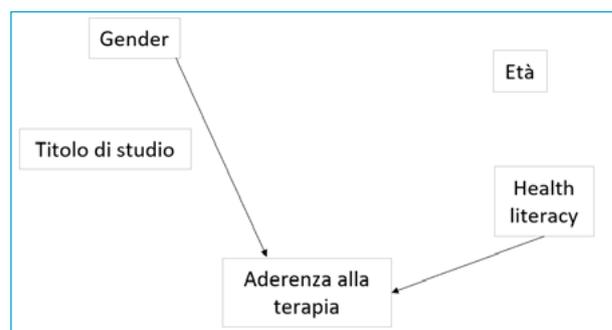
**Bibliografia**

- 1 HLS-EU Consortium. Comparative report on health literacy in eight EU Member States. The European health literacy survey HLS-EU - 2012. Available from: www.health-literacy.eu.
- 2 Van den Broucke SK, Fullam S, Doyle J, et al.; (HLS-EU) Consortium Health Literacy Project European. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. BMC Public Health 2012;12:80.
- 3 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005;353:487-97.
- 4 Dalal J, Kerkar P, Guha S, et al. Therapeutic adherence in hypertension: Current evidence and expert opinion from India. Indian Heart J 2021;73:667-673. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2021.09.003>
- 5 Stagliano V, Wallace LS. Brief Health Literacy Screening Items Predict Newest Vital Sign Scores. J Am Board Fam Med 2013;26:558-565.
- 6 Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care 1986;24:67-74.

**FIGURA 5.**  
*Modello statistico teorico.*



**FIGURA 6.**  
*Modello statistico osservato.*



# I farmaci doppi broncodilatatori sono tutti uguali?

## Risultati di una revisione sistematica di rete sui farmaci broncodilatatori

Francesco Paolo Lombardo

Area Respiratoria - Macroarea Cronicità SIMG

### Riassunto

La metanalisi è l'analisi statistica dei dati aggregati prodotti da più studi comparativi; ha l'obiettivo di generare un risultato unico e conclusivo per rispondere a uno specifico quesito clinico. Una forma di metanalisi è rappresentata dalla metanalisi "a rete" o *network meta-analysis*, espressamente finalizzata a eseguire confronti di trattamenti multipli, anche in mancanza di studi di confronto diretto. Il requisito fondamentale è la presenza di un comparatore comune (farmaco oppure placebo).

Per quanto riguarda umeclidinio/vilanterolo (UME/V), i risultati dell'analisi di 49 studi rinforzano le evidenze dell'efficacia a lungo termine, derivanti da studi testa a testa come verso tiotropio/olodaterolo (TIO/OLO), mostrando miglioramenti significativi e più efficaci nel *trough* FEV1 rispetto ai broncodilatatori in monoterapie e alle combinazioni doppie LAMA/LABA.

Da queste evidenze emerge che: la doppia terapia broncodilatatrice è da utilizzare fin da subito, rispetto alla terapia con un solo LABA o LAMA, e che la superiorità dei LABA/LAMA in associazione rispetto al solo LABA o al solo LAMA è ormai confermata da numerosi trial e metanalisi, come confermato anche dal nuovo documento di indirizzo GOLD 2023.

Il presente articolo è tratto da "Ismaila AS, Haeussler K, Czira A, et al. Comparative efficacy of umeclidinium/vilanterol versus other bronchodilators for the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a network meta-analysis. *Adv Ther* 2022;39:4961-5010. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02234-x>" e ne riproduce parti di testo in lingua italiana.

La Nota 99 nelle sue considerazioni conclusive nell'analizzare la terapia inalatoria della BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), fa notare che le evidenze derivanti dagli studi e dalle metanalisi presenti in letteratura all'atto della pubblicazione, fra le diverse associazioni di farmaci, non consentono di trarre conclusioni definitive circa le differenze nel rallentamento della progressione della malattia, nella riduzione della mortalità totale e respiratoria.

Recentemente è stata pubblicata una metanalisi, su *Advances in Therapy* basata su 49 studi pubblicati che può, in parte, rispondere a quanto affermato nell'ultima parte della Nota 99.

Infatti, la revisione sistematica praticata nello studio mette a confronto l'associazione umeclidinio/vilanterolo (UME/V) vs gli altri broncodilatatori a lunga durata d'azione sia in monoterapia (LABA o LAMA) che in associazione (LABA/LAMA) escludendo le associazioni contenenti ICS (corticosteroidi inalatori) (ICS/LABA e le triplici ICS/LABA/LAMA).

Gli autori dello studio hanno effettuato una revisione sistematica secondo *Cochrane*, associata alla metanalisi di rete (*network meta-analysis*) cioè l'analisi statistica dei dati aggregati prodotti da più studi comparativi condotti su uno stesso argomento, con l'obiettivo di generare un esito unico e conclu-

sivo per rispondere a uno specifico quesito clinico. Ciò consente di aumentare la dimensione campionaria e la potenza statistica, migliorando la stima dei risultati degli studi. La metanalisi di rete è una tecnica statistica che, rispetto alla metanalisi tradizionale, permette di confrontare tre o più trattamenti farmacologici con una medesima indicazione clinica, consentendo di riunire in un'unica analisi tutte le evidenze disponibili su tre o più farmaci, permettendo il confronto fra essi. Il requisito fondamentale è la presenza di un comparatore comune, sia esso un farmaco oppure un placebo. La ricerca bibliografica è stata condot-

### Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti o hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento con GSK anche se gli eventuali prodotti di un'azienda non sono citati nel testo.

**How to cite this article:** Lombardo FP. I farmaci doppi broncodilatatori sono tutti uguali? Risultati di una revisione sistematica di rete sui farmaci broncodilatatori. *Rivista SIMG* 2022;29(6):21-24.

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



OPEN ACCESS

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

ta utilizzando diversi database [Medline, Embase, Cochrane, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment (HTA) websites, National Institute for Health Research (NIHR)] ed è stata eseguita una seconda ricerca su alcuni registri di trial clinici, quali *Clinicaltrials.gov*, *US National Institutes of Health clinical trial register*, *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)*, *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)*, *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* e altri. La ricerca è stata limitata ai lavori in lingua inglese o tedesca e agli studi più recenti condotti fra ottobre 2015 e novembre 2020. Da un numero iniziale di abstract identificati con la ricerca di 8171 studi, si è arrivati a un totale di 49 trial inclusi nella metanalisi di rete, una volta rimossi gli studi duplicati, o che presentavano una popolazione non congrua dal punto di vista statistico, o in lingua non inglese o tedesca, o che non permettevano una comparazione fra i farmaci o che avevano outcome non di interesse.

## Disegno dello studio

RCT (studio controllato randomizzato) della durata di almeno 8 settimane.

I criteri PICOS (*Population, Intervention, Compare, Outcomes and Study*) per la selezione dei trial erano:

1. popolazione: pazienti adulti sintomatici di età  $\geq 40$  anni con diagnosi di BPCO;
2. interventi:
  - a. doppia terapia inalatoria:
    - UMEC/VI 62,5/25  $\mu\text{g}/\text{die}$ ;
    - aclidinio/formoterolo (ACL/FOR) 400/12  $\mu\text{g}$  o 400/6  $\mu\text{g}$ ;
    - glicopirronio (GLI)/FOR 18/9,6  $\mu\text{g}$ ;
    - GLI/indacaterolo (IND) 15,6/27,5  $\mu\text{g}$  o 50/110  $\mu\text{g}$ ;
    - tiotropio/olodaterolo (TIO/OLO) 2,5/5  $\mu\text{g}$  o 5/5  $\mu\text{g}$ ;
    - TIO 18  $\mu\text{g}$  + FOR 10  $\mu\text{g}$  o TIO 18  $\mu\text{g}$  + FOR 12  $\mu\text{g}$ ;
    - TIO 18  $\mu\text{g}$  + IND 150  $\mu\text{g}$ ;
    - ogni altra combinazione di LABA e LAMA;
  - b. monoterapia con LAMA;
    - UMEC 62,5  $\mu\text{g}$  o 125  $\mu\text{g}/\text{die}$ ;
    - ACL 400  $\mu\text{g}$  2 volte/die;

- TIO 5 mg  $\mu\text{g}$  o 18  $\mu\text{g}/\text{die}$ ;
  - GLI 15,6  $\mu\text{g}$ , 18  $\mu\text{g}$  o 50  $\mu\text{g}/\text{die}$ ;
- c. monoterapia con LABA:
    - salmeterolo (SAL) 50  $\mu\text{g}$  2 volte/die;
    - FOR 9,6  $\mu\text{g}$  o 10  $\mu\text{g}$  o 12  $\mu\text{g}$  2 volte/die;
    - IND 25,5  $\mu\text{g}$  o 75  $\mu\text{g}$  o 150  $\mu\text{g}$  o 300  $\mu\text{g}/\text{die}$ ;
    - OLO 5  $\mu\text{g}$  o 10  $\mu\text{g}/\text{die}$ ;
  3. comparatore: erano inclusi nella revisione ogni possibile confronto fra i farmaci riportati sopra (incluse le terapie combinate) o vs placebo, o dove un braccio dello studio riceveva una duplice terapia con LABA/LAMA;
  4. outcome:
    - *trough* FEV1 (massima quantità di aria che può essere espirata in un secondo all'esame spirometrico dopo 12 ore, in caso di somministrazione del farmaco inalatore 2 volte/die, o 24 ore, in caso di monosomministrazione giornaliera del farmaco broncodilatatore, quindi prima della nuova somministrazione del broncodilatatore, dopo un'inspirazione completa);
    - FEV1 post broncodilatatore;
    - punteggio del SGRQ (*Saint George Respiratory Questionnaire*), percentuale di pazienti con miglioramento di 4 unità nel SGRQ;
    - TDI (*Transitional Index Dyspnoea*) focal score, percentuale di pazienti con miglioramento di almeno 1 unità nel TDI score;
    - utilizzo di farmaci al bisogno [inclusi SABA (beta2-agonisti a breve durata d'azione) e ICS];
    - frequenza di riacutizzazioni di BPCO durante il periodo di osservazione comparabile, proporzione di pazienti con almeno una riacutizzazione alla fine dello studio;
    - tempo all'esordio della prima riacutizzazione moderata/severa.

## Perché è da ritenere utile uno studio con queste caratteristiche?

La risposta la danno gli stessi autori: c'è comune accordo che i broncodilatatori siano il cardine della terapia della BPCO e come riportato dal nuovo Report GOLD 2023 c'è un consenso sull'inizio di un trattamento iniziale di mantenimento con doppio broncodilatatore (LABA/LAMA), alline-

andosi così alle linee guida ATS (*American Thoracic Society*) e NICE (*National Institute of Health and Clinical Excellence*).

Altro motivo dell'utilità dello studio riportata dagli autori è che esistono pochi studi randomizzati e controllati di confronto testa a testa fra le varie terapie con doppia broncodilatazione e questi studi potrebbero essere stati influenzati dai diversi device. Infine, c'è bisogno di studi di confronto anche in relazione alla sicurezza d'uso e ai benefici prodotti dalle varie molecole.

La metanalisi comprende anche il primo studio che mette a confronto due LABA/LAMA in unico device: UMEC/VI vs TIO/OLO, di cui riporteremo in coda i risultati.

La tecnica statistica della metanalisi di rete ha permesso questo confronto fra UMEC/VI e altre tipologie di farmaci in mono o doppia broncodilatazione, di cui esporremo i risultati.

## Risultati

Per brevità riporteremo gli esiti del confronto a 24 settimane, essendo questo l'outcome primario della metanalisi.

### Funzione polmonare

*Trough* FEV1: i dati del *trough* FEV1 ricavabili e confrontabili a 24 settimane erano disponibili da 22 studi.

La revisione sistematica di rete era statisticamente significativa in favore di UMEC/VI a 24 settimane rispetto a tutti i farmaci messi a confronto sia per quanto riguarda le monoterapie, sia per quanto riguarda le terapie duali sia in combinazione fissa che aperta (Figg. 1, 2).

### Dispnea

Il TDI esprime mediante un questionario la variazione rispetto al basale della dispnea. Le domande del questionario esplorano 3 sottodomini: compromissione funzionale, livello delle attività e livello dello sforzo fisico. A 24 settimane il punteggio del TDI era statisticamente migliore per UMEC/VI se comparato con: GLI/FOR 18/9,6  $\mu\text{g}$  e TIO/FOR 18/12  $\mu\text{g}$  fra le terapie duali, UMEC 62,5  $\mu\text{g}$ , UMEC 125  $\mu\text{g}$ , GLI 18  $\mu\text{g}$ , TIO 18  $\mu\text{g}$ , VI 25  $\mu\text{g}$ , FOR 9,6  $\mu\text{g}$ , SAL 50  $\mu\text{g}$  in pratica verso tutte le monoterapie confrontate. Tutte le terapie mostravano miglioramenti

FIGURA 1.

Variatione media a favore di UMEC/VI nei confronti di altre terapie duali, considerando l'intervallo di confidenza al 95%, rispetto al basale.

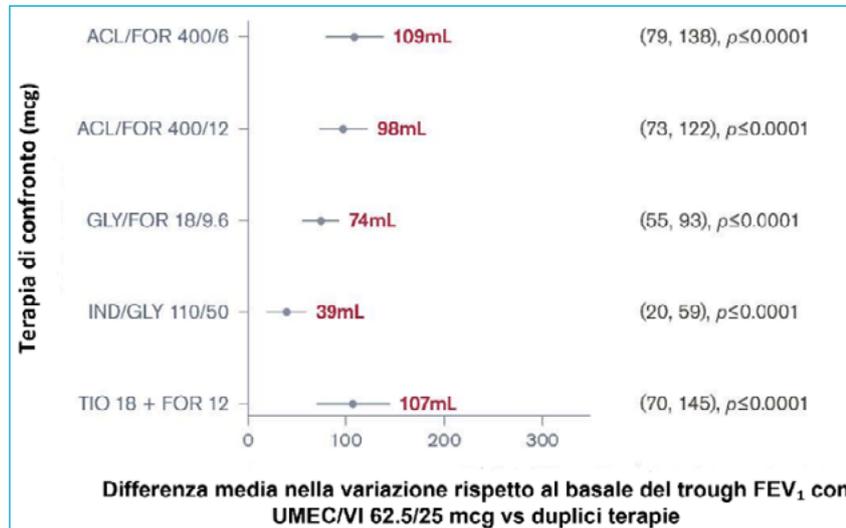
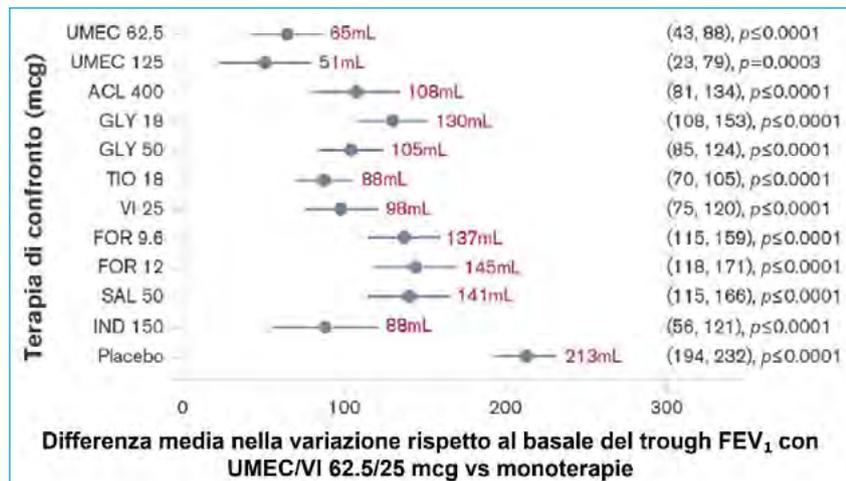


FIGURA 2.

Variatione media a favore di UMEC/VI nei confronti di altre terapie duali, considerando l'intervallo di confidenza al 95%, rispetto al basale.



maggiori rispetto al placebo.

### Qualità della vita

La qualità della vita correlata alla salute è stata misurata con il questionario *Saint George*.

Nel confronto a 24 settimane di UMEC/VI rispetto agli altri LABA/LAMA non si è rilevata alcuna differenza statisticamente significativa. Per quanto riguarda il confronto con altri broncodilatatori in monoterapia un miglioramento statisticamente signifi-

cativo a 24 settimane a favore di UMEC/VI rispetto a UMEC 125 µg, GLI 18 e 50 µg e SAL 50 µg, ma non verso altre monoterapie. Tutte le terapie mostravano significativi miglioramenti nel confronto col placebo.

### Uso di farmaci al bisogno

A 24 settimane relativamente all'uso di farmaci al bisogno, pur essendo i risultati a favore di UMEC/VI, rispetto alle principali doppie terapie inalatorie, questi raggiungevano la significatività statistica a favore

di UMEC/VI solo vs ACL/FOR 400/12 µg. I risultati inoltre erano statisticamente significativi per UMEC/VI rispetto a tutte le monoterapie a eccezione di VI 25 µg.

### Dati su sicurezza d'uso dei farmaci

I dati sulla sicurezza non sono stati analizzati nella metanalisi di rete, ma possono essere così riassunti: la percentuale di pazienti con eventi avversi variava da 21 a 94%, eventi avversi gravi da 0,6 a 24%, polmonite da 0 a 16% dei pazienti. Lo 0,2-33% dei pazienti si è ritirato dagli studi e nello 0,5-10,6% ciò era dovuto a eventi avversi. La mortalità riportata nei vari studi varia da 0 a 3,1 dei pazienti.

Come accennato precedentemente la metanalisi riporta i dati di quello che viene definito il primo confronto testa a testa fra LABA/LAMA in unico device in monoterapia giornaliera in pazienti con BPCO. Lo studio mette a confronto UMEC/VI vs TIO/OLO.

Lo studio randomizzato prevedeva un confronto a due periodi di cross over fra UMEC/VI e TIO/OLO. Erano pazienti adulti di età  $\geq 40$  anni, affetti da BPCO con FEV1 post broncodilatatore  $> 50\%$  e  $< 70\%$  e punteggio della dispnea secondo il questionario mMRC  $> 2$ , fumatori o ex fumatori, comunque, con un'anamnesi  $> 10$  pack-years.

In totale, sono stati arruolati nello studio 443 pazienti, 421 hanno partecipato alla visita di screening, e 236 sono stati randomizzati al trattamento e inclusi nella popolazione ITT (comprendeva tutti i pazienti randomizzati al trattamento e che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio). Di questi, 227 (96%) sono stati inclusi nella popolazione *per-protocol* (PP).

I pazienti sono stati quindi avviati ad un trattamento con UMEC/VI ellipta o TIO/OLO respimat per 8 settimane e dopo 3 settimane di *wash-out* veniva invertita la terapia. L'endpoint primario di efficacia dello studio è stato la variazione rispetto al basale del *trough* FEV1 alla settimana 8 nella popolazione PP.

Analizzando quello che era l'endpoint primario UMEC/VI ha mostrato un miglioramento del *through* FEV1 statisticamente significativo rispetto a TIO/OLO (180 ml vs 128 ml alla settimana 8, sia nella popolazione ITT che nella popolazione PP).

Per quanto riguarda gli eventi avversi (principalmente infezioni batteriche e virali delle vie aeree superiori, tosse e diarrea,) il profilo di sicurezza è sovrapponibile. I questionari di gradimento del device mostravano un gradimento maggiore per UMEC/VI rispetto a TIO/OLO.

### Commenti alla metanalisi e al confronto LABA/LAMA testa a testa

La prima considerazione da fare nel confronto fra le terapie duali inalatorie nello stesso device per il trattamento dei pazienti BPCO sintomatici, e le monoterapie con solo LABA o LAMA, è che i dati confermano i risultati di altre metanalisi, cioè che il trattamento con LABA/LAMA, offre innanzitutto sicuramente vantaggi in termini di funzione respiratoria, misurata con esame spirometrico, come *through* FEV1.

Ma i vantaggi della doppia terapia con LABA/LAMA rispetto alle monoterapie inalatorie, si hanno anche su altri outcome, quali riduzione delle riacutizzazioni, eventi importanti nel declino funzionale della BPCO, della qualità di vita dei pazienti e della dispnea.

Ormai è accettato che questi risultati siano dovuti ad una maggiore desufflazione del torace, con miglioramento della meccanica respiratoria che si ha con la terapia duplice rispetto alla monoterapia, grazie all'effetto positivo di somministrazione degli effetti dei beta2-agonisti con gli antimuscarinici, nell'ottenere una maggiore broncodilatazione.

L'accumulo di un volume d'aria inerte, che non partecipa agli scambi respiratori, ha un effetto negativo sulla meccanica toracica, causa in ultima analisi della dispnea dei pazienti BPCO, ma anche di possibili ricadute negative sull'apparato cardiovascolare.

Inoltre, ad oggi, il parametro sicuramente obiettivo misurabile e ripetibile, è proprio il FEV1, pur con tutti i limiti nel tipizzare quale paziente BPCO stiamo trattando, ad essere spesso valorizzato come outcome primario in vari RCT.

Parliamo adesso dei confronti fra UMEC/VI e gli altri LABA/LAMA (ACL/FOR, GLI/FOR, IND/GLI, tiotropio/olodaterolo, TIO/FOR, TIO/IND) riportati dalla metanalisi di rete. Dal punto di vista della funzione polmonare, misurata con

trough FEV1, UMEC/VI ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi nel confronto con tutte le altre terapie duali; questo è un dato obiettivo di cui si deve tenere conto e che indica che all'interno delle varie classi di farmaci inalatori per la BPCO, vi sono delle differenze negli effetti positivi sulla funzione polmonare, probabilmente legate, oltre che alla semplicità d'uso del device, alla maggiore o minore affinità per i recettori, soprattutto per i LAMA, antimuscarinici per i recettori M3 e M2. Per quanto invece riguarda tutti gli altri outcome (riacutizzazioni, dispnea, qualità di vita, uso di farmaco al bisogno), non vi sono state differenze statisticamente significative nell'uso delle varie terapie duali, ossia nel caso dei miglioramenti nel confronto UMEC/VI, non hanno raggiunto la significatività statistica, anche per quanto riguarda la presenza di eventi avversi.

Infine, i commenti per il primo confronto testa a testa fra UMEC/VI e TIO/OLO: i risultati sono in linea con quanto emerso dall'analisi statistica riportata per UMEC/VI vs le altre terapie duali cioè, un miglioramento statisticamente significativo, quindi con superiorità di UMEC/VI per l'endpoint primario rispetto a TIO/OLO (180 ml per UMEC/VI vs 128 ml per TIO/OLO all'ottava settimana). In pazienti con dispnea, per iperinsufflazione un guadagno di 52 ml di FEV1, può significare, miglioramento della dispnea e maggiore autonomia nello svolgimento dell'attività fisica, migliorando la capacità inspiratoria. Non vi erano invece differenze statisticamente significative per gli altri endpoint e sicurezza d'impiego, intesa come rischio di eventi avversi anche gravi. Un dato interessante nel confronto fra UMEC/VI e TIO/OLO è che il ricorso di farmaci al bisogno (misurato sulla base del diario compilato dai pazienti) era anche qui in modo statisticamente significativo a favore di UMEC/VI nel confronto di TIO/OLO. Questo starebbe a significare una migliore stabilità clinica, visto che, ovviamente, il paziente ricorre al farmaco al bisogno quando ne sente la necessità, per un peggioramento della dispnea o comunque della faticabilità.

### Considerazioni finali

La metanalisi di rete, al di là dei risultati del confronto a favore dell'UMEC/VI nei con-

fronti delle monoterapie e delle terapie duali per quanto riguarda la funzione polmonare, indica certamente due cose: innanzitutto, conferma quanto osservato con altre metanalisi, e cioè, che nei pazienti BPCO sintomatici, la doppia terapia broncodilatatrice, è da utilizzare già all'inizio, rispetto alla terapia con un solo LABA o LAMA, e che la superiorità dei LABA/LAMA in associazione rispetto al solo LABA o al solo LAMA è ormai confermata da numerosi trial e metanalisi, come confermato anche dal nuovo documento di indirizzo GOLD 2023.

L'altro aspetto da considerare attentamente è che i dati della metanalisi e del confronto UMEC/VI con altre terapie duali, indicano che all'interno delle classi di farmaci vi è un gradiente di efficacia, sicuramente sulla funzione polmonare, per cui è auspicabile, come del resto conclude la Nota 99, un sempre maggiore numero di studi testa a testa fra le varie molecole, che confermi, quanto indicato dalla metanalisi che abbiamo presentato, e che escluda che le differenze possano essere dovute all'utilizzo dei vari device, invece maggiormente dovute, alle caratteristiche dei vari LABA o LAMA in esame e alle affinità recettoriali, come suggerito precedentemente.

### Bibliografia di riferimento

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 6.3). 2022. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10#section-10-10-2>. Accessed March 2022.
- Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA, et al. Comparative Efficacy of Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol and Tiotropium/Olodaterol Therapy in Symptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Study. *Adv Ther* 2017;34:2518-2533.
- Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, et al. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284:1290-1296.
- Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health* 2011;14:429-437.
- Kiefer C, Sturtz S and Bender R. Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112: 803-808.
- Report GOLD 2023. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available from [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) Accessed November 2022.

# HS-Newsletter



Health Search

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

(Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie)

N.6 Vol.29 Novembre - Dicembre 2022

## INDICE DEGLI ARGOMENTI

<i>Steatosi epatica non alcolica e rischio di fibrosi nel setting delle cure primarie in Italia</i> .....	2
<i>Quanti e quali sono i pazienti con scompenso cardiaco eleggibili al trattamento con inibitori SGLT2?</i> <i>La risposta mediante la combinazione tra database Amministrativi e della Medicina Generale</i> .....	4
Collaborazioni e Progetti Nazionali/Internazionali .....	6-8
Health Search Dashboard .....	9

## RICERCA INTERNAZIONALE

### Steatosi epatica non alcolica e rischio di fibrosi nel setting delle cure primarie in Italia.

La steatosi epatica non alcolica (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD*) è una condizione caratterizzata da un eccessivo accumulo di trigliceridi a livello del fegato.

A cura di *Luca Miele, Ignazio Grattagliano, Francesco Lapi, Marianxhela Dajko, Antonio De Magistris, Antonio Liguori, Nicoletta De Mattheis, Alessandro Rossi, Antonio Gasbarrini, Claudio Cricelli, Antonio Grieco.*

[continua a pag. 2](#)



## RICERCA INTERNAZIONALE

### Quanti e quali sono i pazienti con scompenso cardiaco eleggibili al trattamento con inibitori SGLT2? La risposta mediante la combinazione tra database Amministrativi e della Medicina Generale.

Lo scompenso cardiaco rappresenta sempre più un grave problema di salute. Colpisce, difatti, circa l'1-2% della popolazione adulta, con un aumento della prevalenza all'aumentare dell'età.

A cura di *Carlo Piccinni, Letizia Dondi, Silvia Calabria, Giulia Ronconi, Antonella Pedrini, Francesco Lapi, Ettore Marconi, Damiano Parretti, Gerardo Medea, Claudio Cricelli, Nello Martini, Aldo Pietro Maggioni.*

[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](mailto:info@healthsearch.it) Web: [www.healthsearch.it](http://www.healthsearch.it)

#### IQVIA (Contact Center) Assistenza Tecnica

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

## RICERCA INTERNAZIONALE

# Steatosi epatica non alcolica e rischio di fibrosi nel setting delle cure primarie in Italia.

A cura di **Luca Miele**<sup>1,2</sup>, **Ignazio Grattagliano**<sup>3</sup>, **Francesco Lapi**<sup>4</sup>, **Marianxhela Dajko**<sup>1</sup>, **Antonio De Magistris**<sup>2</sup>, **Antonio Liguori**<sup>1</sup>, **Nicoletta De Matthaeis**<sup>1</sup>, **Alessandro Rossi**<sup>3</sup>, **Antonio Gasbarrini**<sup>1,2</sup>, **Claudio Cricelli**<sup>3,4</sup>, **Antonio Grieco**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> DiSMec – Dipartimento delle Scienze Mediche e Chirurgiche, Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, Roma, Italia

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università Cattolica Del Sacro Cuore, Roma, Italia

<sup>3</sup> Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze, Italia

<sup>4</sup> Health Search, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze, Italia

Tratto da: Liver International

Sito web: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.15443>

## Il contesto

La steatosi epatica non alcolica (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) è una condizione caratterizzata da un eccessivo accumulo di trigliceridi a livello del fegato. Dal punto di vista epidemiologico, mostra una prevalenza superiore al 20% ed è pertanto, considerata la principale causa di danno epatico. **L'impatto della condizione è legato alla sua potenziale progressione verso steatoepatite non alcolica (NASH) e fibrosi.** Quest'ultima è il fattore determinante nella storia naturale della NAFLD ed è significativamente associata a mortalità e morbilità per malattie cardiovascolari, cancro extraepatico ed eventi epatologici maggiori (cirrosi e relative complicanze nonché carcinoma epatocellulare). **Appare evidente, come l'identificazione precoce dei pazienti con fibrosi significativa e nonché una corretta gestione dei fattori precipitanti, potrebbe ridurre la crescente richiesta di trapianto**

di fegato per cirrosi secondaria a NASH. Difatti, sebbene l'impatto della condizione e delle sue complicanze sul sistema sanitario nonché sulla qualità di vita dei pazienti sia non trascurabile, non sono ad oggi disponibili trattamenti efficaci per la gestione della NASH.

Al fine di identificare tale condizione quanto più precocemente possibile, possono essere utilizzati alcuni test non invasivi come alternativa alla biopsia. **In particolare, sulla quasi totalità delle Linee Guida, i due test raccomandati per la diagnosi di NAFLD (nei soggetti che richiedono una consulenza epatologica) sono il NFS (NAFLD Fibrosis Score) e l'indice FIB-4.** Entrambi possono essere un valido strumento di supporto per i MMG nell'identificare quei pazienti che necessiterebbero di una consulenza specialistica.

**Al netto di quanto riportato sopra, è noto come in molti Paesi Europei, non siano stati implementati piani o modelli di gestione e presa in carico**

per i pazienti affetti da tale malattia, al netto, anche, di un ben noto gap diagnostico/registrazione a livello delle cure primarie.

## Lo studio

Il seguente studio è stato condotto sul database Health Search (HS), messo a disposizione da SIMG, in collaborazione con la Fondazione Policlinico Gemelli e Università Cattolica Del Sacro Cuore. Lo studio si poneva due diversi obiettivi. Il primo era focalizzato a stimare la prevalenza di NAFLD nonché la probabilità di fibrosi utilizzando test non invasivi nel setting della Medicina Generale Italiana, mentre il secondo consisteva nella valutazione delle comorbidità e dei fattori associati a NAFLD.

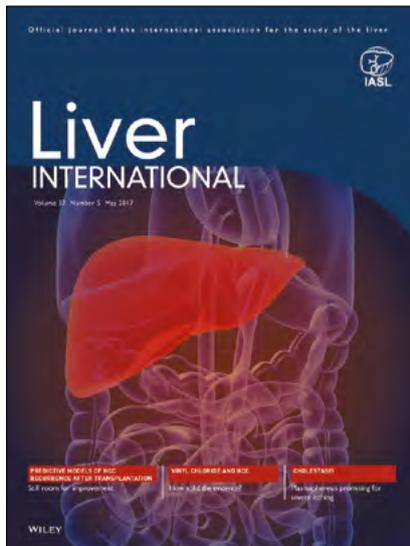
A partire da una coorte di 918.954 pazienti attivi al dicembre 2017, è emersa una prevalenza di NAFLD pari a circa il 9%. Questa risultava più frequente nei maschi e nelle fasce d'età più avanzate. Il 20% dei casi prevalenti è stato identificato mediante codice

diagnostico ICD9CM, mentre il restante 80% mediante un valore registrato di Hepatic Steatosis Index (HSI) >36. **Tale prevalenza confermava un gap registrativo/diagnostico a livello del setting della Medicina Generale Italiana.** Questo fenomeno sembra essere correlato non solo alla scarsa consapevolezza in merito alla NAFLD, ma anche e soprattutto ad elementi indiretti, quali la mancanza di un codice ICD9CM specifico per la condizione e la mancata o parziale registrazione nel database di parametri laboratoristici o diagnostici.

**Per quanto riguarda il trend di prevalenza, l'impatto della NAFLD ha mostrato un andamento crescente a partire dal 2008-2017, mentre l'incidenza è aumentata anch'essa fino al 2015, per poi diminuire.** Tale riduzione di nuovi casi, può essere spiegata dalla stabilità della popolazione inclusa nel database nonché dalla difficoltà nota per un database di Medicina Generale di identificare i casi di NASH. Tali casi, con molta probabilità, sarebbero stati inclusi anche nella coorte con diagnosi di NAFLD.

Al fine di caratterizzare i pazienti con NAFLD, sono stati considerati tutti i casi identificati tra il 2008 ed il 2017. Degli oltre 150.000 casi, **la maggior parte aveva un'età compresa tra i 38 ed i 67 anni. L'obesità risultava presente nel 28% dei casi, mentre il 29% presentava almeno 2 o più comorbidità tra quelle considerate. In merito a quest'ultime, più del 24% dei casi presentava diabete, mentre l'11% ed il 4,4% era affetto rispettivamente da patologie cerebro-cardiovascolari e/o da scompenso cardiaco. Infine, il 10% dei soggetti affetti da NAFLD presentava una diagnosi di malattia renale moderata o grave, mentre più del 13% era affetto da cirrosi epatica in base ai test non-invasivi.** Relativamente ai parametri di funzionalità epatica, il rapporto AST/ALT era superiore a 1,0 in oltre il 27% dei casi con NAFLD.

**Per quanto concerne l'identificazione dei fattori correlati con una diagnosi di NAFLD, l'obesità e la presenza di malattie metaboliche risultavano le variabili maggiormente associate con tale condizione. A queste facevano seguito le patologie cardio e cerebrovascolari, e le complicazioni epatiche, in particolare la cirrosi.** Questi risultati sono coerenti con numerose evidenze di letteratura, le quali indicano come il diabete sia caratterizzato da una prevalenza significativamente più alta nei pazienti con NAFLD rispetto alla popolazione generale. Inoltre, i nostri risultati sembrano confermare le recenti



osservazioni dell'UK biobank, le quali hanno evidenziato un aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti con steatosi.

**I ricercatori hanno inoltre evidenziato un aumento di rischio di NAFLD all'aumentare della severità della malattia renale. Difatti, i pazienti con GFR <15 presentavano un marcato aumento del rischio rispetto ai soggetti con funzionalità renale preservata.** Tale associazione è stata recentemente messa in evidenza in due diversi studi, i quali dimostravano una stretta correlazione tra riduzione dei valori di GFR e aumento dei valori di FIB-4 e NFS.

Le medesime associazioni sono state riscontrate limitando l'analisi ai soli casi giovani, nonché incrociando casi e controlli per regione.

**L'elevata prevalenza di patologie epatiche e/o cirrosi nei casi con NAFLD, come sottolineato dagli autori, implica la necessità di stabilire interventi utili a identificare quanto più precocemente possibile i pazienti a rischio di fibrosi. Proprio l'utilizzo dei test non-invasivi potrebbe aiutare i MMG a identificare i soggetti con NAFLD e con fibrosi significativa, al fine di garantirne una quanto più precoce valutazione specialistica.**

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

Il seguente studio rappresenta probabilmente il primo caso di valutazione dell'impatto epidemiologico della NAFLD nel setting della Medicina Generale Italiana.

La ricerca mette in luce, grazie ai preziosi dati del database HS, un gap registrativo e/o diagnostico relativo alla NAFLD, ponendo l'attenzione sul potenziale beneficio nell'uso di test non invasivi (FIB-4 e NFS) nell'identificazione precoce dei casi. Solo mediante fonti di dati di buona qualità, con una grande diversità di informazioni (cliniche e non), è possibile analizzare e esplorare tali tematiche nel setting della Medicina Generale Italiana. Pertanto, i risultati dello studio sono di estremo interesse non solo per il mondo della ricerca, ma anche per i MMG. Difatti, oltre a campagne di formazione specifiche sull'argomento, l'implementazione sui software di supporto decisionale di alert relativi ai test non-invasivi, settati sui fattori predittivi analizzati nel suddetto studio, potrebbe garantire un'identificazione precoce dei pazienti a rischio di complicanze epatiche che extra-epatiche.

## RICERCA INTERNAZIONALE

# Quanti e quali sono i pazienti con scompenso cardiaco eleggibili al trattamento con inibitori SGLT2?

## La risposta mediante la combinazione tra database Amministrativi e della Medicina Generale.

A cura di **Carlo Piccinni**<sup>1</sup>, **Letizia Dondi**<sup>1</sup>, **Silvia Calabria**<sup>1</sup>, **Giulia Ronconi**<sup>1</sup>, **Antonella Pedrini**<sup>1</sup>, **Francesco Lapi**<sup>2</sup>, **Ettore Marconi**<sup>2</sup>, **Damiano Parretti**<sup>2</sup>, **Gerardo Medea**<sup>2</sup>, **Claudio Cricelli**<sup>2</sup>, **Nello Martini**<sup>1</sup>, **Aldo Pietro Maggioni**<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Fondazione ReS (Ricerca e Salute - Health and Research Foundation), Roma, Italia

<sup>2</sup> Health Search, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze, Italia

<sup>3</sup> Fondazione ReS (Ricerca e Salute - Health and Research Foundation), Roma, Italia; ANMCO Research Center Heart Care Foundation, Firenze, Italia.

Tratto da: International Journal of Cardiology

Sito web: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(22\)01403-6/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(22)01403-6/fulltext)

### Il contesto

Lo scompenso cardiaco rappresenta sempre più un grave problema di salute. Colpisce, difatti, circa l'1-2% della popolazione adulta, con un aumento della prevalenza all'aumentare dell'età. Lo scompenso cardiaco riconosce tra le principali cause l'ipertensione arteriosa di lunga durata e la cardiopatia ischemica, sebbene, le patologie non cardiovascolari (CV) (ad es. metaboliche e renali) siano frequenti e possano contribuire in maniera importante alla genesi/aggravamento della condizione. **Le evidenze di letteratura suggeriscono che circa il 50% dei pazienti con scompenso cardiaco abbiano una ridotta frazione di eiezione, definita**

**in base ad una frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 40\%$ . Oltre ai più noti trattamenti farmacologici, gli inibitori del trasportatore sodio-glucosio tipo 2 (SGLT-2), già indicati per la cura del diabete mellito di tipo II, sono stati recentemente autorizzati per il trattamento dello scompenso cardiaco in pazienti con ridotta frazione di eiezione anche in assenza di diabete.**

È stato difatti dimostrato come gli SGLT-2 siano in grado di ridurre il rischio di ricovero per scompenso cardiaco in pazienti ad altissimo rischio di eventi CV. I "dati del mondo reale" sono necessari per quantificare e caratterizzare i pazienti con scompenso cardiaco potenzialmente eleggibili al trattamento con tali

terapie. Tuttavia, l'assenza della registrazione dei valori di frazione di eiezione, comporta una forte limitazione all'utilizzo di tali fonti di dati. Per ovviare a tali limitazioni, gli autori del seguente lavoro hanno effettuato uno studio osservazionale retrospettivo imputando specifiche variabili cliniche sul database amministrativo della Fondazione ReS (Ricerca e Salute) a partire dal database Health Search (HSD). Questo al fine di identificare e caratterizzare i pazienti con scompenso cardiaco e, di questi, quantificare e valutare quelli potenzialmente eleggibili al trattamento con SGLT-2. Infine, sono stati calcolati anche i costi sanitari diretti per il Servizio Sanitario Nazionale.

## Lo studio

Il seguente studio è stato condotto sul database HSD, messo a disposizione da SIMG, e sul database amministrativo della Fondazione ReS. Analizzando la prevalenza di scompenso cardiaco nei due database, tra il 2013 ed il 2018, emergeva un impatto della malattia sovrapponibile tra le due fonti di dati. Analogamente, anche le distribuzioni per la maggior parte delle variabili studiate, risultava sovrapponibile.

Relativamente alla durata della malattia, questa era presente da almeno 4 anni rispettivamente per l'85,0% e l'82,5% dei pazienti con scompenso cardiaco in HSD e ReS. Infine, per quanto concerne i tassi di pazienti affetti da diabete questi si attestavano rispettivamente a circa il 34% e al 37% in HSD e ReS.

Analizzando il dato di HSD al fine di identificare la popolazione eleggibile al trattamento con SGLT2-I, oltre il 26% della popolazione con scompenso cardiaco presentava una frazione di eiezione  $\leq 40\%$ . Di questi, circa il 61% erano caratterizzati da un valore di GFR  $\geq 30$  ml/min e, pertanto potenzialmente eleggibili al trattamento con SGLT2-I. Mediante un apposito modello di imputazione, più del 38% dell'intera popolazione con scompenso cardiaco ricavata del database ReS è stata definita con ridotta frazione di eiezione. Tra questi, ben oltre il 58% aveva anche GFR  $\geq 30$  ml/min.

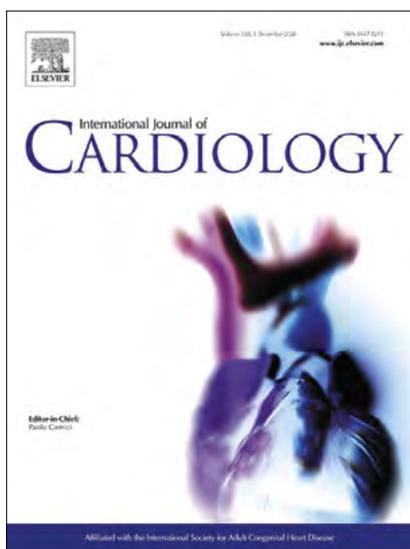
In entrambe le coorti di pazienti potenzialmente eleggibili a SGLT2-I, la prevalenza era maggiore negli uomini e all'aumentare dell'età (picco tra i 75-84 anni).

I ricercatori hanno messo in luce come i pazienti eleggibili a SGLT2-I fossero per lo più trattati con beta-bloccanti per quanto riguarda il dato di HSD, e con farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina analizzando il database ReS.

Infine, utilizzando il database ReS, il costo medio annuo per paziente con scompenso cardiaco risultava di oltre € 5700. Su tale cifra, i ricoveri impattavano per oltre il 60% mentre i farmaci su circa il 30%.

Diversamente, il costo medio annuo a carico del SSN per un paziente con scompenso cardiaco eleggibile al trattamento con SGLT2-I, risultava di oltre € 7000: i ricoveri rappresentavano quasi il 68% della spesa complessiva e i farmaci il 25%.

I risultati dello studio appaiono di estremo interesse non solo per il mondo della ricerca, ma anche per i MMG, gli specialisti e tutti i decisori sanitari. Inoltre, applicando il medesimo approccio ad altri contesti clinico-sanitari, si potrebbero superare le limitazioni intrinseche delle due fonti dati.



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

Il seguente studio rappresenta probabilmente uno dei primi tentativi, se non l'unico, di stimare a livello italiano la popolazione con scompenso cardiaco potenzialmente eleggibile al trattamento con SGLT2-I, in assenza di una integrazione o linkage tra due diverse fonti di dati.

Lo studio ci mostra come circa 1 paziente su 5 con scompenso cardiaco fosse eleggibile a SGLT2-I. Inoltre, l'analisi sui costi diretti potrebbe favorire una corretta allocazione delle risorse sanitarie ed economiche, insieme ad una rivalutazione multidisciplinare del paziente.

## Collaborazioni e Progetti Nazionali



### CEIS Tor Vergata

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

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



### IQVIA Italia

[www.iqvia.com/it-it/locations/italy](http://www.iqvia.com/it-it/locations/italy)

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



Istat

### ISTAT

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

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



### Istituto Superiore di Sanità

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

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



Ministero della Salute

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

[www.ot11ot2.it/dfp-organismo-intermedio/progetti/analisi-dei-fattori-di-produzione-resilienza-e-sviluppo-del-ssn](http://www.ot11ot2.it/dfp-organismo-intermedio/progetti/analisi-dei-fattori-di-produzione-resilienza-e-sviluppo-del-ssn)

Il progetto nasce dalla necessità di potenziare e consolidare la modernizzazione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), prevista da 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-2021](http://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2021)

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-2020](http://www.aifa.gov.it/-/l-uso-degli-antibiotici-in-italia-rapporto-nazionale-anno-2020)

Il Rapporto "L'uso degli antibiotici in Italia - 2020", dedicato agli antibiotici a uso umano, consente di monitorare l'andamento dei consumi e della spesa in Italia e al contempo di identificare le aree di potenziale inappropriata d'uso.

Le analisi presentate riguardano l'uso degli antibiotici in regime di assistenza convenzionata, con focus sui consumi nella popolazione pediatrica, sulla prescrizione degli antibiotici negli anziani, sulle prescrizioni di fluorochinoloni in sottogruppi specifici di popolazione. In aggiunta, sono state incluse le analisi sull'uso degli antibiotici in ambito ospedaliero, quelle relative all'acquisto privato di antibiotici di fascia A, un'analisi sul consumo degli antibiotici ad uso non sistemico e la valutazione degli indicatori di appropriatezza prescrittiva nell'ambito della Medicina Generale; utilizzando i dati contenuti nell'Health Search/IQVIA HEALTH LPD messo a disposizione da SIMG. Sono inoltre riportati dati di confronto dei consumi italiani rispetto agli altri Paesi europei e un'analisi delle esperienze di implementazione di programmi per la corretta gestione degli antibiotici in ospedale.

## Osservatorio Nazionale sulla Salute delle Regioni Italiane

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



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

## Collaborazioni e Progetti Internazionali



### **EHDEN** (European Health Data & Evidence Network)

[www.ehden.eu](http://www.ehden.eu)

L'European Health Data & Evidence Network (EHDEN) è un consorzio IMI 2 composto da università, piccole e medie imprese (PMI), associazioni di pazienti, autorità di regolamentazione e aziende farmaceutiche, che opererà in Europa nell'ambito dell'Innovative Medicines Initiative. La missione di EHDEN è fornire un nuovo paradigma per l'analisi dei dati sanitari in Europa, costruendo una rete federata su larga scala di data partner in tutta Europa. Fondamentale per EHDEN è la standardizzazione dei dati sanitari verso un modello di dati comune (OMOP-CDM) e l'utilizzo di strumenti analitici.

*The European Health Data & Evidence Network has received funding from the Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking (JU) under grant agreement No 806968. The JU receives support from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme and EFPIA.*



### **European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance**

[www.encepp.eu](http://www.encepp.eu)

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



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

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

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



### **The PHARMO Insitute**

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

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



# Health Search Dashboard

Health Search Dashboard

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

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

**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

**Modelli HS di predizione**  
Score di patologia

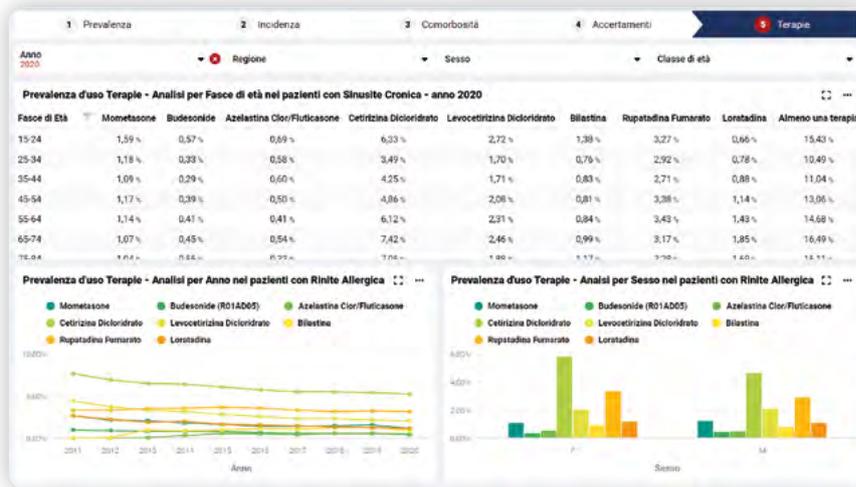
**Carte del territorio**

**Simulazione scenari di Salute Pubblica**

**Richieste di Farmaci**

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.

I dati e le analisi derivanti da Health Search, incluse le informazioni desumibili dal servizio "Health Search Dashboard", possono essere ESCLUSIVAMENTE impiegati per le seguenti finalità:

- Uso interno (formazione/aggiornamento professionale individuale e delle proprie medicine di gruppo).
- Presentazioni a congressi o attività didattica ECM.
- Pubblicazione su Riviste Scientifiche peer-reviewed (Nazionali o Internazionali) previa valutazione ed approvazione scritta da parte del comitato scientifico di SIMG.

Per ragioni di coerenza di tutte le attività di ricerca di SIMG si chiede di notificare gli elaborati finali al personale del centro di ricerca Health Search.