

# Società Italiana di MEDICINA GENERALE

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



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

**01** | **2023** | **VOL. 30**

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

**LINEE-GUIDA GOLD 2023,  
COSA CAMBIA?**

**PAG. 10**

**COMPROMESSA  
QUALITÀ DELLA VITA  
E DISAGIO PSICHICO  
PERDURANTI  
DOPO GUARIGIONE  
DA COVID-19**

**PAG. 24**

**INFLUENZA  
DEI BIFOSFONATI  
SUL T-SCORE  
IN UNA COORTE DI PAZIENTI  
AFFERENTI AD UNO STUDIO  
DI MEDICINA GENERALE**

**PAG. 34**



**Direttore Responsabile**

Claudio Cricelli

**Direttore Editoriale**

Ignazio Grattagliano

**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

**Sgreteria e**

**Coordinamento Commerciale**

Regia Congressi Srl  
Via Cesalpino, 5b  
50134 Firenze  
cristiano.poggiali@regiacongressi.it

**Redazione**

Riccardo Ranieri, Claudio Rogai

**Grafica e impaginazione**

Virtual Training Support Srl  
Via A. Cesalpino, 5b  
50134 Firenze  
info@vits.it  
www.vits.it

**Stampa**

Tipografia Moderna - Firenze

Finito di stampare presso  
Tipografia Moderna - Maggio 2023

Editoriale

<b>Editoriale</b> .....	<b>5</b>
Claudio Cricelli	

Commentaries

<b>Recenti considerazioni in tema di vaccinazione anti-COVID</b> .....	<b>6</b>
Irene Dell'Orco, Ignazio Grattagliano, Alessandro Rossi	
<b>Linee-guida GOLD 2023, cosa cambia?</b> .....	<b>10</b>
Franco Lombardo	

Original Articles

<b>Prevalenza della steatosi epatica non alcolica e valutazione del rischio cardiovascolare in pazienti con iperlipidemia combinata familiare di nuova diagnosi</b> .....	<b>18</b>
Riccardo Scoglio, Alessandra Belvedere, Umberto Alecci, Andrea Alvaro, Angelo Crescenti, Francesco Crescenti, Luciana Di Geronimo, Santi Inferrera, Sebastiano Marino, Giuseppe Mandraffino, Giovanni Squadrito	
<b>Compromessa qualità della vita e disagio psichico perduranti dopo guarigione da Covid-19</b> .....	<b>24</b>
Carlo Fabris, Pamela Marcuzzi, Lucia Casatta, Denise Sief, Alberto Fragali, Luigi Canciani	
<b>La cura delle cronicità tramite la medicina di iniziativa: studio su un PDTA per la BPCO attuato in un ASL piemontese</b> .....	<b>30</b>
Eleonora Tron	
<b>Influenza dei bifosfonati sul T-score in una coorte di pazienti afferenti ad uno studio di medicina generale</b> .....	<b>34</b>
Rosa Cinzia Sasso, Vincenzo Bini, Mauro Brattoli, Stanislao Caputo, Guido Caradonna	
<b>Lo screening delle arteriopatie periferiche nell'ambulatorio del medico di medicina generale</b> .....	<b>38</b>
Michela Boccato	

Health Search

<b>HS-Newsletter n.1 - Vol.30 - 2023</b> .....	<b>45</b>
--	-----------



# Istruzioni per gli Autori

## Caratteristiche generali

La rivista SIMG è pubblicata in 4 numeri per anno. Una forma cartacea sarà prodotta ed inviata gratuitamente per posta ordinaria a tutti i soci in regola con il pagamento della quota associativa. Sul sito web di SIMG saranno pubblicati tutti i numeri in formato digitale (pdf) accessibili a tutti. Ai soci in regola con il pagamento della quota associativa e a tutti coloro che si registreranno sul sito, saranno usufruibili percorsi formativi anche accreditati (ecm) interattivi a partire da casi clinici o da articoli contenenti revisione della letteratura recente (formato audiovideo, spiegazioni audio, interviste, animazioni, mappe tridimensionali, collegamenti a siti e canali esterni, fonti bibliografiche, webinar, webstreaming, formazione a distanza, videopillole), rendendo così possibile una comunicazione dinamica in real time con il lettore ed una amplificazione della comunicazione.

E' prevista inoltre la pubblicazione di numeri extra di tipo monotematico da stabilire in base a particolari esigenze temporali e di interesse per la collettività medica.

## Regolamentazione generale

Sono ammessi alla pubblicazione diversi formati di articoli (editoriale, lettera al direttore, articoli scientifici relativi a studi condotti su popolazione di assistiti, review, commento a articoli di grande valore scientifico e professionale (es. linee-guida, raccomandazioni societarie,...), casi clinici, forum di dibattito, focus on argomenti di grande interesse per la medicina generale.

Gli articoli o le proposte di articolo dovranno essere inviati all'indirizzo email [rivista@simg.it](mailto:rivista@simg.it).

Gli articoli giunti in redazione saranno valutati dal responsabile scientifico e da eventuali revisori nominati dal direttore scientifico nell'ambito di un gruppo di esperti interni alla SIMG e/o esterni con particolari competenze specifiche. Il report dei revisori dovrà giungere entro 15 giorni al responsabile scientifico, il quale si riserva di effettuare una valutazione generale ed invia comunicazione di revisione/accettazione dell'articolo all'autore. L'autore avrà a disposizione 20 giorni per l'invio con le stesse modalità dell'articolo rivisto ed accompagnato da una lettera riportante le variazioni apportate.

Gli articoli su invito saranno programmati direttamente dal comitato di redazione che individuerà l'argomento e l'autore/i a cui verrà notificato l'incarico ufficiale da parte del responsabile scientifico. L'autore di un articolo commissionato potrà richiedere alla direzione fino ad un massimo di 5 articoli di riviste internazionali utili alla stesura dell'articolo stesso.

## Tipologia di articoli / Norme editoriali

La rivista pubblica diverse tipologie di articoli di seguito riportate con le relative norme editoriali considerando che nei testi in italiano 100 parole corrispondono a circa 750 battute spazi esclusi. Tutti gli articoli dovranno essere preparati con carattere *times new roman 11*, dovranno avere allineamento a sinistra e il margine destro non giustificato. Figure e tabelle dovranno essere inviate su file separati dal testo; la loro collocazione esatta nel testo dovrà essere indicata inserendo nel testo Figura 1, Tabella 1, ecc. Ogni figura dovrà essere accompagnata da una leggenda. Ogni tabella dovrà contenere una intestazione.

**1. Editoriale.** Questa sezione apre ogni numero della rivista. Sarà curata dal presidente SIMG o dal direttore scientifico, o da responsabili di area o altri esperti, scelti in base all'argomento stabilito. L'articolo potrà riportare brevi riflessioni su quanto pubblicato nel numero, cenni su argomento di attualità nel campo sanitario, commenti su articoli apparsi sulle principali riviste internazionali della medicina generale o riportanti ricadute potenziali sulla medicina generale italiana. Il testo massimo 8000 battute 1200 parole, nessuna figura o al massimo uno schema riassuntivo, bibliografia massimo 5 voci.

**2. Lavori scientifici.** In questa sezione saranno pubblicati lavori scientifici prodotti da soci e non soci, inviati spontaneamente o come risultato di studi condotti nell'ambito della SIMG. Norme: abstract massimo 250 parole sia in italiano che in inglese (nel caso sarà cura della redazione preparare la versione inglese), testo massimo 3000 parole suddiviso in introduzione, metodi ed analisi statistica, risultati e discussione/conclusioni, parole chiave massimo 3, tabelle e figure massimo 6 in tutto. Le figure dovranno essere prepara-

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 1994 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: Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Via Del Sansovino 179 - 50142 Firenze  
Tel. 055 700027

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.simg.it/privacy-policy-2](http://www.simg.it/privacy-policy-2)  
Per comunicazioni/informazioni:

[segreteria@simg.it](mailto:segreteria@simg.it)



rate con programma di grafica (sigmaplot, systat, ...). Tabelle e figure dovranno essere inviate su file separati dal testo dell'articolo che deve però contenere l'indicazione all'inserimento delle figure e tabelle. Sono ammesse massimo 20 voci bibliografiche. Il titolo dell'articolo non potrà superare i 20 caratteri spazi inclusi.

- 3. Focus on.** Gli articoli di questa sezione tratteranno di tematiche di grande attualità e di ampia portata riguardanti generalmente la medicina generale ma con aspetti di sanità pubblica, farmaco-economia, direttive politico-amministrative. Saranno considerati in questa sezione anche commentari su position paper, raccomandazioni di buona pratica clinica, Linee Guida, controversie scientifiche. Norme: testo massimo 4000 parole, massimo 3 figure, massimo 4 tabelle.
- 4. Forum.** Tratterà di temi di impatto sull'attività della medicina generale e/o di salute pubblica. Gli articoli saranno impostati con un'aggiornata introduzione al tema commissionato ad un MMG esperto dello stesso argomento seguita poi da un confronto di opinioni tra medici di medicina generale e specialisti espressione di altre società scientifiche, o economisti o rappresentanti delle istituzioni politico-amministrative, sindacati della medicina, stakeholders. Il confronto avverrà su quesiti formulati dallo stesso autore conduttore. Norme: introduzione massimo 5000 parole, quesiti massimo 7.
- 5. Case Report.** Alcuni numeri della rivista potranno presentare un caso clinico didattico commentato in cui si affrontino tematiche di diagnosi e terapia ragionate attraverso l'applicazione di simulatori e revisione della letteratura recente. I casi clinici potranno evidenziare errori possibili nella pratica quotidiana. Il testo dovrà essere contenuto entro le 1500 parole con al massimo 2 tabelle/grafici di accompagnamento
- 6. Lettere e Comunicazioni.** Questa sezione pubblicherà lettere e brevi comunicazioni dei soci o non soci relative a studi condotti nel setting della Medicina Generale, incluso sintesi di tesi di fine corso, esperienze clinico-scientifiche, i cui risultati possano rappresentare spunto per riflessioni cliniche, studi più ampi, organizzazione di eventi formativi. In questa sezione saranno incluse anche le Lettere all'Editore. Norme: massimo 1500 parole, massimo 2 figure massimo 1 tabella
- 7. Newsletter.** Questa sezione pubblicherà, come commentario, studi apparsi su riviste internazionali, lavori basati su estrazioni da Health Search, studi pilota condotti in medicina generale, progetti SIMG ultimati.
- 8. Abstract.** L'ultimo numero dell'anno conterrà tutti gli abstract inviati ed accettati per la presentazione al Congresso Nazionale SIMG

### **Bibliografia**

Le voci bibliografiche saranno riportate nel testo con numerazione progressiva sovrascritta rispetto al testo e dopo la punteggiatura laddove presente. L'elenco completo delle referenze, nello stesso ordine come riportato nel testo, sarà collocato alla fine dell'articolo, e saranno organizzate come di seguito riportato qualunque sia il numero degli autori.

Bianchi A et al. Titolo dell'articolo. SIMG 2020;1:194-197.

### **Copyright**

I diritti saranno trasferiti all'Editore al momento dell'accettazione dell'articolo per la pubblicazione.

### **Conflitto di interessi**

Alla fine di ogni contributo, l'autore deve dichiarare per se e per gli altri co-autori l'assenza o la presenza di conflitto di interessi

Lavori scientifici sperimentali o con l'applicazione sull'uomo di trattamenti farmacologici o non devono riportare il parere favorevole del **Comitato Etico** consultato.

### **Consenso informato**

Gli studi condotti sull'uomo devono sempre prevedere la firma del consenso informato del paziente.



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

**La Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (S.I.M.G.) è**

un'associazione autonoma e indipendente nata per promuovere, valorizzare e sostenere il ruolo professionale dei medici di medicina generale, sia nella sanità italiana

che nelle organizzazioni sanitarie europee e extraeuropee. L'associazione è stata fondata nel 1982, ha sede a Firenze (Via Del Sansovino 179,

50142 Firenze). In tutta Italia si contano più di 100 sezioni provinciali e subprovinciali coordinate a livello regionale.

L'associazione, che si propone alle istituzioni pubbliche e private quale referente scientifico-professionale della medicina generale, presta particolare attenzione alle attività di formazione, di ricerca e di sviluppo professionale continuo, anche attraverso l'accreditamento dei propri soci.

Tra i suoi obiettivi c'è anche l'istituzione di un dipartimento di insegnamento della medicina generale nelle facoltà mediche italiane, gestito da medici generali. La SIMG si muove anche a favore delle attività di ricerca clinica ed epidemiologica in medicina generale, oltre che nell'ambito delle valutazioni di qualità, operando inoltre nell'ambito editoriale, dell'Information Technology, dell'informatica, della formazione a distanza e del management della professione.

L'associazione, tesa a promuovere la collaborazione sia con enti pubblici che privati, ha rapporti con le più importanti associazioni nazionali e internazionali del settore. È membro della Federazione delle società scientifiche (F.I.S.M.). Numerose ricerche sono svolte in collaborazione con enti ed istituzioni nazionali ed internazionali. Collabora con l'ISS (Istituto Superiore di Sanità), il Ministero della Salute, l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), con il C.N.R. (Consiglio Nazionale delle Ricerche), con l'O.M.S (Organizzazione mondiale della sanità) e con associazioni di settore di molti paesi europei (Francia, Svizzera, Grecia, Irlanda, Germania, Belgio, Olanda, Spagna e Portogallo) e extraeuropee (American Medical Association). Partecipa, infine, a Commissioni ministeriali nazionali e della comunità europea e a progetti comunitari. Le attività scientifiche sono organizzate in aree cliniche e in aree di supporto, facenti capo ad un responsabile nazionale d'area. I responsabili d'area compongono il segretariato scientifico, coordinato dal segretario scientifico. L'associazione si avvale inoltre, per lo svolgimento delle proprie attività istituzionali di formazione e di un istituto di ricerca (Health Search) con sede a Firenze.

## **Iscrizione alla SIMG**

La SIMG si sostiene sul consenso, abbiamo bisogno del tuo aiuto; la rivista SIMG sarà diffusa ai soli soci in regola con il pagamento della quota associativa. In ottemperanza alla Legge 24/2017 la Quota Sociale Annuale è uguale per tutti e pari a 125,00 €. Sono benvenuti e non pagano quota associativa gli studenti non laureati che, come "uditori", non hanno diritto di voto. È possibile iscriversi compilando il modulo online all'indirizzo web:

**[www.simg.it/istituzione/come-iscriversi](http://www.simg.it/istituzione/come-iscriversi)**

## La Rivista della SIMG, anno 2023

Claudio Cricelli

**D**a questo numero inizia una nuova serie della Rivista della SIMG. Il primo numero della prima serie fu pubblicato da UTET esattamente a maggio del 1984: 39 anni fa. Oggi, per la prima volta la rivista è di proprietà esclusiva di SIMG che ne è anche l'editore. In questo tempo la Rivista ha pubblicato migliaia di articoli originali dei nostri Soci, editoriali e commenti di politica sanitaria. Ha diffuso la cultura della Medicina Generale moderna, quando la formazione continua era sconosciuta e avversata dai medici, dalle aziende e dall'autorità sanitaria.

Attraverso la Rivista abbiamo sostenuto la moderna didattica dell'adulto, in un'epoca dove, come sottolineava Aldo Pagni, primo direttore responsabile, la regola era rappresentata da discutibili serate di aggiornamento basate sulla "vedette con buffet", una conferenza di uno specialista seguita dalla immane cena, sospetto autentico obbiettivo della serata. Quando non esistevano strumenti integrati di formazione, la Rivista pubblicava supplementi sul Cancro della Mammella che sono diventati nel tempo prodotti editoriali iconici in un'epoca di arretratezza culturale come quella che seguì alla estinzione delle mutue. Esisteva il concetto di nuova Medicina Generale, ma occorreva costruire e diffondere gli strumenti per la costruzione di una nuova professione.

La Formazione Permanente, la Formazione Continua, la Formazione Complementare, divenuta poi tirocinio, le Scuole Nazionali della SIMG, il Corso per Animatori di Formazione, il Corso per Ricercatori di Health Search, i primi progetti di ricerca: tutti hanno trovato nella Rivista un poderoso strumento di diffusione. Oggi diamo per scontato che la Medicina Generale sia a pieno titolo una disciplina medica. Ma pochi ricordano come per 41 anni grazie alla SIMG (41 anni) ai suoi Congressi (40 anni) ed alla sua Rivista essa abbia sviluppato un proprio corpus di conoscenze, competenze, tecniche e strumenti formativi prima inesistenti. La MG è riconosciuta e rispettata per la sua capacità di sviluppare conoscenze e competenze. Ha una visione della politica sanitaria complessa ed evoluta ed è in grado di concorrere al progresso della scienza medica e dell'organizzazione sanitaria al pari e talvolta in modo più avanzato di altri corpi disciplinari consolidati nel tempo e più blasonati.



fonde  
futuro della  
stema sanitario

garantito ancora

la Rivista che è destinata a diventare un raffinato e rigoroso strumento di promozione della ricerca nazionale ed internazionale. Intendiamo ospitare contributi evoluti e fare della Rivista uno strumento bilingue che garantisca il riconoscimento dell'Impact Factor che è legato ai seguenti requisiti:

In un'epoca di pro-  
incertezze sul  
professione e del si-  
del Paese, noi abbiamo

una volta la sopravvivenza

- 1 la puntualità nella pubblicazione dei fascicoli;
- 2 l'applicazione di un processo di valutazione editoriale degli articoli basato sulla peer review;
- 3 la presenza di un abstract e di informazioni bibliografiche in inglese (sebbene la maggior parte delle riviste censite siano pubblicate interamente in lingua inglese) oltre che di liste di referenze negli articoli in caratteri latini e riportate secondo le convenzioni editoriali internazionali;
- 4 l'internazionalità degli autori;
- 5 l'interesse per il contenuto scientifico in relazione anche all'attuale copertura della specifica categoria tematica o alla trattazione di argomenti emergenti;
- 6 la presenza di dati citazionali nel database citazionale Web of Science.

Un doveroso ringraziamento va a chi l'ha diretta, curata e sviluppata in questi anni. Tra i tanti, in particolare a Giuseppe Ventriglia, Alessandro Rossi, Ovidio Brignoli e Ignazio Grattagliano. Nel momento più acuto della complessa trasformazione degli scenari della MG del nostro Paese la Rivista della SIMG si presenta con una veste sobria e rinnovata, al servizio dei medici e della salute dei cittadini di questo Paese.

## Recenti considerazioni in tema di vaccinazione anti-COVID

Irene Dell'Orco<sup>1</sup>, Ignazio Grattagliano<sup>2</sup>, Alessandro Rossi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SIMG BAT, <sup>2</sup>SIMG responsabile attività COVID-19, <sup>3</sup>SIMG responsabile macroarea prevenzione



I vaccini anti-Covid, sviluppati in tempi record, hanno evitato all'incirca 20 milioni di morti, riducendo l'incidenza di malattia grave, l'ospedalizzazione e di conseguenza i costi per la sanità pubblica. I paesi ad alto reddito hanno vaccinato il 70% della loro popolazione, mentre oltre 1 miliardo di persone residenti in paesi a basso reddito non hanno ricevuto nemmeno una dose di vaccino. Dall'articolo pubblicato su *Il Sole 24 ORE* aggiornato al 2 marzo 2023, le dosi somministrate ogni 100 abitanti si aggirano intorno ai 184 e 176 rispettivamente per Asia ed Europa, in Africa invece il numero di dosi somministrate ammonta a sole 44. Altra considerazione interessante è la differenza di costo per lo stesso vaccino nelle varie aree del mondo: vaccini come Spikevax di Moderna, Comirnaty di Pfizer/BioNTech e Nuvaxovid di Novavax hanno una escursione di prezzo variabile dai 5 dollari in Russia, ai 15 in Europa fino ad arrivare ai 35 sul mercato privato del Nepal. Questo ad indicare quanto sia ancora lunga la strada da percorrere per arrivare all'equità vaccinale ed all'immunizzazione globale.

La stagione invernale 2022-2023 è stata caratterizzata dalla prevalente circolazione delle subvarianti di Omicron, contraddistinte dalla elevata trasmissibilità e dalla loro capacità di evadere l'immunità sviluppata dai vaccini attualmente in commercio. In realtà, i vaccini approvati non sono in grado di impedire il contagio e quindi l'infezione poiché non sviluppano un'immunità mucosale a livello delle alte vie respiratorie, di conseguenza non riescono a bloccare la trasmissione. Le varianti Omicron BA.4 e BA.5, infatti, presentano mutazioni in grado di superare l'efficacia protettiva garantita dagli anticorpi presenti nei pazienti vaccinati con tre dosi rispetto alle varianti BA.1 e BA.2. In aggiunta, sebbene l'efficacia del vaccino decada più velocemente per la variante Omicron, il tasso di ospedalizzazione risulta comunque essere ridotto del 25% rispetto alla variante Delta. Permane però il rischio, per alcuni cluster di pazienti, di sviluppare malattia grave. Tali categorie di soggetti particolarmente fragili sono rappresentate dai pazienti in dialisi o con trapianto di rene, trapiantati di midollo osseo o di altri organi solidi, pazienti oncologici soprattutto del tratto respiratorio, pazienti affetti da HIV ed

i diabetici in fase di scompenso (**Figura 1**). Si evince dunque che soprattutto i pazienti in terapia con farmaci immunosoppressori o immunodepressi per patologia di base, nonostante vaccinazione completa booster inclusi, restano ad alto rischio di malattia grave da SARS-CoV-2 rispetto alla restante parte di popolazione vaccinata.

Il progressivo decadimento dell'immunità può essere contrastato con la somministrazione delle dosi booster; contemporaneamente però si rende necessaria la progettazione di nuovi vaccini che siano in grado di contrastare le varianti ad alta trasmissività come Omicron. In futuro le piattaforme per la sostituzione di nuovi vaccini dovranno includere più ceppi, passando dall'attuale bivalente, a vaccini potenzialmente multivalenti, come avviene già per altre malattie. A tal proposito, nel Febbraio 2023 è stato pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica *Nature* un interessante articolo sullo stato dell'arte dei vaccini anti-COVID in cui sono illustrati aspetti riguardanti le nuove tecnologie di sviluppo della prossima generazione di vaccini. L'articolo apre poi a una complessa ed interessante discussione che parte da una domanda di base: "Perché abbiamo bisogno di nuovi vaccini?"

Le ragioni per cui occorrono nuovi e diversi tipi di vaccini sono molteplici. In primis la necessità di garantire una copertura vaccinale per differenti popolazioni di individui, setting di cura e di patologie concomitanti; a seguire, la vaccinazione deve essere fornita all'intera popolazione mondiale per cercare di raggiungere l'eliminazione del virus, ragion per cui abbiamo bisogno di alcuni miliardi di dosi distribuiti da catene in grado di garantire di approvigionamenti affidabili.

Infine, ogni vaccino è diverso per costo di produzione, modalità di stoccaggio e logistica nel trasporto (vedi catena del freddo), oltre che nella distribuzione capillare sul territorio. Questi fattori rappresentano solo alcune delle caratteristiche di cui devono tener conto i Paesi prima di avviarne la produzione o l'acquisto. Sulla base di queste considerazioni si spiega la necessità di dover accedere ad una molteplicità di vaccini, ognuno con delle caratteristiche proprie, che, come fine ultimo, ha l'esigenza di raggiungere l'immunizzazione globale.

### Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

### How to cite this article:

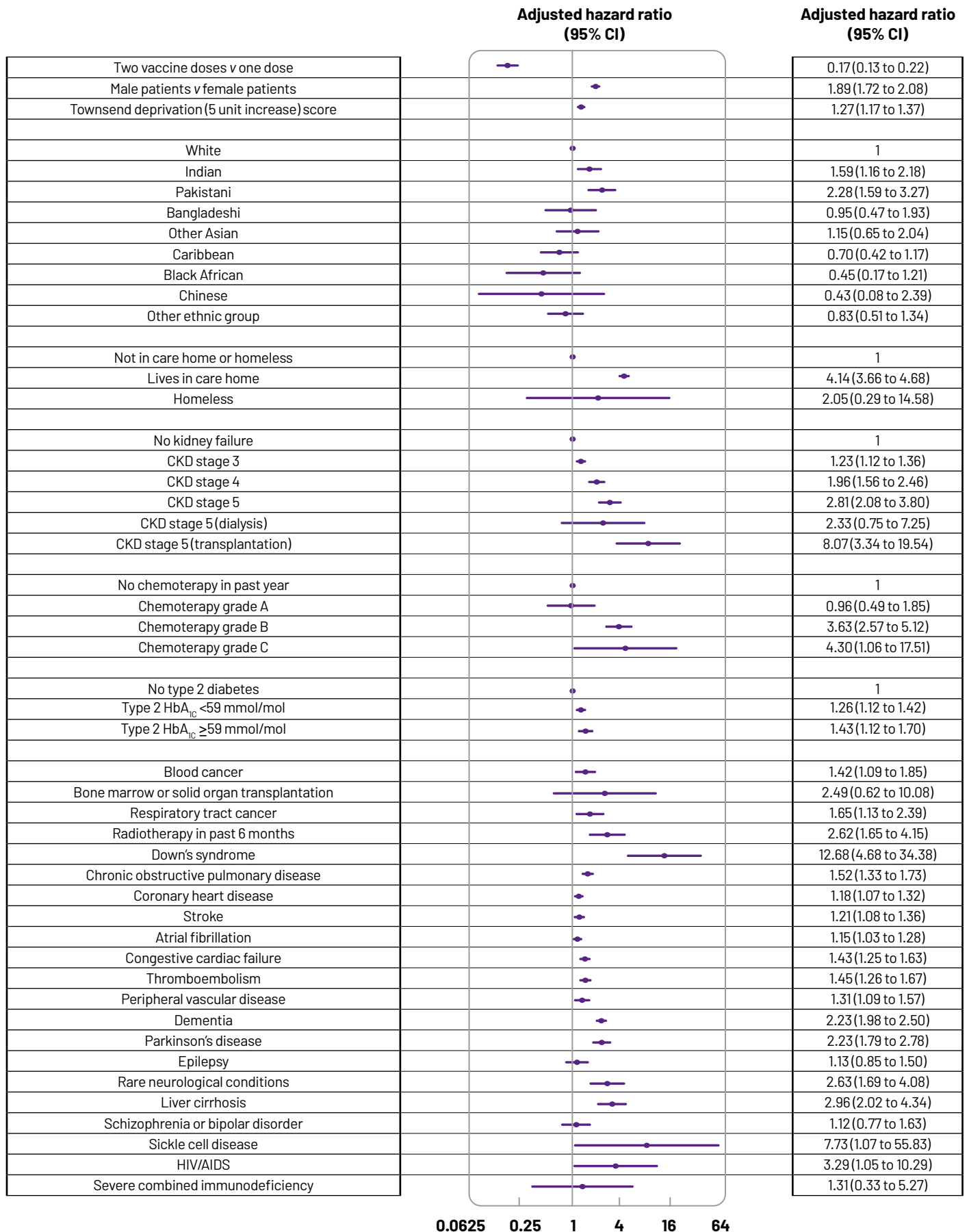
Recenti considerazioni in tema di vaccinazione anti-COVID  
Rivista SIMG 2023;30 (01):6-8.

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



OPEN ACCESS

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



**Figura 1 - Hazard Ratio corretti per morte da COVID-19 dopo vaccinazione. Adattato da Hippisley-Cox J et al BMJ 374:n2244. doi: 10.1136/bmj.n2244.**



I vaccini non devono essere solo di diverse tipologie ma, sfida più ardua, soprattutto aggiornati. Così come avviene già per i vaccini antinfluenzali, anche quelli anti-COVID necessitano di evoluzione per cercare di essere al passo con il virus che muta. L'arguzia del SARS-CoV-2 sta, infatti, nella capacità di evadere in parte i meccanismi di risposta immune generata dalla prima generazione di vaccini. L'articolo di *Nature* illustra infatti le più recenti tecnologie che i ricercatori stanno mettendo in pratica per sviluppare vaccini che consentano una protezione non solo più ampia ma anche più duratura. A tal proposito un ruolo cruciale è svolto dal *dominio di legame dei recettori* (RBD, receptor binding domain); si tratta di una regione della proteina spike che resta immutata nelle diverse varianti. I ricercatori dell'Università di Washington e dell'Istituto Californiano di Pasadena stanno lavorando ad un vaccino costituito da nanoparticelle, che, come tessere di mosaico, è formato da RBD di SARS-CoV-2 e di altri coronavirus della stessa famiglia. I linfociti B che riconoscono il dominio RBD di un'unica specie virale si legano più debolmente e non generano con il passare del tempo una risposta valida se esposti sempre allo stesso immunogeno. I ricercatori sperano che usando le nanoparticelle a mosaico si potrà stimolare la produzione nell'ospite di un pool di anticorpi che possano riconoscere multiple RBD tra le specie di coronavirus. L'intento dei ricercatori è anche quello di minimizzare gli effetti collaterali della vaccinazione riducendo la dose da somministrare: questo è possibile tramite l'inserimento all'interno dei vaccini a mRNA di una porzione auto-amplificante. Semplificando: i vaccini prodotti con questo sistema, includeranno, oltre che l'informazione per riprodurre la proteina spike, anche un enzima in grado di generare più copie. Servirebbe dunque una minor dose iniziale di vaccino per generare una valida risposta immune riducendo così gli effetti collaterali.

Altra novità è la via di somministrazione. I ricercatori lavorano a vaccini da inalare come nebulizzazione per via nasale o buccale e ad altri da somministrare come gocce nasali. Questa volta si tratta di vaccini contenente virus vivo attenuato. Tali vaccini, attualmente in studio su animali, sono in grado di indurre una risposta immune (soprattutto IgA mucosali) nella sede di ingresso del SARS-CoV-2 nel corpo umano e la riattivazione di linfociti T di memoria. Questa modalità, in teoria, potrebbe bloccare il virus prima che diffonda nell'organismo e quindi bloccare l'infezione stessa, riducendone anche la replicazione virale e dunque la trasmissività. Tra l'altro sarebbero più economici e permetterebbero un più agevole sistema di conservazione e trasporto.

La conoscenza delle novità in materia di progettazione della prossima generazione di vaccini anti-COVID è importante per il medico di medicina generale (MMG), il quale spesso è il primo operatore sanitario ad interfacciarsi con il paziente e a discutere dell'importanza della vaccinazione e delle dosi booster. L'esitazione vaccinale, per essere superata, non deve puntare ad approcci *top-down* che non raccolgono proseliti tra coloro i quali non hanno fiducia nelle istituzioni, ma provenire da fonti scientifiche, vicine agli assistiti, di facile accessibilità e che abbiamo una distribuzione capillare. Oltre agli hub vaccinali, ruolo centrale è svolto dal MMG per la sua trasversalità e vicinanza agli utenti. Le perplessità sollevate dagli scettici sono perlopiù basate su fonti non scientifiche, nella maggior parte dei casi atinte dai social network; il ruolo del medico sarà dunque quello di orientare il paziente verso informazioni accreditate, scientifiche ed accessibili, senza discreditarle le fonti di "misinformazione", atteggiamento che allontanerebbe l'utente. La capacità di

comunicare, di illustrare la sicurezza e l'efficacia dei vaccini, del loro ruolo non solo di protezione individuale ma anche sociale e collettiva, di adeguare il registro linguistico al livello socio-culturale e la possibilità di rivedere il paziente in più occasioni sono le carte vincenti della medicina generale per poter affrontare il problema dell'esitazione vaccinale, riportando al centro il rapporto fiduciario tra medico e paziente, appannaggio esclusivo del medico di assistenza primaria.

## Bibliografia

1. [www.medscape.org/livewebcast/covid19-booster-hesitancies-italian](http://www.medscape.org/livewebcast/covid19-booster-hesitancies-italian)
2. Lacombe K, et al. COVID-19 vaccine clinical compendium. *Medscape* 2022
3. Callaway E. The next generation of coronavirus vaccines: a graphical guide. New technologies might provide more potent or broader immunity – but will have to fight for market share. *Nature* 2023;614:22-25.
4. Kassianos G. What COVID-19 Vaccines Can and Cannot Do Setting Realistic Goals in the Current Pandemic. *Medscape* 2022
5. Nouailles G, et al. Live-attenuated vaccine sCPD9 elicits superior mucosal and systemic immunity to SARS-CoV-2 variants in hamsters. *Nat Microbiol* 2023.
6. <https://lab24.ilsole24ore.com/vaccinazioni-mondo/>
7. Hippisley-Cox J, et al. Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study. *BMJ* 2021;374:n2244.



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



**SAVE THE DATE**  
INSIEME PER COSTRUIRE  
LA SANITÀ DEL FUTURO

**VIRTUAL CONGRESS**  
18 NOV 2023 - 31 MAR 2024  
**CONGRESSO IBRIDO**  
23 NOV - 25 NOV 2023  
FIRENZE, FORTEZZA DI BASSO

SIMG **FORMAZIONE**

**SIMGLab**  
SPECIALTY COLLEGE





## Linee-guida GOLD 2023, cosa cambia?

Franco Lombardo

SIMG - Responsabile area respiratoria

Il 16 novembre 2022, è stato pubblicato l'aggiornamento delle linee guida GOLD 2023, che presentano notevoli cambiamenti rispetto alle precedenti. Il primo documento GOLD venne pubblicato nel 2001 ed erano previsti degli aggiornamenti definiti "maggiori" che avrebbero dovuto comportare una revisione completa del documento rispetto a quelli annuali che avevano il compito di inserire gli elementi nuovi riguardanti la gestione del paziente BPCO, derivanti dai trial più significativi dell'anno precedente.

Sicuramente possiamo definire l'aggiornamento 2023 "maggior" perché modifica in maniera sostanziale la stadiazione, la terapia iniziale, il follow-up e la classificazione di gravità delle riacutizzazioni. Quest'articolo evidenzia le novità delle GOLD 2023 confrontandole con l'edizione 2022. Le GOLD prevedono ogni anno uno slide kit che ha finalità didattica e il documento originale completo che oggi conta 205 pagine, compresa la bibliografia.

In sintesi, i cambiamenti più importanti presenti nelle GOLD 2023:

- 1 • Nuova definizione di BPCO
- 2 • Pazienti a rischio di BPCO (Pre-COPD e PRISm) ma che non rispondono ai criteri spirometrici diagnostici di BPCO
- 3 • Nuova stadiazione iniziale di gravità della BPCO (ABE)
- 4 • Nuove indicazioni terapeutiche sia nei pazienti di nuova diagnosi che nel follow up
- 5 • Nuova definizione di riacutizzazione e gestione delle riacutizzazioni

### 1 • Nuova definizione di BPCO

La BPCO è una patologia polmonare **eterogenea** caratterizzata da sintomi respiratori cronici (dispnea, tosse, produzione di espettorato, **riacutizzazioni**) dovuti ad anomalie delle vie aeree (bronchite, bronchiolite) e/o degli alveoli (enfisema) che

causano un'ostruzione persistente e spesso progressiva del flusso d'aria.

*Evidenziati i cambiamenti più importanti rispetto all'edizione 2022, e cioè la definizione di patologia eterogenea, e l'inserimento delle riacutizzazioni, già nella definizione, come elemento discriminante nella stadiazione di gravità delle GOLD.*

### 2 • Pazienti a rischio di BPCO (Pre-COPD e PRISm) ma che non rispondono ai criteri spirometrici diagnostici di BPCO

Un altro aspetto determinante nelle nuove GOLD è l'inserimento (già un accenno era presente nella versione 2022) di pazienti con fattori di rischio di sviluppare la BPCO, cioè i pazienti definiti Pre-COPD e i pazienti definiti nelle PRISm.

*Queste definizioni derivano da alcuni studi pubblicati di recente che hanno evidenziato come i pazienti (in genere fumatori) presentano sintomi e/o alterazioni anatomo-patologiche (osservate alla TC torace) bronchiali o tipiche dell'enfisema, ma che non presentano ancora alterazioni spirometriche tipiche della BPCO.*

*Nell'edizione 2001 delle GOLD il concetto di pazienti Pre-COPD era assimilabile allo stadio 0, ossia quei pazienti con fattori di rischio per BPCO, che pur presentando sintomi non manifestavano ancora una spirometria tipica per la diagnosi di BPCO. Più complesso invece il concetto di pazienti PRISm (Preserved Ratio Impaired Spirometry) che presentano fattori di rischio (studi eseguiti in pazienti fumatori), alterazioni anatomo-patologiche alla TC torace ed alterazioni spirometriche (riduzione del FEV1 e/o CVF) <80%, ma in cui il rapporto FEV1/CVF post broncodilatatore rimane >70%. Questi pazienti, dal punto di vista delle alterazioni spirometriche, sono sempre stati definiti finora pazienti con sindrome restrittiva o mista. Le GOLD 2023, affermano che queste due tipologie di pazienti possono evolvere o meno verso una BPCO, e la cosa più importante è che*

#### Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

#### How to cite this article:

Linee-guida gold 2023, cosa cambia?  
Rivista SIMG 2023;30 (01):10-17.

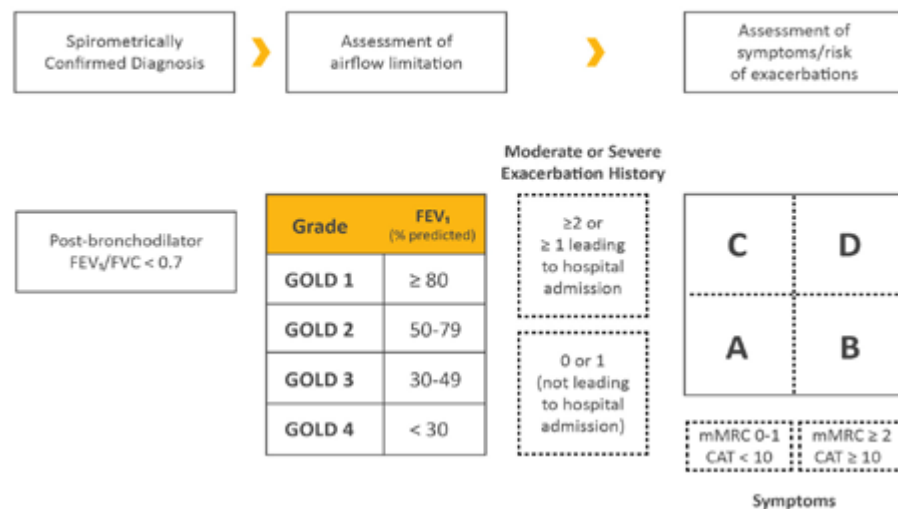
© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



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>

## THE REFINED ABCD ASSESSMENT TOOL



**Figura 1a - GOLD 2022. Stadiazione di gravità spirometrica e classificazione iniziale di gravità del paziente BPCO**

Adattata da "Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (GOLD 2022)"

tavia, per la normativa attuale sull'utilizzo dei farmaci in BPCO, sarebbe off label (nota AIFA 99).

### 3 • Nuova stadiazione iniziale di gravità della BPCO (ABE)

Il documento GOLD ribadisce che la diagnosi di BPCO necessita della spirometria con broncodilatazione confermando la necessità di dimostrare un valore <0.7 post broncodilatatore. Viene confermata anche la stadiazione di gravità spirometrica in lieve, moderata, grave e molto grave sulla base del valore del FEV<sub>1</sub> post broncodilatatore (**Figura 1a e 1b**)

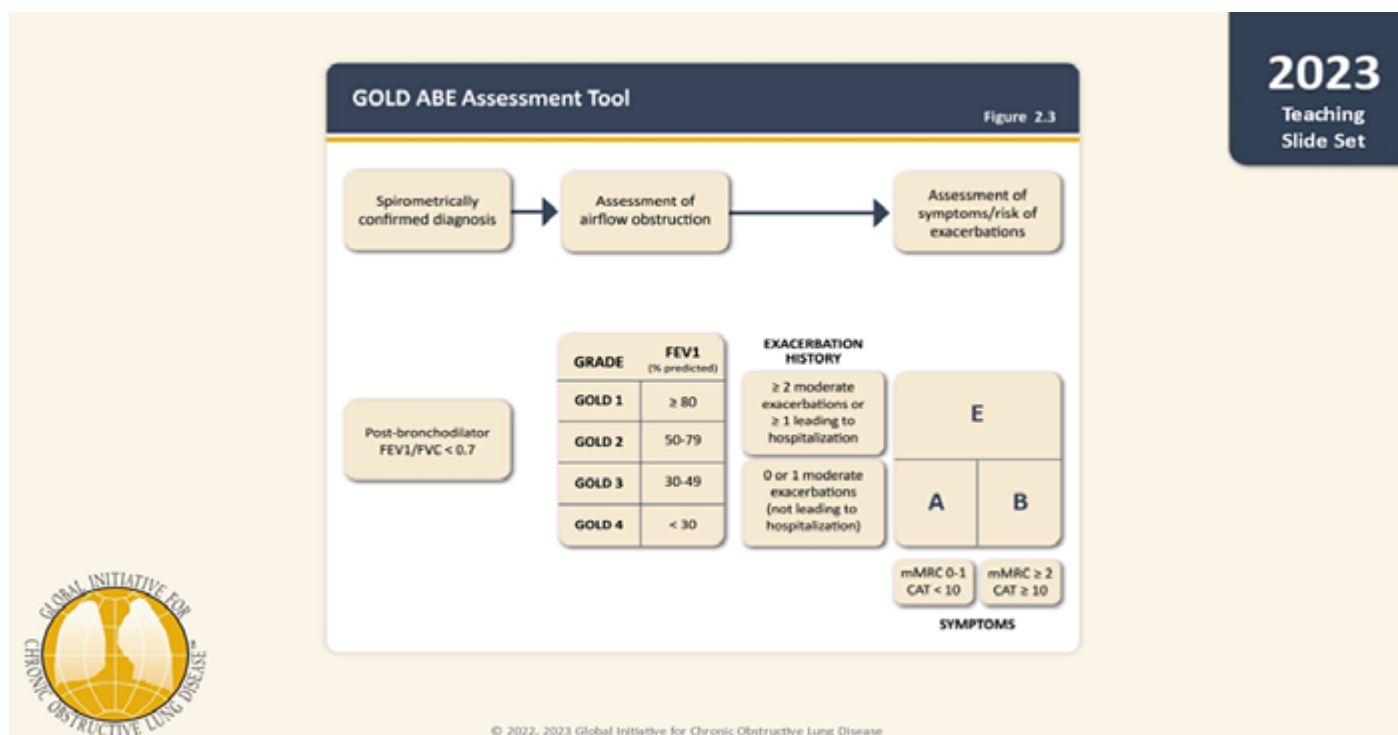
La precedente stadiazione di gravità, sulla base del livello dei sintomi, misurati col questionario mMRC sulla dispnea e del valore del questionario CAT BPCO e del numero e tipo di riacutizzazioni, prevedeva una stadiazione iniziale di gravità con i quadranti A, B, C, D. L'aggiornamento delle GOLD 2023, prevede la fusione dei precedenti quadranti C e D in un unico quadrante definito E.

Analizzando quindi la nuova stadiazione di gravità delle GOLD 2023, potremo classificare i pazienti in:

- **stadio A** = con un punteggio 0-1 all'mMRC e un punteggio CAT BPCO <10

comunque sono gravati da una più alta mortalità. Sono necessari studi che chiariscano se e quale terapia possa essere praticata in questi pazienti. È evidente che questa nuova impostazione delle GOLD, anticipa di molto il concetto di diagnosi

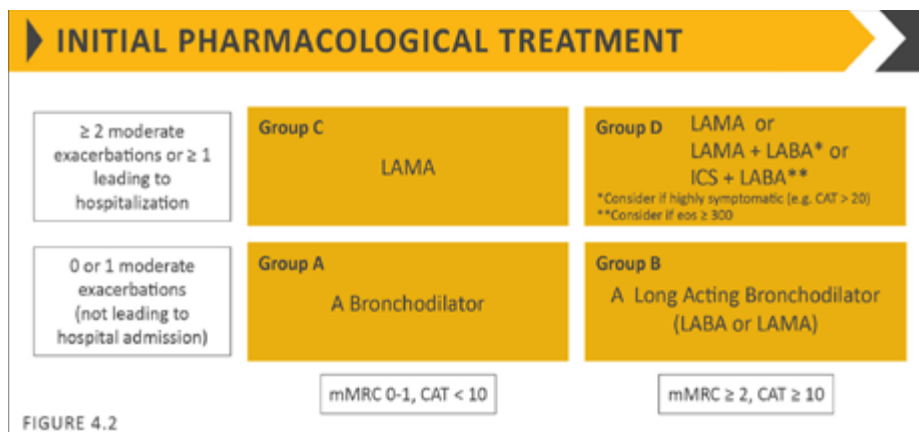
precoce di BPCO, allo stato attuale legata alla dimostrazione spirometrica di un rapporto FEV<sub>1</sub>/CVF <70% post broncodilatatore, e introduce la possibilità di una terapia anche farmacologica anticipata, rispetto alla diagnosi spirometrica. Tut-



2023  
Teaching  
Slide Set

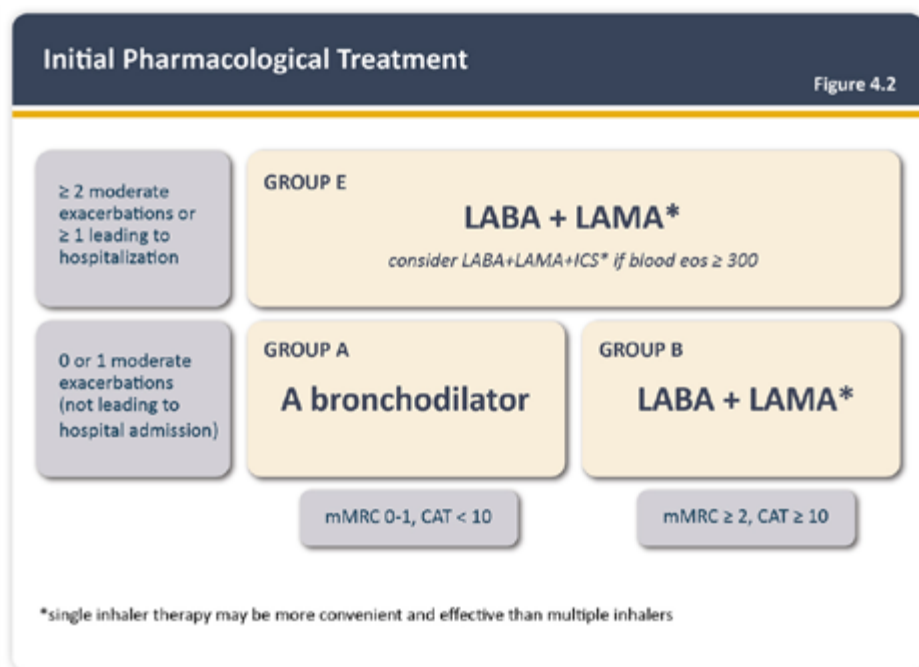
**Figura 1b - GOLD 2023. Stadiazione di gravità spirometrica e classificazione iniziale di gravità del paziente BPCO**

Adattata da "Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (GOLD 2023)"



**Figura 2a - GOLD 2022. Trattamento farmacologico iniziale**

Adattata da "Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (GOLD 2022)"



**Figura 2b - GOLD 2023. Trattamento farmacologico iniziale**

Adattata da "Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (GOLD 2023)"

e non più di una riacutizzazione nell'anno precedente non seguita da ricovero ospedaliero.

- **stadio B** = pazienti con un punteggio all'mMRC  $\geq 2$  o un punteggio del CAT BPCO  $\geq 10$  e non più di una riacutizzazione nell'anno precedente non seguita da ricovero ospedaliero.

- **stadio E** = fusione dei precedenti stadi C e D. Pazienti che, indipendentemente dal livello dei sintomi, presentano 2 o più riacutizzazioni nell'anno precedente o anche una sola riacutizzazione che abbia comportato il ricovero ospedaliero, comunemente definiti frequenti riacu-

tizzatori, perché come evidenziato dallo studio ECLIPSE, è una caratteristica che in genere si mantiene negli anni.

Evidentemente nella valutazione della possibile evoluzione della patologia bronchiale le GOLD danno in pratica maggiore importanza alle riacutizzazioni indipendentemente dalla severità dei sintomi.

#### 4 • Nuove indicazioni terapeutiche sia nei pazienti di nuova diagnosi che nella terapia di follow up

Altro grande cambiamento delle GOLD 2023, rispetto all'edizione precedente, si ha nella terapia iniziale dopo stadiazione in A, B o E, e del follow up (Figura 2a e

2b). Le GOLD in premessa alla terapia farmacologica, affermano che quanto riportato nel documento sulla terapia iniziale del paziente di nuova diagnosi, costituisce un tentativo di fornire una guida clinica. Non esistono prove di alta qualità, come studi randomizzati e controllati, a sostegno delle strategie iniziali di trattamento farmacologico nella BPCO di nuova diagnosi.

**Stadio A:** Non è cambiato nulla: per i pazienti con basso livello dei sintomi e non frequenti riacutizzatori: è consigliata una terapia con un broncodilatatore. Viene però ricordato che lo short acting andrebbe usato solo in caso di dispnea molto occasionale, e che è preferibile, comunque, l'uso di un broncodilatatore long acting (non è indicata alcuna preferenza per LABA o LAMA) e che in caso di beneficio clinico, la terapia andrebbe proseguita.

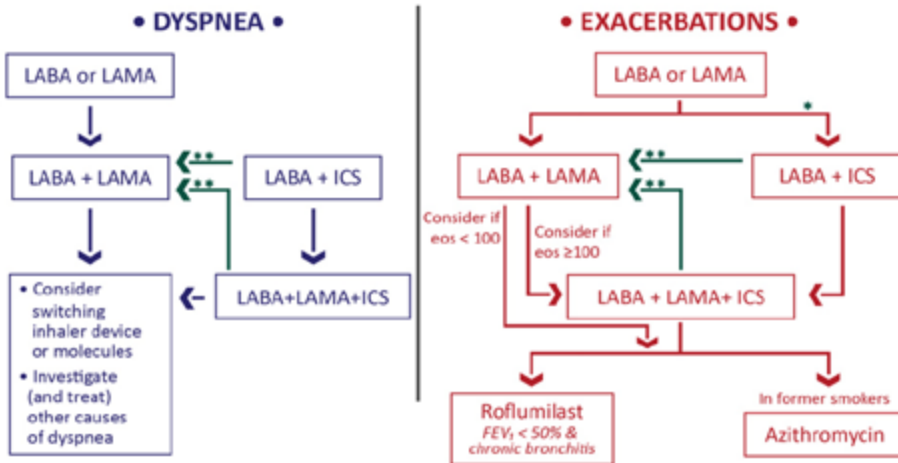
**Stadio B:** Rispetto alle GOLD precedenti vi è una differenza sostanziale. Le GOLD recepiscono i risultati dei più recenti trial e revisioni sistematiche, che dimostrano la superiorità della doppia broncodilatazione LABA/LAMA rispetto alla monoterapia con solo LABA o solo LAMA, riguardo i principali endpoint degli studi ossia, miglioramento della funzione polmonare in termini di FEV1, della riduzione di riacutizzazioni di BPCO, del tempo alla prima riacutizzazione e della qualità di vita riferita dai pazienti. Per tale motivo quindi nei pazienti in stadio B viene proposta la terapia con doppia broncodilatazione LABA/LAMA, rispetto alla monoterapia, come era nell'edizione precedente. E' peraltro consigliata la doppia terapia in unico device piuttosto che con device separati, perché più vantaggiosa ed efficace, se non altro in termini di aderenza e in Italia anche come riduzione dei costi.

**Stadio E:** l'elemento da considerare maggiormente nell'evoluzione del declino funzionale del paziente BPCO è il numero e il tipo delle riacutizzazioni di malattia. La terapia proposta è quindi in ogni caso il trattamento con doppia terapia broncodilatatrice LABA/LAMA. Altra grande novità delle GOLD è che in caso di indicazione alla terapia con corticosteroidi inalatori, occorre valutare la possibile utilità del trattamento con ICS/LABA/LAMA. Ne consegue che non è più consigliata come terapia iniziale la terapia con LABA/ICS. È una scelta su cui si può discutere, ma indubbiamente va riconosciuta alle GOLD una coerenza nell'affermare

## FOLLOW-UP PHARMACOLOGICAL TREATMENT

1. IF RESPONSE TO INITIAL TREATMENT IS APPROPRIATE, MAINTAIN IT.

2. IF NOT:
- ✓ Consider the predominant treatable trait to target (dyspnea or exacerbations)
    - Use exacerbation pathway if both exacerbations and dyspnea need to be targeted
  - ✓ Place patient in box corresponding to current treatment & follow indications
  - ✓ Assess response, adjust and review
  - ✓ These recommendations do not depend on the ABCD assessment at diagnosis



eos = blood eosinophil count (cells/ $\mu$ L)

\* Consider if eos  $\geq$  300 or eos  $\geq$  100 AND  $\geq$  2 moderate exacerbations / 1 hospitalization

\*\* Consider de-escalation of ICS or switch if pneumonia, inappropriate original indication or lack of response to ICS

**Figura 3a - GOLD 2022. Terapia di follow up nel paziente BPCO**

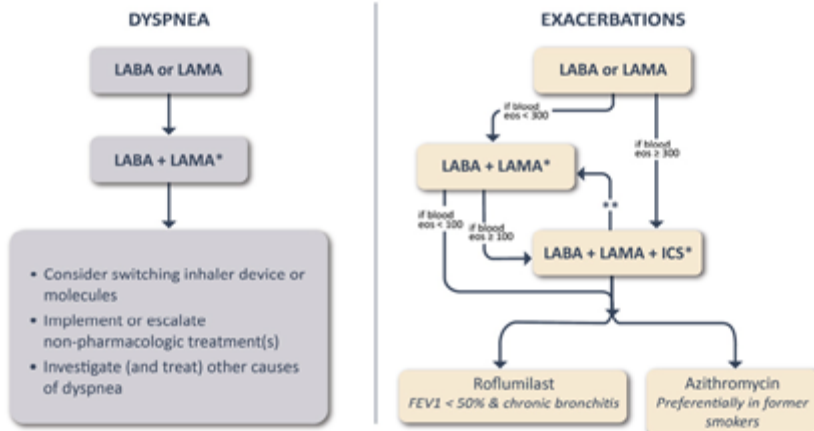
Adattata da "Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (GOLD 2022)"

## Follow-up Pharmacological Treatment

Figure 4.4

1. IF RESPONSE TO INITIAL TREATMENT IS APPROPRIATE, MAINTAIN IT.

2. IF NOT:
- Check adherence, inhaler technique and possible interfering comorbidities
  - Consider the predominant treatable trait to target (dyspnea or exacerbations)
    - Use exacerbation pathway if both exacerbations and dyspnea need to be targeted
  - Place patient in box corresponding to current treatment & follow indications
  - Assess response, adjust and review
  - These recommendations do not depend on the ABE assessment at diagnosis



\*Single inhaler therapy may be more convenient and effective than multiple inhalers

\*\*Consider de-escalation of ICS if pneumonia or other considerable side-effects. In case of blood eos  $\geq$  300 cells/ $\mu$ L de-escalation is more likely to be associated with the development of exacerbations

**Figura 3b - GOLD 2023. Terapia di follow up nel paziente BPCO**

Adattata da "Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (GOLD 2023)"

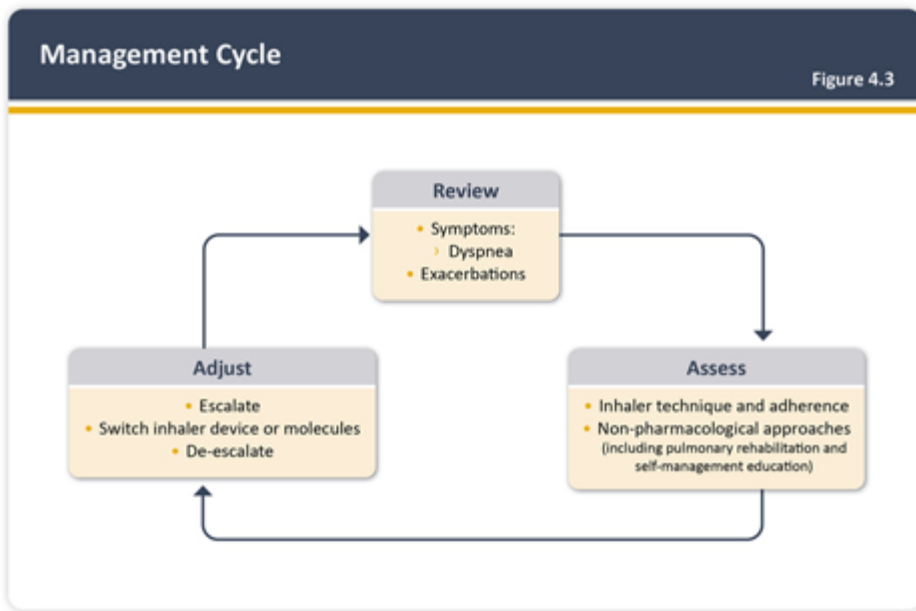
che in caso di indicazione alla terapia con ICS è meglio utilizzare la triplice, visto che l'associazione LABA/LAMA si è dimostrata superiore al solo LABA. L'utilizzo dell'ICS nella terapia iniziale allo stadio E, è indicata quando il livello degli eosinofili ematici è  $\geq$  300/ $\mu$ L. La presenza di eosinofili suggerisce un tipo di flogosi, che risponde al trattamento con ICS. Nelle GOLD 2022, non era prevista la terapia con triplice ICS/LABA/LAMA nel trattamento iniziale della BPCO.

Anche nella terapia di follow-up, le GOLD 2023 inseriscono elementi che cambiano l'impostazione terapeutica rispetto all'edizione 2022 (Figura 3a e 3b).

Nelle figure 3a e 3b, sono riportati gli algoritmi di trattamento nel follow-up delle GOLD 2022 e delle nuove GOLD 2023: nulla cambia per quanto riguarda la valutazione del paziente BPCO nel follow-up (Figura 4), ossia viene consigliato lo stesso ciclo di gestione: rivaluta i sintomi e le riacutizzazioni, mantieni il trattamento precedente in caso di buon esito clinico in termini di sintomi e riacutizzazioni, in caso di non soddisfacente esito clinico considera la corretta tecnica inalatoria, l'aderenza terapeutica e gli approcci non farmacologici (soprattutto in termini di riabilitazione) quindi considera di modificare il trattamento farmacologico in termini di incremento di terapia, ma anche di riduzione della terapia (de-escalation) rivolta all'ICS. Occorre ricordare che, come nelle GOLD precedenti, le indicazioni alla terapia farmacologica del follow up, sono indipendenti dalla stadiazione iniziale di gravità.

Vengono mantenuti i due algoritmi su trattamento della dispnea e delle riacutizzazioni, se solo dispnea e paziente in terapia con solo LABA o LAMA (pazienti in stadio A) viene proposto il passaggio alla terapia con LABA/LAMA. Se guardiamo alle GOLD 2022 è evidente che la differenza principale è che non è più previsto comunque un trattamento con ICS/LABA o con triplice ICS/LABA/LAMA, in caso di dispnea ma assenza di riacutizzazioni frequenti. Da evidenziare che, rispetto all'edizione 2022, l'escalation terapeutica in un paziente già in terapia con LABA/LAMA, in caso di dispnea e assenza di riacutizzazioni, è indicata solo con misure non farmacologiche.

Per quanto riguarda i LABA/ICS, è corretto dire che nel documento GOLD, si afferma che per i pazienti già in trattamento



**Figura 4 - GOLD 2023. Terapia di follow-up del paziente BPCO**

Adattata da "Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (GOLD 2023)"

con i LABA/ICS, nel caso di assenza di riacutizzazioni e dell'assenza di sintomi rilevanti, si può decidere di mantenere la terapia con LABA/ICS, ovviamente tale affermazione non riguarda il trattamento iniziale nei pazienti di nuova diagnosi.

Più articolata la scelta della terapia nell'algoritmo da seguire in caso di riacutizzazioni di BPCO, ricordiamo ancora che in caso di presenza contemporanea di dispnea e riacutizzazioni nel follow-up l'algoritmo da seguire è quello delle riacutizzazioni.

La scelta consigliata si basa ancora sulla presenza di riacutizzazioni e sul livello di eosinofili. Nel caso di pazienti BPCO in terapia con solo LABA o solo LAMA, in caso di eosinofili  $<300/\mu\text{L}$  è consigliato il passaggio a terapia con LABA/LAMA, se riacutizzazioni ed eosinofili  $\geq 300/\mu\text{L}$  è suggerita la terapia con triplice ICS/LABA/LAMA. Nel caso di paziente in terapia con LABA/LAMA e persistenza di riacutizzazioni in caso di eosinofilia  $>100/\mu\text{L}$  è suggerita la valutazione della triplice terapia con ICS/LABA/LAMA. Lo stesso algoritmo prevede la de-escalation con sospensione dell'ICS in caso di effetti negativi (insorgenza di polmoniti) o in caso di mancata riduzione delle riacutizzazioni. Nel caso di persistenza di riacutizzazioni ed eosinofili  $<100/\mu\text{L}$  come già nelle GOLD 2022 è previsto l'utilizzo del Roflumilast o dell'Azitromicina, secondo le stesse modalità.

Le GOLD consigliano fortemente l'utilizzo dell'ICS in caso di ripetuti ricoveri ospedalieri per riacutizzazione di BPCO, o

ematica  $<100/\mu\text{L}$  o una storia di infezione tubercolare, come del resto già affermato nelle GOLD 2022.

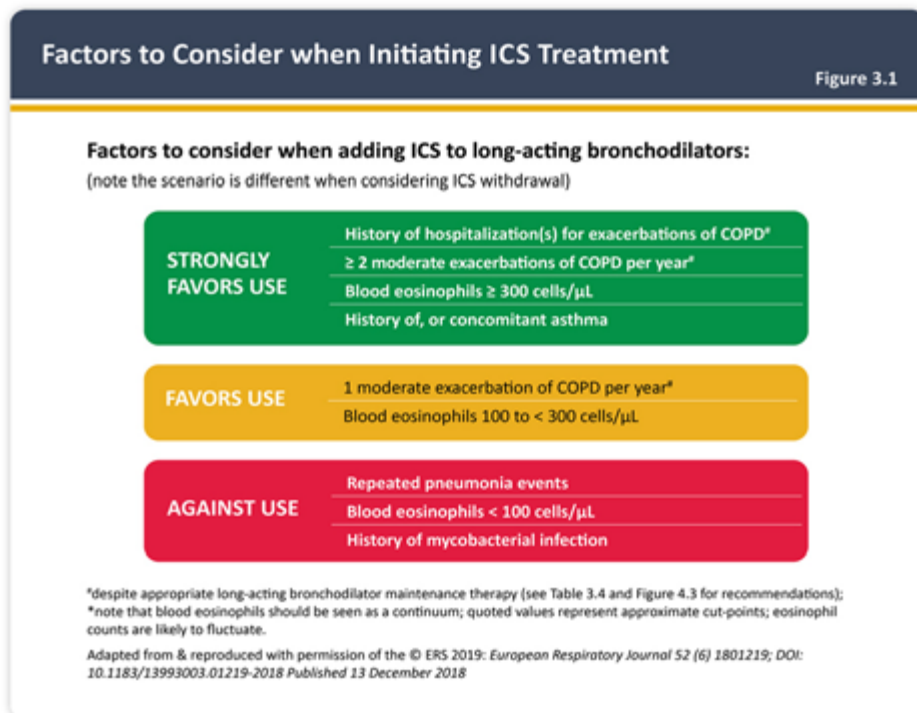
Si rende auspicabile una revisione della nota AIFA 99, sulla prescrizione dei farmaci per la terapia inalatoria della BPCO in fase stabile, in considerazione del fatto che il background della nota è stato, ed è ancora, interamente basato sulle affermazioni delle GOLD precedenti e oggi non più presenti nell'edizione ultima.

### 5 • Nuova definizione di riacutizzazione e gestione delle riacutizzazioni

L'edizione 2023 ha visto la pubblicazione di un primo documento in data 16/11/2022 e un aggiornamento datato 17/2/2023 che ha riguardato sostanzialmente il recepimento definitivo e completo delle indicazioni di un documento prodotto, con strategia Delphi, da un gruppo di esperti (in gran parte già inseriti nel Board scientifico delle GOLD) sulla gestione delle riacutizzazioni nei pazienti affetti da BPCO, che peraltro nella prima pubblicazione delle GOLD 2023 (16/11/2022) era stato recepito solo parzialmente (Tabella 1).

La gestione delle riacutizzazioni della BPCO delle GOLD ha ricevuto spesso critiche. Le principali le possiamo così riassumere:

- Definizione basata su elementi soggettivi del paziente (e forse anche dei medici...)



**Figura 5 - GOLD 2023. Indicazioni all'utilizzo degli ICS nella terapia della BPCO**

Adattata da "Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (GOLD 2023)"

- Non erano indicate le alterazioni patologiche che determinano il peggioramento dei sintomi tipici di riacutizzazione (dispnea, tosse e aumento e variazione di qualità (possibile purulenza) dell'espettorato
- La gravità della riacutizzazione era basata a posteriori sull'utilizzo delle risorse sanitarie utilizzate, peraltro stabilite su basi non oggettive, ma soggettive dell'operatore sanitario
- Mancanza di un riferimento alla tempistica dell'evoluzione della riacutizzazione

Per tentare di dare una risposta a queste criticità, si sarebbe dovuto riunire a Roma un board scientifico che elaborasse un documento di consenso, ma la pandemia ha fatto sì che le riunioni si sono svolte via web. All'elaborazione di questo documento hanno partecipato, diversi membri del board scientifico delle GOLD ed è stata elaborata con strategia Delphi quella che è stata definita "Proposal Rome" dalla città che avrebbe dovuto ospitare l'evento. La Proposal Rome in estrema sintesi ha proposto una nuova definizione di riacutizzazione di BPCO, rilevato l'aspetto infiammatorio alla base delle riacutizzazioni della BPCO, e proposto degli elementi oggettivi di valutazione di una riacutizzazione (frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, saturimetria, la scala VAS della dispnea, PCR, ed indicazioni emogasanalitiche nei pazienti più gravi), finora basata su elementi soggettivi dei pazienti e mancante di un biomarker certo di riacutizzazione, evidenziando maggiormente rispetto alle edizioni precedenti, come l'etiologia delle riacutizzazioni possa anche essere di natura non infettiva. Le GOLD hanno inizialmente recepito solo parzialmente le indicazioni della Proposal Rome, riportandole integralmente, però con il nuovo aggiornamento del 17/2/2023.

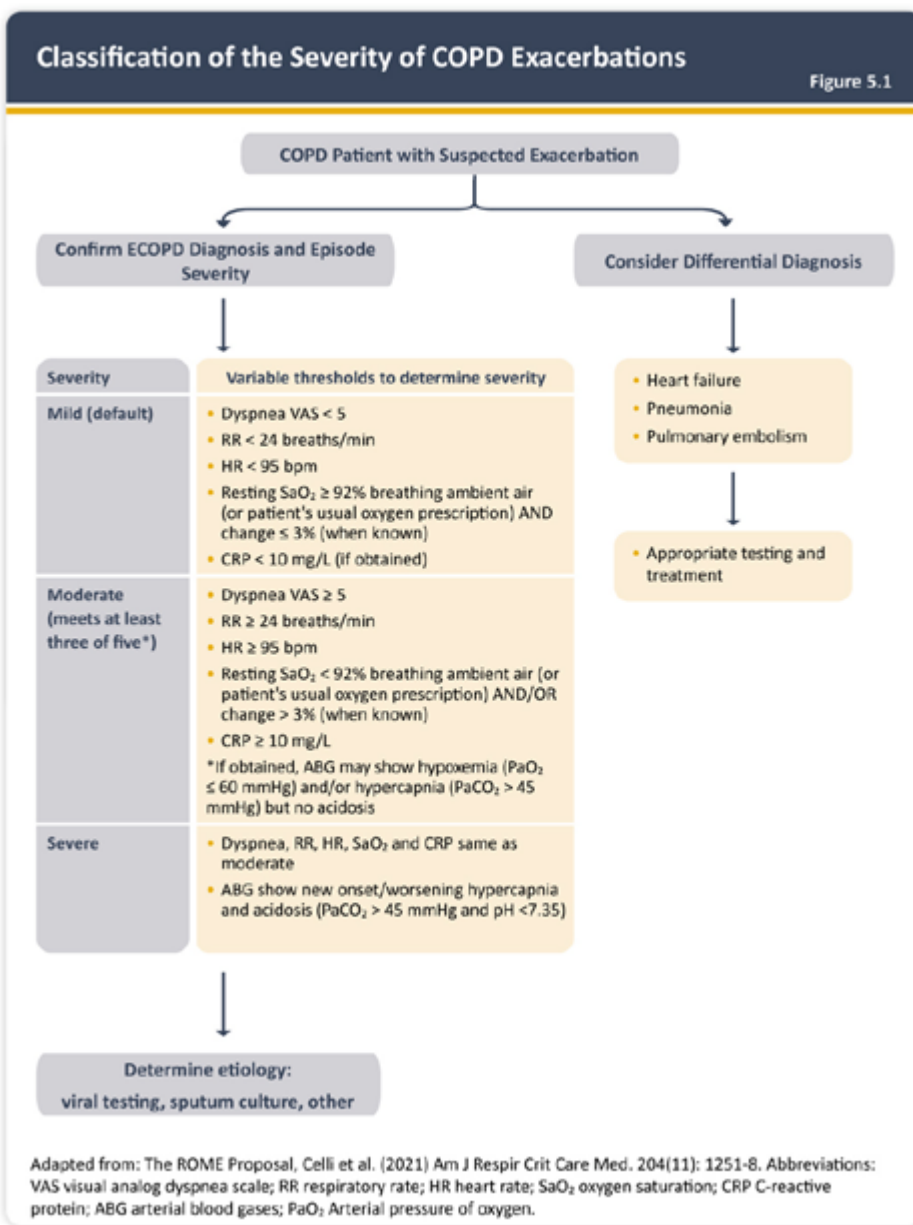
La nuova definizione di riacutizzazione delle GOLD è la seguente: "Evento caratterizzato da aumento di dispnea e/o tosse ed espettorato che peggiora in < 14 giorni, spesso associata ad un'aumentata infiammazione locale e sistemica causata da infezioni, inquinamento o altri insulti alle vie aeree".

Le modifiche più importanti nella definizione sono l'inserimento di un limite temporale alla variazione dei sintomi, l'aumento della flogosi in fase di riacutizzazione e il riferimento a diverse cause responsabili di riacutizzazione e non solo alle infezioni.

In sintesi, col recepimento delle indicazioni delle GOLD 2023, si evidenzia, innanzitutto

**Tabella 1 - GOLD 2023. Gestione e valutazione della riacutizzazione di BPCO**

1	Completare un'accurata valutazione clinica alla ricerca di evidenze di BPCO e di potenziali malattie respiratorie e non respiratorie concomitanti compresa la considerazione di cause alternative per i sintomi e i segni del paziente: principalmente polmoniti, insufficienza cardiaca ed embolia polmonare
2	Valutare: <b>a.</b> Sintomi, gravità della dispnea che può essere determinata utilizzando una VAS e documentazione della presenza di tosse. <b>b.</b> Segni (tachipnea, tachicardia), volume e colore dell'espettorato e sofferenza respiratoria (uso dei muscoli accessori)
3	Valutare la gravità utilizzando ulteriori indagini appropriate, come la pulsossimetria, la valutazione di laboratorio, la PCR, i gas ematici arteriosi
4	Stabilire la causa dell'evento (virale, batterica, ambientale, altro)



**Figura 6 - GOLD 2023. Nuova classificazione di gravità delle R-BPCO**

Adattata da "Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (GOLD 2023)"



## Potential Indications for Hospitalization Assessment\*

Table 5.3

- Severe symptoms such as sudden worsening of resting dyspnea, high respiratory rate, decreased oxygen saturation, confusion, drowsiness
- Acute respiratory failure
- Onset of new physical signs (e.g., cyanosis, peripheral edema)
- Failure of an exacerbation to respond to initial medical management
- Presence of serious comorbidities (e.g., heart failure, newly occurring arrhythmias, etc.)
- Insufficient home support

\*Local resources need to be considered

### Figura 7 - GOLD 2023. Indicazioni al ricovero ospedaliero

Adattata da "Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (GOLD 2023)"

zitutto, che è necessaria, prima della conferma diagnostica di R-BPCO, l'esclusione di patologie (principalmente polmonite, scompenso cardiaco ed embolia polmonare) che possono presentare condizioni cliniche che simulano una riacutizzazione di BPCO.

Indicano che oltre alla valutazione dei sintomi classici (aumento della tosse, della dispnea e dell'espettorato), devono essere valutati ai fini della stadiazione di gravità, anche elementi oggettivi, quali frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, saturimetria, l'utilizzo dei muscoli respiratori accessori, ma anche, segnatamente con il valore della proteina C reattiva (PCR) il livello di infiammazione (ritenuto utile, insieme alla purulenza dell'espettorato nell'indicazione alla terapia antibiotica),

e la valutazione della dispnea con la scala VAS, dove 0 (zero) è l'assenza di dispnea e 10, la massima dispnea mai provata, da parte del paziente. Quello che era mancato, rispetto alle indicazioni della Proposal Rome, era stato il recepimento della nuova classificazione proposta della gravità delle riacutizzazioni.

La classificazione delle riacutizzazioni delle GOLD fino all'edizione precedente era la seguente:

- ▶ **Lievi** (trattate solamente con broncodilatatori a breve durata).
- ▶ **Moderate** (trattate con broncodilatatori a breve durata associati ad antibiotici e/o corticosteroidi orali).
- ▶ **Gravi** (i pazienti richiedono ospedalizzazioni o visite al pronto soccorso).

Le riacutizzazioni gravi possono essere associate ad insufficienza respiratoria acuta.

La definizione era fatta in pratica in base alle risorse sanitarie impiegate, potremmo dire che era una classificazione a posteriori delle R-BPCO non basata su alcun elemento oggettivo. La gestione appropriata e la prevenzione delle R-BPCO è importante essendo la fonte di maggiore spesa relativa alla BPCO, e la causa principale del declino funzionale della BPCO. Come è evidente la nuova classificazione di gravità delle GOLD 2023 (Figura 6), riportando pressoché integralmente, quanto suggerito dalla Proposal Rome, nella definizione di riacutizzazioni lievi, moderate e gravi inserisce criteri obiettivi di valutazione, definiti come soglie clinicamente valutabili, della gravità di una riacutizzazione (valutazione della dispnea, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, saturazione, PCR, e inserisce anche criteri emogasanalitici, soprattutto rivolti, ovviamente, al trattamento ospedaliero. È bene anche dire, che le stesse GOLD, riconoscono che nelle Cure Primarie, nella maggior parte dei casi, la valutazione dei criteri emogasanalitici non è possibile, e suggerisce pertanto, che la stadiazione di gravità possa essere fatta sulla base della scala VAS della Dispnea, della frequenza cardiaca e respiratoria, sulla saturimetria e se disponibile sulla base della PCR.

Infine, i criteri clinici di indicazione al ricovero ospedaliero (Figura 7), utili e valutabili anche nelle cure primarie, rimangono gli stessi delle edizioni precedenti delle GOLD.

Altro aspetto non trascurabile e novità delle GOLD 2023, è l'inserimento nel documento delle indicazioni al monitoraggio (follow-up) dei pazienti dimessi dopo ricovero ospedaliero (Figura 8), nelle settimane successive al ricovero, di cui piace evidenziare come una spirometria di controllo debba essere eseguita dopo un tempo adeguato per valutare l'eventuale peggioramento della funzione polmonare, dopo comunque la risoluzione della riacutizzazione (12-16 settimane).

In conclusione, ricordiamo che le GOLD 2023, citano i due studi (IMPACT ed ETHOS) con la triplice ICS/LABA/LAMA (rispettivamente Fluticasone furato/Vilanterolo/Umeclidinio e Budesonide/Formoterolo/Glicopirronio) che hanno determinato una riduzione della mortalità, statisticamente significativa, nei pazienti affetti da BPCO, riportando anche le misure non farmacologiche che hanno dimostrato la riduzione della mortalità.

## Discharge Criteria and Recommendations for Follow-up

Table 5.9

1. Full review of all clinical and laboratory data.
2. Check maintenance therapy and understanding.
3. Reassess inhaler technique.
4. Ensure understanding of withdrawal of acute medications (steroids and/or antibiotics).
5. Assess need for continuing any oxygen therapy.
6. Provide management plan for comorbidities and follow-up.
7. Ensure follow-up arrangements: early follow-up < 4 weeks, and late follow-up < 12 weeks as indicated.
8. All clinical or investigational abnormalities have been identified.

### 1 – 4 Weeks Follow-up

- Evaluate ability to cope in his/her usual environment
- Review and understanding treatment regimen
- Reassessment of inhaler techniques
- Reassess need for long-term oxygen
- Document the capacity to do physical activity and consider patient eligibility to be enrolled in pulmonary rehabilitation
- Document symptoms: CAT or mMRC
- Determine status of comorbidities

### 12 – 16 Weeks Follow-up

- Evaluate ability to cope in his/her usual environment
- Review understanding treatment regimen
- Reassessment of inhaler techniques
- Reassess need for long-term oxygen
- Document the capacity to do physical activity and activities of daily living
- Measure spirometry: FEV1
- Document symptoms: CAT or mMRC
- Determine status of comorbidities

### Figura 8 - GOLD 2023. Indicazioni del follow-up dei pazienti dimessi dopo ricovero per riacutizzazione di BPCO

Adattata da "Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (GOLD 2023)"

## **Bibliografia**

1. *Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (GOLD 2023)*
2. *Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (GOLD 2022)*
3. Celli B, et al. *Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for its Revision.* *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:1317-1325
4. Martinez FJ, et al. *Treatment Trials in Young Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pre-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Time to Move Forward.* *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:275-287.
5. Wan ES, et al. *Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPD.* *Gene. Respir Res* 2014;15:89.
6. Han MK, et al. *From GOLD 0 to Pre-COPD.* *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:414-423.
7. Celli B, et al. *An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations - The Rome Proposal.* *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:1251-1258

# Prevalenza della steatosi epatica non alcolica e valutazione del rischio cardiovascolare in pazienti con iperlipidemia combinata familiare di nuova diagnosi

Prevalence of non-alcoholic liver steatosis and assessment of cardiovascular risk in patients with newly diagnosed family combined hyperlipidemia

Riccardo Scoglio<sup>1</sup>, Alessandra Belvedere<sup>1</sup>, Umberto Alecci<sup>1</sup>, Andrea Alvaro<sup>1</sup>, Angelo Crescenti<sup>1</sup>, Francesco Crescenti<sup>1</sup>, Luciana Di Geronimo<sup>1</sup>, Santi Inferrera<sup>1</sup>, Sebastiano Marino<sup>1</sup>, Giuseppe Mandraffino<sup>2</sup>, Giovanni Squadrito<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SIMG Messina, <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna - Università di Messina



## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

## How to cite this article:

Prevalenza della steatosi epatica non alcolica e valutazione del rischio cardiovascolare in pazienti con iperlipidemia combinata familiare di nuova diagnosi  
Rivista SIMG 2023;30 (01):18-23.

© 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>

**ABSTRACT** L'iperlipidemia combinata familiare (FCHL) è un frequente disturbo lipidico ereditario con alto rischio di malattia CV. La prevalenza di steatosi epatica non alcolica è aumentata in questi pazienti, specialmente in quelli con insulinoresistenza o diabete mellito, con una dimostrata correlazione patogenetica con l'aterosclerosi. Questo studio ha indagato la prevalenza di aterosclerosi carotidea, rigidità arteriosa e steatosi epatica in 96 pazienti FCHL (52.2 ± 9.8 anni; 44 M, 52 F) insulino-sensibili, non obesi e non trattati e senza comorbidità ne condizioni interferenti selezionati tra i 16.504 soggetti in carico a 13 MMG. I pazienti arruolati sono stati sottoposti a ecografia carotidea e addominale, valutazione non invasiva della steatosi (US o HSI score) e della fibrosi (elastografia transitoria, TE e FIB-4) epatica. 44 pazienti (45.8%) avevano almeno una placca carotidea, la steatosi epatica era presente in 66 (68.8%), la fibrosi valutata con TE è stata riscontrata in 8 pazienti (8.3%) ed era significativamente associata con BMI ( $p < 0.001$ ) e cIMT ( $p < 0.05$ ). Lo score FIB-4 era significativamente associato a cIMT ( $p < 0.05$ ) e placca aterosclerotica ( $p < 0.05$ ). Il modello di regressione multivariato ha mostrato che il punteggio FIB-4 era in grado di predire in modo indipendente la presenza di placca (OR 6.863,  $p < 0.001$ ). I pazienti FCHL insulino-sensibili hanno un'alta prevalenza di steatosi epatica e un rischio di placca aterosclerotica aumentato in presenza di fibrosi epatica, suggerendo una possibile connessione tra malattia epatica e danno CV indipendente dalla sensibilità all'insulina.

*Familial combined hyperlipidemia (FCHL) is a frequent inherited lipid disorder with a high risk of CV disease. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease is increased in these patients, especially in those with insulin resistance or diabetes mellitus, with a demonstrated pathogenic relationship with atherosclerosis. This study investigated the prevalence of carotid atherosclerosis, arterial stiffness, and fatty liver disease in 96 FCHL patients (52.2 ± 9.8 years; 44 M, 52 F) insulin-sensitive, non-obese, untreated and without comorbidities or interfering conditions selected among 16,504 subjects in charge of 13 GPs. The enrolled patients underwent carotid and abdominal ultrasound, non-invasive assessment of liver steatosis (US or HSI score) and fibrosis (transient elastography, TE and FIB-4). 44 patients (45.8%) had at least one carotid plaque, fatty liver was present in 66 (68.8%), fibrosis assessed by TE was found in 8 patients (8.3%) and was significantly associated with BMI ( $p < 0.001$ ) and cIMT ( $p < 0.05$ ). FIB-4 score was significantly associated with cIMT ( $p < 0.05$ ) and atherosclerotic plaque ( $p < 0.05$ ). The multivariate regression model showed that the FIB-4 score independently predicted the presence of plaque (OR 6.863,  $p < 0.001$ ). Insulin-sensitive FCHL patients have a high prevalence of fatty liver disease and increased risk of atherosclerotic plaque if liver fibrosis is present, suggesting a possible connection between liver disease and CV impairment independent of insulin sensitivity.*

Parole chiave/Key words: NAFLD, FCHL, aterosclerosi carotidea, fibrosi epatica

## INTRODUZIONE

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) rappresenta la causa più frequente di epatopatia cronica nella pratica clinica ambulatoriale.<sup>1</sup> Questa comprende uno spettro di manifestazioni cliniche accomunate dalla presenza di accumulo di trigliceridi nel fegato. La NAFLD non presenta marcatori biochimici specifici né segni clinici peculiari. La diagnosi si avvale generalmente di tecniche di imaging e/o dell'esame istologico dopo esclusione di cause secondarie di steatosi, ed è rafforzata dalla presenza di fattori di

rischio (desunti dal quadro clinico-laboratoristico ed anamnestico).<sup>2</sup>

Alcuni score diagnostici, risultanti dall'elaborazione di algoritmi basati su parametri clinici e bioumorali, possono essere di aiuto nel selezionare i pazienti affetti o comunque da ritenere a rischio evolutivo perché portatori di fibrosi epatica moderata-severa, il principale fattore che condiziona la prognosi.<sup>3</sup> La steatosi epatica è stata classicamente considerata come una condizione benigna. In realtà essa comprende uno spettro di possibili caratteristiche istologiche: l'aumentato contenuto epatico di trigli-

ceridi in assenza o con solo modesti segni di infiammazione identificano la NAFL (*non-alcoholic fatty liver*), mentre la presenza di maggiori segni di infiammazione e di rigonfiamento cellulare (ballooning) contraddistinguono la NASH (*non-alcoholic stheatohepatitis*); infine la fibrosi può essere presente in entrambi gli stadi di malattia.<sup>1,4</sup>

I pazienti con NAFLD hanno un'aspettativa di vita peggiore rispetto alla popolazione generale di uguale età e sesso. L'aumento di mortalità è in parte legato alla malattia di fegato, dal momento che questa rappresenta la terza causa di morte nei pazienti con NAFLD essendo quella cardiovascolare la prima causa di morte.<sup>5</sup> È ormai noto, infatti, che la NAFLD rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare indipendente.<sup>6</sup> Esistono numerosi indizi a favore di una correlazione patogenetica tra NAFLD e aterosclerosi anche se manca una dimostrazione rigorosa, basata su studi prospettici condotti sulla popolazione generale. L'associazione tra NAFLD e vasculopatia è risultata indipendente dai classici fattori di rischio, dal controllo glicemico, dall'uso dei farmaci e dalla presenza di sindrome metabolica. L'iperlipidemia combinata familiare (FCHL) è il disturbo lipidico ereditario più comune, poiché la sua prevalenza stimata è dello 0.5-4%.<sup>7</sup> È noto come questa sia caratterizzata da un rischio più elevato di sviluppare malattie cardiovascolari e più specificamente malattie aterosclerotiche (ASCVD) e di complicanze metaboliche, tra cui insulino-resistenza (IR) e diabete mellito (T2DM).<sup>8</sup>

La prevalenza di NAFLD è riconosciuta essere significativamente aumentata nei pazienti con FCHL, specialmente nei pazienti con IR/T2DM. Tuttavia, non è noto quanto precocemente compaiano le complicanze metaboliche e vascolari nei pazienti con FCHL. Non sono disponibili dati sufficienti sulla prevalenza e sul significato clinico della NAFLD nei pazienti con nuova diagnosi di FCHL.

Scopo di questo studio trasversale è stato quello di valutare la prevalenza di aterosclerosi carotidea, rigidità arteriosa e steatosi epatica in una popolazione di pazienti FCHL insulino-sensibili, non obesi e non trattati.

## MATERIALI E METODI

### Pazienti inclusi nello studio

Coerentemente con il disegno dello studio, alle prime due fasi di selezione dei

pazienti hanno partecipato 13 medici di medicina generale (MMG) dell'area di Messina con in carico 16.504 soggetti. Nel periodo compreso tra novembre 2018 e novembre 2020 sono stati selezionati i pazienti di età compresa tra 18 e 70 anni con nuova diagnosi di FCHL definita da apolipoproteina B (APOB) >120 mg/dl, storia familiare di dislipidemia e/o malattia aterosclerotica coronarica e una delle seguenti caratteristiche aggiuntive: colesterolo totale >6.4 mmol/L, trigliceridi >1.5 mmol/L, colesterolo lipoproteico ad

alta densità (HDL-C) <1 mmol/l (maschi) o <1.3 mmol/L (femmine). Sono stati esclusi i soggetti già in trattamento con qualsiasi farmaco ipolipemizzante, diabete mellito, indice di massa corporea (IMC) >30 Kg/m<sup>2</sup>; assunzione attuale o pregressa di alcol > 2 UA/die e diagnosi accertata di altra malattia cronica (es. ipertensione arteriosa, distiroidismo, disfunzione renale, malattia infiammatoria cronica). I 144 pazienti individuati in base ai suddetti criteri sono stati sottoposti a rivalutazione di profilo lipidico, glicemia

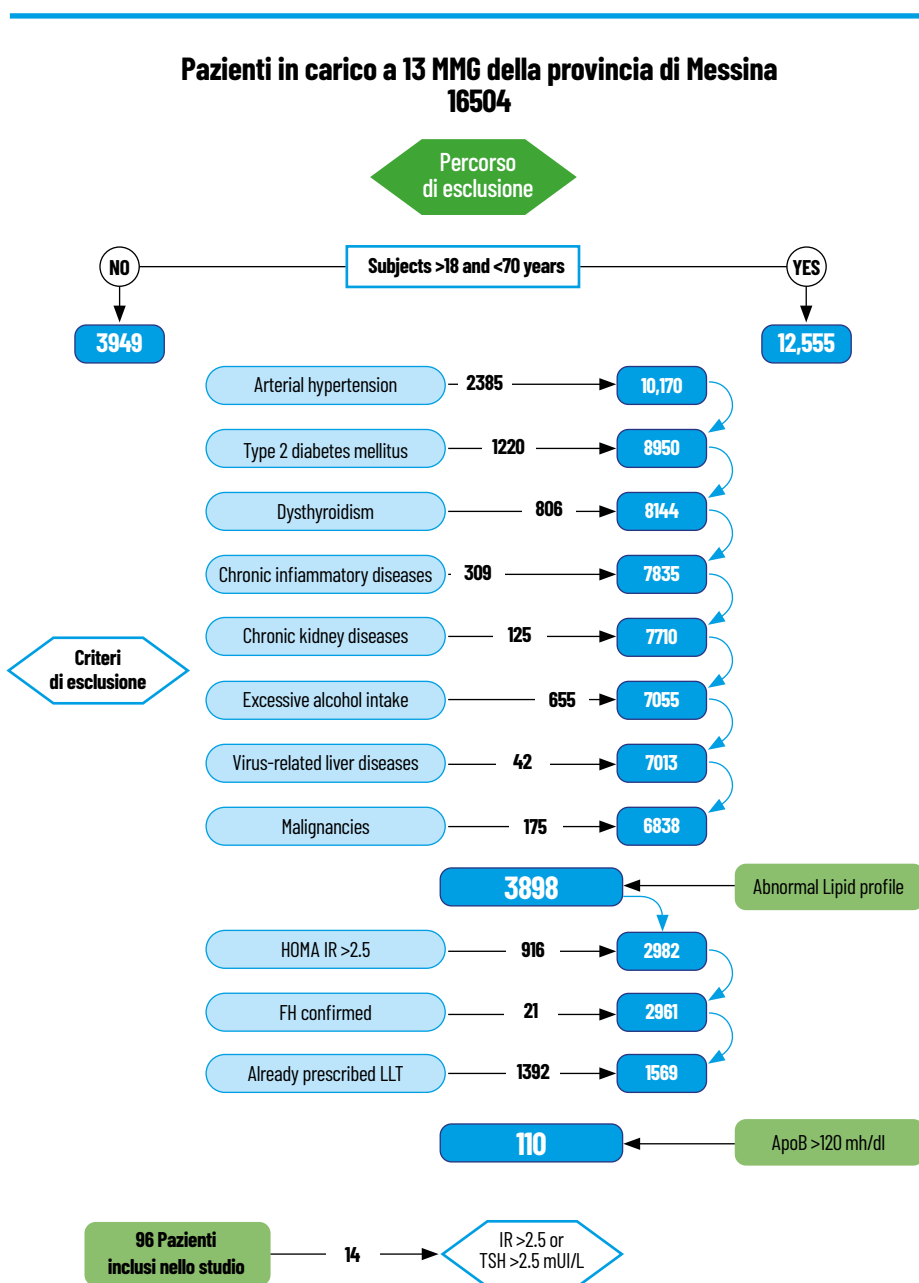


Figura 1 - Diagramma di flusso per il percorso di inclusione/esclusione

a digiuno e insulina per valutare insulino-sensibilità (mediante HOMA-IR), funzione tiroidea (determinata dai livelli plasmatici di TSH) e chimica clinica di routine. Sono stati pertanto esclusi dalla terza fase di selezione i pazienti con HOMA-IR >2.5 o TSH >2.5 mIU/L. 26 pazienti non hanno accettato di proseguire le indagini diagnostiche.

96 pazienti (età media 52.2 ± 9.8 anni, 44 maschi/52 femmine) sono stati inclusi nello studio e indirizzati dai MMG presso l'Unità di Medicina Interna dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina per essere sottoposti a ulteriori valutazioni cliniche e strumentali: ecografia carotidea e addominale, valutazione non invasiva della steatosi epatica e della fibrosi (Figura 1).

Il consenso informato scritto è stato ottenuto da tutti i soggetti in conformità con la dichiarazione di Helsinki. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Messina

### Valutazione dell'arteria carotide

Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a ecografia carotidea integrata con la valutazione della velocità dell'onda del polso (PWV). La placca carotidea è stata definita come un ispessimento focale della parete arteriosa superiore a 1.5 mm o superiore del 50% allo spessore medio-intimo carotideo adiacente (cIMT), con ingombro del lume e almeno 0.5 mm di lunghezza.<sup>9</sup> Inoltre, un ispessimento carotideo è stato definito come un cIMT ≥ 0.9 mm.

### Valutazione non invasiva della steatosi epatica e della fibrosi

La steatosi è stata diagnosticata sia dall'ecografia dell'addome che dall'HSI (*Hepatic Steatosis Index*). La steatosi è stata valutata e quantificata come assente, lieve, moderata o grave mediante ecografia addominale in base ai seguenti parametri: luminosità parenchimale, contrasto fegato-rene, attenuazione del raggio profondo, pareti dei vasi e definizione delle pareti della cistifellea. L'HSI è stato calcolato con la formula  $HSI = 8 * ALT/AST + BMI (+2 \text{ se T2DM}, +2 \text{ se femmina})$ . Un valore di HSI superiore a 36 era diagnostico per la steatosi epatica, se inferiore a 30 escludeva la steatosi.<sup>10</sup>

La fibrosi epatica è stata valutata sia dal punteggio Fibrosis-4 (FIB-4) che mediante Transient Elastography (TE). Il punteggio FIB-4 è stato calcolato con la se-

**Tabella 1 - Caratteristiche demografiche, cliniche e di laboratorio dei 96 pazienti FCHL insulino-sensibili inclusi nello studio**

Sesso Maschile, n [%]	44 (45.8)
Età, anni	53 (12)
BMI, Kg/m <sup>2</sup>	25.5 (4.9)
Colesterolo totale, mg/dL	246.5 (26)
HDL-C, mg/dL	50.5 (21)
Trigliceridi, mg/dL	119 (85)
LDL-C, mg/dL	169 (21)
Glicemia, mg/dL	89 (11)
HbA1c, %	5.4 (0.6)
Insulina, mIU/L	7.1 (3.6)
HOMA-IR	1.6 (0.8)
AST, IU/L	20 (10)
ALT, IU/L	20 (15)
GGT, IU/L	24 (26)
PLT 10 <sup>3</sup> /mmc	240 (85)
Apolipoproteina A, mg/dL	154.5 (49)
Apolipoproteina B, mg/dL	131 (26)

I dati sono mostrati come mediana e IQR o come numero e percentuale (%).

Abbreviazioni: BMI, indice di massa corporea; HDL-C, colesterolo lipoproteico ad alta densità; LDL-C, colesterolo lipoproteico a bassa densità; HbA1c, emoglobina glicata; HOMA, valutazione insulino-resistenza; AST, aspartato aminotransferasi; ALT, alanina aminotransferasi; GGT, gamma-glutamyl-transpeptidasi; PLT, piastrine

guente formula: età (anni) × AST (U/L) / (piastrine 10<sup>9</sup>/L × √ALT (U/L)). Un cut-off inferiore a 1,30 escludeva la fibrosi significativa (F2) e un cut-off superiore a 2.67 prediceva la fibrosi avanzata.<sup>11</sup> La TE epatica è stata eseguita da un operatore esperto con il dispositivo medico FibroScan®. Un cut-off inferiore a 7.9 KPa esclude la fibrosi significativa (F2) e un cut-off superiore a 9.9 KPa conferma la fibrosi avanzata (F3).<sup>12</sup>

### Analisi statistica

Per verificare la distribuzione delle variabili, è stato utilizzato il test di Kolmogorov-Smirnov. I dati numerici sono stati espressi come mediana e scarto interquartile, e le variabili categoriali come numero e percentuale.

Sono stati identificati due gruppi in base alla presenza o assenza di steatosi, e le variabili tra gruppi sono state confrontate tramite il test di Mann-Whitney. Per verificare le interrelazioni tra variabili

categoriali, è stato utilizzato il test del Chi-Quadrato, mentre le relazioni tra le variabili sono state valutate mediante il test di Spearman. In base alla presenza di steatosi, è stato stimato l'Odds Ratio (OR) per valutare il rischio di placca carotidea. Infine, un modello di analisi logistica graduale condizionale è stato progettato per valutare il rischio di sviluppo della malattia aterosclerotica carotidea. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software SPSS versione 26.

### RISULTATI

Le caratteristiche demografiche, biochimiche e cliniche dei 96 pazienti con FCHL di nuova diagnosi sono riportate nella **Tabella 1**. La valutazione ecografica carotidea ha rilevato almeno una placca aterosclerotica in 44 pazienti su 96 (45.8%), un cIMT anomalo è stato riportato in 65 pazienti (67.7%).

La steatosi epatica è stata diagnosticata con ecografia addominale in 64/96 pa-

zienti (66.7%) della coorte di studio. Nel dettaglio, 39 pazienti (40.6%) presentavano steatosi lieve, 20 moderata (20.8%) e 5 grave (5.2%). Considerando i 64 pazienti con segni ecografici di steatosi, il punteggio HSI ha confermato la diagnosi in 39 casi (60.9%); tre pazienti (4.7%) hanno mostrato un HSI negativo per la diagnosi di steatosi e 22 (34.4%) un punteggio dubbio.

Complessivamente, i soggetti con steatosi diagnosticata da ultrasuoni e/o HSI erano 66 (68.8%), mentre il gruppo senza steatosi (sia US che HSI) comprendeva 30 (31.3%) casi. La steatosi epatica aveva una correlazione statisticamente significativa con insulina a digiuno ( $p < 0.05$ ), BMI ( $p < 0.05$ ) e una correlazione inversa con il co-

**Tabella 3 - Potenziale associazione tra qualsiasi grado di fibrosi epatica (valutata da FIB-4 o TE) e rischio di presentarsi con placca aterosclerotica o c-IMT anormale**

	Placca Aterosclerotica			cIMT Patologico		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Fibrosi mediante FIB-4	6.667	2.213-20.087	<0.001	1.689	0.553-5.161	0.358
Fibrosi mediante TE	4.778	0.954-23.938	0.057	3.696	0.443-30.865	0.227

lesterolo HDL ( $p < 0.05$ ). La fibrosi epatica, valutata da LSM  $> 7.9$  KPa, è stata riscontrata in 8 pazienti (8.3%) e uno di questi aveva una misurazione della rigidità epatica indicativa di fibrosi avanzata (LSM  $> 9.9$  KPa). I restanti 88 pazienti (91.7%)

avevano un LSM  $< 7,9$  KPa, mostrando fibrosi assente o non significativa. Secondo l'indice FIB-4, 71 pazienti (73.9%) non presentavano fibrosi, mentre 25 (26.1%) riportavano risultati indeterminati. Nessun paziente ha raggiunto un punteggio  $> 2.67$  (Tabella 2). La fibrosi epatica valutata da TE era significativamente associata con BMI ( $p < 0.001$ ) e cIMT ( $p < 0.05$ ). La fibrosi epatica valutata dall'indice FIB-4 aveva una correlazione statisticamente significativa con sesso ( $p < 0.05$ ), cIMT ( $p < 0.05$ ) e placca aterosclerotica ( $p < 0.05$ ).

Quando è stata testata la potenziale associazione tra qualsiasi grado di fibrosi epatica valutata dall'indice FIB-4 e il rischio di presentare una placca aterosclerotica, è stata riscontrata una significatività statistica (OR 6.667,  $p < 0.001$ ). Quando la fibrosi epatica è stata identificata da TE, è stato riscontrato un aumento del rischio di oltre 4 volte di presentare placca aterosclerotica, sebbene il dato non abbia raggiunto la significatività statistica (OR 4.778,  $p = 0.057$ ) (Tabella 3).

Secondo la stima della fibrosi epatica, un modello di regressione logistica multivariabile è stato progettato per valutare il rischio di sviluppare malattia aterosclerotica. Coerentemente con la fisiopatologia, abbiamo testato la dipendenza della variabile "presenza di placca" dall'indice FIB-4, corretto per ipertensione arteriosa, abitudine al fumo e sesso. Il modello di regressione ha mostrato che il punteggio FIB-4 era in grado di predire in modo indipendente la presenza di placca (OR 6.863,  $p < 0.001$ ).

## DISCUSSIONE

La stretta interconnessione tra i principali contributori alla malattia cardiometabolica nei pazienti con FCHL è stata ad oggi ampiamente studiata.<sup>13,14</sup> La NAFLD è già stata suggerita come una caratteristica integrante della FCHL, a causa dell'ampia sovrapposizione tra la steatosi e il fenoti-

**Tabella 2 - Caratteristiche non invasive ed ecografiche dei 96 pazienti FCHL insulino-sensibili inclusi nello studio**

FIB-4	0.9 (0.7)
HSI	34.9 (6.4)
LSM, KPa	5.1 (2.2)
cIMT, mm	1 (0.30)
PWV, m/s	9.7 (4.3)
<b>Steatosi in base a US, n [%]</b>	
Absent	32 (33.3)
Mild	39 (40.6)
Moderate	20 (20.8)
Severe	5 (5.2)
<b>Steatosi in base a score HSI, n [%]</b>	
HSI $< 30$	11 (11.5)
$30 < \text{HSI} < 36$	44 (45.8)
HSI $> 36$	41 (42.7)
<b>Fibrosi Epatica in base a LSM by TE, n [%]</b>	
LSM $< 7.9$ KPa	88 (91.7)
$7.9 \text{ KPa} > \text{LSM} < 9.9 \text{ KPa}$	7 (7.3)
LSM $> 9.9$ KPa	1 (1)
<b>Fibrosi Epatica in base a FIB4, n [%]</b>	
FIB4 $< 1.30$	71 (74)
$1.45 < \text{FIB4} < 2.67$	25 (26)
FIB4 $> 2.67$	0 (0)

I dati sono mostrati come mediana e IQR o come numero e percentuale (%).  
 Abbreviazioni: FIB-4, punteggio fibrosi-4; HSI, indice di steatosi epatica;  
 LSM, misurazione della rigidità del fegato; TE, elastografia transitoria.

po iperlipemico combinato. Il legame tra NAFLD e dislipidemia è ampiamente conosciuto, così come l'elevato rischio cardiovascolare del paziente FCHL. È noto, infatti, che i pazienti con FCHL sviluppano prematuramente lesioni aterosclerotiche, manifestano precocemente malattia cardiovascolare e il rischio aumenta nel tempo con l'avanzare dell'età. Tuttavia, il rischio cardiovascolare nei pazienti con FCHL è spesso attribuito ai potenziatori del rischio che comunemente complicano questo contesto: IR, T2DM, sovrappeso, aumento della circonferenza vita e ipertensione arteriosa sono infatti molto frequentemente considerati fattori di peggioramento arterioso e metabolico nei pazienti con FCHL.

All'interno della nostra coorte di pazienti FCHL insulino-sensibili, non obesi, normotesi e non trattati, abbiamo individuato un gran numero di soggetti già affetti da steatosi epatica, come identificato dall'ecografia addominale o dall'HSI (69%). La prevalenza della fibrosi nella nostra popolazione era dell'8% e del 26%, rispettivamente secondo TE e FIB-4 e solo uno presentava fibrosi avanzata secondo TE. Questo dato può essere in parte motivato dall'età relativamente giovane della popolazione studiata (età media: 52 anni) composta da soggetti alla prima diagnosi di dislipidemia, escludendo così il possibile fattore confondente dei farmaci ipolipemizzanti nel valutare sia la prevalenza della steatosi che la sua gravità. Nel nostro studio, lo score FIB-4 ha predetto la presenza di placca aterosclerotica già alla diagnosi di FCHL. FIB-4 ha mantenuto la sua significatività statistica dopo la correzione per ipertensione arteriosa, sesso e fumo, potendo così prevedere la malattia aterosclerotica in modo indipendente nei pazienti con FCHL.

L'associazione tra FIB-4 e placca aterosclerotica potrebbe suggerire ulteriori meccanismi che collegano l'accumulo ectopico di grasso sia nel fegato che nella parete arteriosa. Uno dei principali punti di forza di questo studio potrebbe essere rappresentato dai criteri restrittivi di inclusione/esclusione: abbiamo selezionato una popolazione di studio il più possibile omogenea, evitando il potenziale effetto di sovrappeso conclamato, insulino-resistenza, diabete mellito, malattie della tiroide. La capacità di FIB-4 di prevedere la presenza di placca in questo particolare contesto di popolazione FCHL appare estremamente interessante.



Sebbene manchi un solido significato statistico, anche a causa delle dimensioni relativamente piccole del campione analizzato, FIB-4 può essere suggerito non solo come un semplice strumento di screening per valutare la fibrosi epatica, ma anche come strumento aggiuntivo nella pratica clinica per stratificare meglio pazienti dislipidemici/NAFLD a rischio di progressione di malattie cardiovascolari ed epatiche. Lo studio suggerisce pertanto di sottoporre a screening per NAFLD tutti i pazienti con dislipidemia primaria combinata "pura" (o isolata), vale a dire tutti i soggetti con un profilo lipidico sospetto per FCHL ma senza comorbidità né altri fattori di rischio metabolici. I nostri dati rilevano infatti un'elevata prevalenza di steatosi epatica in questi pazienti selezionati, con un aumento del rischio di malattia aterosclerotica tra quelli con fibrosi epatica. In questo contesto, l'HSI potrebbe essere efficacemente utilizzato come metodo di primo screening (per la sua non invasività come strumento e per il punteggio facilmente calcolabile) anche dai medici delle cure primarie che possono così decidere i migliori pazienti candidati a ulteriori controlli presso centri specialistici di secondo livello. Questi dati sono di particolare interesse perché sottolineano ulteriormente il forte

legame tra il metabolismo lipidico alterato e le malattie del fegato. Chiariscono inoltre che i pazienti con sospetto di FCHL dovrebbero essere studiati per l'aterosclerosi e la malattia epatica già alla diagnosi, al fine di individuare tempestivamente i pazienti a più alto rischio di progressione di malattie cardiovascolari o epatiche.

Il presente articolo rappresenta un estratto del lavoro originale Mandraffino G et al. Fatty Liver as Potential Biomarker of Atherosclerotic Damage in Familial Combined Hyperlipidemia *Biomedicine* 2022;10:1770

#### Bibliografia

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016;59:1121-1140.
2. Steatosi epatica non alcolica (NAFLD): Raccomandazioni per un modello di gestione condivisa tra medico di medicina generale e specialista epatologo AISF-SIMG ([https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2019/02/naflid\\_1\\_aprile\\_2016-1.pdf](https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2019/02/naflid_1_aprile_2016-1.pdf))
3. Jung TY, et al. Comparative Assessment and External Validation of Hepatic Steatosis Formulae in a Community-Based Setting. *J Clin Med* 2020;9:2851.

4. Chalasani N, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-357.
5. Haflidadottir S, et al. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2014;14:166.
6. Ekstedt M, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-873.
7. Trinder M, et al. Polygenic architecture and cardiovascular risk of familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2021;340:35-43.
8. Brouwers M, et al. Incidence of type 2 diabetes in familial combined hyperlipidemia. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e001107.
9. Grant EG, et al. Carotid Artery Stenosis: Grayscale and Doppler Ultrasound Diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Ultrasound Q* 2003;19:190-198.
10. Lee J-H, et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010;42:503-508.
11. Castera L, et al. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:666-675.
12. Tapper EB, et al. The Performance of Vibration Controlled Transient Elastography in a US Cohort of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:677-684.
13. Iqbal U, et al. The Epidemiology, Risk Profiling and Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicines* 2019;6:41.
14. Speliotes EK, et al. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: The Framingham heart study. *Hepatology* 2010;51:1979-1987.



# Compromessa qualità della vita e disagio psichico perduranti dopo guarigione da Covid-19

Compromised quality of life and continuing mental discomfort after recovery from Covid-19

Carlo Fabris<sup>1</sup>, Pamela Marcuzzi<sup>1</sup>, Lucia Casatta<sup>1</sup>, Denise Sief<sup>1</sup>, Alberto Fragali<sup>2</sup>, Luigi Canciani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medico di Medicina Generale - Distretto di Udine; <sup>2</sup>Direttore SOC Area Adulti, Anziani e Cure Primarie - Distretto di Udine; <sup>3</sup>Direttore - Distretto di Udine - Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale

**ABSTRACT** Scopo di questo studio è stato quello di indagare nei pazienti guariti da COVID-19, la percezione della qualità della vita. In 149 pazienti guariti da COVID-19 contratto nei primi sei mesi del 2021 ed in 83 controlli (CO) sono stati somministrati SF-36 e DASS-21. COVID-19 è stato stratificato in: pazienti ricoverati in ospedale (OS) n=17, rimasti a domicilio con sintomi severi (DS) n=58 e senza sintomi severi (DP) n=74. La frequenza di valori di SF-36 relativi alla salute fisica (PCS) e psichica (MCS)  $\leq 60\%$  è aumentata da CO (18.1%, 22.9%), a DP (23.0%, 40.5%), a DS (53.4%, 60.3%), a OS (70.6%, 70.6%) ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$ ). PCS era predetta dall'indice di fragilità CSHA ( $\geq 4$  O.R. 45.7,  $p < 0.001$ ) e categoria COVID (OS/DS O.R. 4.56,  $p < 0.001$ ), MCS da categoria COVID (OS/DS O.R. 5.81,  $p < 0.001$ ). I pazienti guariti dall'infezione COVID-19 presentano frequentemente una compromissione della percezione della qualità della vita, maggiormente nella sfera psichica. L'entità di questa alterazione sembra essere largamente proporzionale alla gravità della pregressa malattia COVID-19.

*This study investigated the perception of quality of life in patients recovered from COVID-19. SF-36 and DASS-21 were administered in 149 patients recovered from COVID-19 contracted in the first six months of 2021 and in 83 controls (CO). Patients were stratified into: hospitalized (OS) n=17, stayed home with severe symptoms (SD) n=58 and without severe symptoms (PD) n=74. The frequency of SF-36 values related to physical health (PCS) and mental health (MCS)  $\leq 60\%$  increased from CO (18.1%, 22.9%), to DP (23.0%, 40.5%), to SD (53.4%, 60.3%), OS (70.6%, 70.6%) ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$ ). PCS was predicted by CSHA frailty index ( $\geq 4$  O.R. 45.7,  $p < 0.001$ ) and COVID category (OS/DS O.R. 4.56,  $p < 0.001$ ), MCS by COVID category (OS/DS O.R. 5.81,  $p < 0.001$ ). In conclusion, patients recovered from the COVID-19 infection frequently present an impairment of the perception of quality of life, mainly in the psychic sphere. The extent of this alteration appears to be largely proportional to the severity of the previous COVID-19 disease.*

**Parole chiave/Key words:** COVID-19, qualità della vita, disagio psichico

## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

## How to cite this article:

Compromessa qualità della vita e disagio psichico perduranti dopo guarigione da Covid-19  
Rivista SIMG 2023;30 (01):24-29.

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



OPEN ACCESS

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

## INTRODUZIONE

La malattia COVID-19, causata dall'agente virale SARS-CoV-2, non sempre si esaurisce con l'eliminazione del virus da parte dell'organismo. Infatti, in alcuni soggetti, nonostante la guarigione, si ha la persistenza di una sintomatologia che è stata denominata long COVID. Questa condizione è alquanto eterogenea e complessa, caratterizzata da una pletera di sintomi coinvolgenti diversi apparati e sistemi.<sup>1</sup> Parliamo di COVID persistente se la sintomatologia si prolunga dalle quattro alle dodici settimane dopo la guarigione, di post COVID se si prolunga oltre le dodici settimane.<sup>2</sup>

Dalla letteratura emerge come il long COVID sia più facilmente riscontrabile nei pazienti che hanno avuto una malattia più grave e che abbia richiesto il ricovero in terapia intensiva od almeno l'ospedalizzazione. In effetti la sintomatologia riscontrabile in questi pazienti, settimane dopo la guarigione, può essere correlata a sequele fisiopatologiche della malattia

acuta.<sup>3</sup> Tuttavia, in moltissimi casi persistono nel tempo, anche in assenza di danni biologici rilevanti, sintomi quali spossatezza, affaticamento, debolezza muscolare ed appannamento intellettuale, in modo prevalente rispetto a sintomi più facilmente associabili ad una specifica disfunzione organica.<sup>4</sup> Spesso poi sono presenti quadri psicopatologici assolutamente sproporzionati rispetto all'impegno fisico. Infatti, ansia, depressione e stress sono stati riscontrati molto frequentemente nei pazienti con long COVID e ne costituiscono una delle manifestazioni cliniche.<sup>5</sup> Stante le caratteristiche della sindrome long COVID è facilmente intuibile come essa possa impattare fortemente sulla qualità della vita. Ed in effetti, in letteratura,<sup>5-8</sup> la percezione di una diminuzione della qualità della vita è stata messa in relazione alla sindrome long COVID: l'infezione COVID-19 viene spesso a determinare una significativa flessione della percezione di benessere nel paziente rispetto al periodo precedente, e questo sembra durare nel tempo. Tuttavia, vi sono degli elementi che necessitano di

**Tabella 1 - Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti precedentemente affetti da COVID-19 ed arruolati in questo studio**

Pazienti COVID-19 (N=149)	
Genere: M / F	71 (47.7%) / 78 (52.3%)
Età in anni: mediana (Q1-Q3)	58 (51-70)
Etnia: caucasica / orientale / ispanica	144 (96.6%) / 2 (1.3%) / 3 (2.0%)
BMI kg/m <sup>2</sup> : mediana (Q1-Q3)	24.9 (22.4-28.3)
Storia di fumo: no / passata / presente	108 (72.5%) / 25 (16.8%) / 16 (10.7%)
Malattia CVS*: no / sì	118 (79.2%) / 31 (20.8%)
Ipertensione arteriosa: no / 1° / 2° / 3° stadio	93 (62.4%) / 23 (15.4%) / 26 (17.4%) / 7 (4.7%)
Diabete mellito: no / dieta / orale** / insulina	132 (88.6%) / 8 (5.4%) / 7 (4.7%) / 2 (1.3%)
Malattia respiratoria cronica***: no / sì	127 (85.2%) / 22 (14.8%)
BPCO: no / lieve-moderata / severa	142 (95.3%) / 6 (4.0%) / 1 (0.7%)
Neoplasia: no / pregressa / presente	137 (91.9%) / 10 (6.7%) / 2 (1.3%)
Malattia reumatologica: no / moderata / severa	136 (91.3%) / 13 (8.7%) / 0 (0.0%)
Malattia renale: no / moderata / severa	143 (96.0%) / 5 (3.4%) / 1 (0.7%)
Epatopatia cronica: no / moderata / severa	143 (96.0%) / 6 (4.0%) / 0 (0.0%)
Malattia neurologica: no / sì	137 (91.9%) / 12 (8.1%)
Malattia psichiatrica: no / depressione / psicosi	127 (85.2%) / 22 (14.8%) / 0 (0.0%)
Demenza: no / lieve-moderata / severa	147 (98.7%) / 2 (1.3%) / 0 (0.0%)
ADL attualmente presenti: 6 / 5 / 4 / 3	145 (97.3%) / 3 (2.0%) / 1 (0.7%) / 0 (0.0%)
Indice di fragilità di Clegg: mediana (Q1-Q3)	1 (0-3)
Indice di fragilità CSHA: mediana (Q1-Q3)	2 (2-3)

Q1-Q3: range interquartile; BMI: indice massa corporea; CVS: malattie cardiovascolari; BPCO broncopneumopatia cronica ostruttiva; ADL: attività della vita quotidiana; CSHA: Canadian Society Health and Aging. \*: no ipertensione; \*\*: antidiabetici orali; \*\*\*: no BPCO.

maggior approfondimento: quasi tutti gli studi sono stati condotti in pazienti che erano stati in precedenza ricoverati, mentre poco si sa di cosa accada nel contesto delle cure primarie; inoltre, non sono ben chiari quali elementi della qualità della vita siano principalmente compromessi, stante che in letteratura si sono utilizzati diversi test. Infine, a parte l'evoluzione della malattia COVID-19, non sono ben chiari i determinanti demografici e clinici più significativamente coinvolti nella percezione della qualità della vita.

Scopo di questo lavoro è stato quello di indagare, nei pazienti recentemente guariti da infezione COVID-19, la percezione della qualità della vita utilizzando SF-36 e considerando, oltre alla severità di COVID-19, le altre variabili demografiche e cliniche ed in particolare la fragilità. Si è voluto poi evidenziare la presenza di manifestazioni psico-patologiche quali depressione, ansia e stress utilizzando DASS-21.

## METODI

### Pazienti

Questo studio ha coinvolto 149 pazienti (71 maschi e 78 femmine) età mediana 58 anni (Q1-Q3 51-70 anni) guariti dall'infezione COVID-19 contratta nei primi sei mesi del 2021 e valutati a 55.3±5.3, 44.8-65.8 (media ± errore standard, 95% I.C.) giorni dalla guarigione. La **Tabella 1** riporta le principali caratteristiche demografiche e cliniche di questa popolazione. Tutti i pazienti erano stati presi in carico dal Dipartimento di Prevenzione della Provincia di Udine; la guarigione era sempre stata certificata ufficialmente dallo stesso Dipartimento o dall'Ospedale tramite negatività del tampone na-

so-faringeo. Quasi tutti i pazienti (96.7%) non avevano ricevuto dosi vaccinali prima di contrarre l'infezione, tranne due pazienti che avevano ricevuto due dosi e tre una dose di vaccino. Sono stati reclutati inoltre 83 controlli (37 maschi e 46 femmine) età mediana 60 anni (Q1-Q3 52-66 anni) rappresentati da soggetti che erano stati visitati dal MMG in assenza di una storia pregressa o in atto di COVID-19. Tutti i soggetti avevano più di 18 anni ed hanno fornito il consenso informato a partecipare allo studio. La **Tabella 2** illustra le principali caratteristiche dei controlli. Non vi era differenza significativa di genere ( $\chi^2$  p=0.653) o di età (t-test p=0.754) tra i pazienti ed i controlli.

### Test

Sono stati somministrati due questionari strutturati a tutti i pazienti ed ai controlli: SF-36 e DASS-21. SF-36 è un questionario con 36 domande che producono 8 scores, quattro pertinenti la salute fisica (PCS) (attività fisica: 10 domande, ruolo e salute fisica: 4 domande, dolore fisico: 2 domande, salute in generale: 5 domande) e quattro pertinenti la salute psichica (MCS) (vitalità: 4 domande, attività sociali: 2 domande, ruolo e stato emotivo: 3 domande, salute mentale: 5 domande). Vi è inoltre una domanda che indaga sulla percezione di modifica dello stato di salute attuale rispetto ad un anno prima. È importante considerare che gli items si riferiscono a quanto percepito nelle ultime quattro settimane; inoltre, i punteggi ottenuti per ogni singolo item vengono decodificati in un dato percentuale a cui 0% corrisponde a "il peggiore" e 100% a "il migliore" e sommati per ottenere il punteggio delle otto variabili. Il test DASS-21 è costituito da 21 items e fornisce una misura quantitativa

**Tabella 2 - Caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti di controllo**

Gruppo di controllo (N=83)	
Genere: M / F	37 (44.6%) / 46 (55.4%)
Età in anni: mediana (Q1-Q3)	60 (52-66)
Etnia: caucasica / orientale / ispanica	82 (98.8%) / 1 (1.2%)
BMI kg/m <sup>2</sup> : mediana (Q1-Q3)	24.5 (22.3-27.0)
Storia di fumo: no / passata / presente	54 (65.1%) / 14 (16.8%) / 15 (18.1%)
Malattia CVS*: no / si	60 (72.3%) / 23 (27.7%)
Iperensione arteriosa: no / 1° / 2° / 3° stadio	53 (63.9%) / 11 (13.3%) / 15 (18.1%) / 4 (4.8%)
Diabete mellito: no / dieta / orale** / insulina	71 (85.5%) / 6 (7.2%) / 5 (6.0%) / 1 (1.2%)
Malattia respiratoria cronica***: no / si	74 (89.2%) / 9 (10.8%)
BPCO: no / lieve-moderata / severa	82 (98.8%) / 1 (1.2%) / 0 (0.0%)
Neoplasia: no / pregressa / presente	66 (79.5%) / 15 (18.1%) / 2 (2.4%)
Malattia reumatologica: no / moderata / severa	75 (90.4%) / 8 (9.6%) / 0 (0.0%)
Malattia renale: no / moderata / severa	81 (97.6%) / 2 (2.4%) / 0 (0.0%)
Epatopatia cronica: no / moderata / severa	81 (97.6%) / 1 (1.2%) / 1 (1.2%)
Malattia neurologica: no / si	79 (95.2%) / 4 (4.8%)
Malattia psichiatrica: no / depressione / psicosi	78 (94.0%) / 5 (6.0%) / 0 (0.0%)
Demenza: no / lieve-moderata / severa	83 (100.0%) / 0 (0.0%) / 0 (0.0%)
ADL attualmente presenti: 6 / 5 / 4 / 3	82 (98.8%) / 1 (1.2%) / 0 (0.0%)
Indice di fragilità di Clegg: mediana (Q1-Q3)	1 (1-3)
Indice di fragilità CSHA: mediana (Q1-Q3)	2 (1-2)

Q1-Q3: range interquartile; BMI: indice massa corporea; CVS: malattie cardiovascolari; BPCO broncopneumopatia cronica ostruttiva; ADL: attività della vita quotidiana; CSHA: Canadian Society Health and Aging. \*: no ipertensione; \*\*: antidiabetici orali; \*\*\*: no BPCO.

del distress psicologico lungo i tre assi costituiti da: depressione (7 items), ansia (7 items), stress (7 items). A ciascuna domanda la risposta 0 corrisponde a mai, 1 qualche volta, 2 spesso e 3 quasi sempre. In ciascun soggetto dopo la somministrazione dei test è stato riportato il punteggio di fragilità calcolato secondo l'indice di Clegg e secondo il CSHA. Infine, nei pazienti, si è proceduto alla stratificazione della severità della malattia COVID: pazienti che hanno necessitato del ricovero in ospedale, pazienti rimasti a domicilio ma con sintomi severi (presenza per almeno tre giorni di uno o più fra febbre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ , dolore, nausea, profondo malessere), pazienti rimasti a domicilio senza nessuno dei sintomi di cui sopra. Tale classificazione riprende sostanzialmente i criteri della Circolare Ministero della Salute 0008676-26/04/2021-DGPROGS-MDS-P recante "Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 aggiornata al 26 aprile 2021". Nella nostra realtà territoriale corrispondono ai criteri utilizzabili per l'attivazione a domicilio delle Unità Speciali di Continuità Assistenziale (USCA). Tutti i dati dei pazienti sono stati raccolti per il tramite del MMG di riferimento.

### Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando i seguenti software: BMDP, MedCalc e STATA. Le variabili continue sono riportate come mediane (range interquartile) o come media (errore standard) mentre le variabili categoriche sono descritte come frequenze (percentuali). L'analisi della varianza non-parametrica (test di Kruskal Wallis) è stata utilizzata per esplorare la presenza di differenze nei valori mediani fra i gruppi, per trend lineare quando appropriato. L'analisi della covarianza è stata utilizzata per indagare la presenza

di differenze nei valori medi fra i gruppi, dopo aver aggiustato il dato per la variabile confondente. Il test del chi-quadrato è stato utilizzato per evidenziare differenze nelle frequenze fra gruppi, per trend lineare quando appropriato. La regressione logistica per step è stata utilizzata per identificare le variabili indipendentemente predittive di una variabile dipendente categorica. Il modello strutturale delle equazioni è stato utilizzato per determinare l'influenza delle malattie, dei determinanti associati all'invecchiamento, della presenza di fragilità e dei fattori sociali sugli score della componente fisica e mentale di SF-36.

## RISULTATI

### Evoluzione di COVID-19

Tra i 149 pazienti che erano stati affetti dall'infezione COVID-19, 17 (11.4%) erano stati ricoverati in ospedale (OS), 58 (38.9%) erano rimasti a domicilio con sintomi severi (DS) e 74 (49.7%) avevano avuto una malattia paucisintomatica (DP). La vaccinazione anti SARS-CoV-2 era stata somministrata in: 4/74 (5.4%) DP, 1/58 (1.7%) DS e 0/17 (0.0%) OS ( $p=0.164$ ). Alla regressione logistica per step il ricovero in ospedale è stato predetto in primo luogo da un valore di CSHA  $\geq 3$  (O.R. 53.3, 95% C.I. 5.80-490,  $p<0.001$ ) seguito dalla presenza di una malattia renale cronica (O.R. 11.6, 95% C.I. 1.46-91.3,  $p=0.017$ ) e dalla sicurezza economico/lavorativa (O.R. 0.19, 95% C.I. 0.05-0.77,  $p=0.017$ ).

### Risultati test SF-36

La **Figura 1** illustra i risultati della salute fisica (PCS) nei pazienti e

nei soggetti di controllo. L'analisi statistica ha evidenziato un trend lineare significativo ( $p < 0.0001$ ) per valori decrescenti del test partendo dai controlli fino ai pazienti con COVID-19 ricoverati in ospedale. La **Figura 2** illustra i risultati del test sulla salute mentale (MCS) nella stessa popolazione. È stato osservato un andamento simile a quello riscontrato per PCS, con valori decrescenti dai controlli agli ospedalizzati ( $p < 0.0001$ ). Poiché sia gli scores di PCS che di MCS correlavano inversamente agli indici di fragilità di Clegg e CSHA è stata effettuata l'analisi della covarianza considerando la fragilità come fattore confondente. ANCOVA ha confermato le differenze significative tra i gruppi sia per PCS ( $p < 0.001$ ) che per MCS ( $p < 0.001$ ), con valori degli scores nei controlli e nei pazienti paucisintomatici risultati significativamente più elevati di quelli dei pazienti con sintomatologia severa a domicilio.

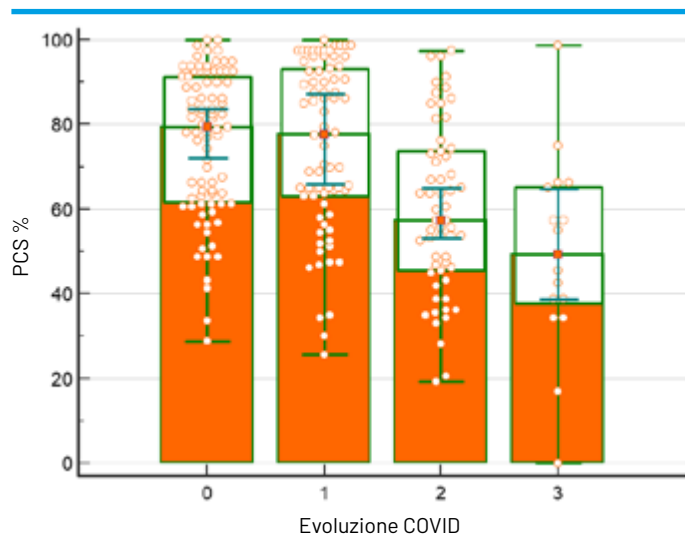
Un valore di PCS  $\leq 60\%$  si è osservato con una frequenza sempre maggiore partendo dai soggetti di controllo, ai pazienti con malattia a domicilio paucisintomatica, ai pazienti a domicilio con sintomi severi, infine ai pazienti ricoverati in ospedale: 15/83 (18.1%), 17/74 (23.0%), 31/58 (53.4%), 12/17 (70.6%),  $p < 0.0001$  per trend lineare. Simili risultati si sono ottenuti considerando un valore di MCS  $\leq 60\%$ : 19/83 (22.9%), 30/74 (40.5%), 35/58 (60.3%), 12/17 (70.6%),  $p < 0.0001$  per trend lineare. La regressione logistica per step è stata eseguita allo scopo di identificare i fattori in grado di predire in modo indipendente un valore di PCS  $\leq 60\%$  o di MCS  $\leq 55\%$ . L'analisi è stata condotta considerando tutte le variabili demografiche, sociali e cliniche. Il dato di PCS era indipendentemente predetto da: valore di CSHA (2-3 O.R. 1.87, 95% C.I. 0.70-5.01,  $\geq 4$  O.R. 45.7, 95% C.I. 8.07-259,  $p < 0.001$ ) e categoria diagnostica di COVID-19 (malattia paucisintomatica O.R. 1.03, 95% C.I. 0.42-2.50, sintomi severi a casa/ricovero in ospedale O.R. 4.56, 95% C.I. 1.99-10.5,  $p < 0.001$ ). Il dato di MCS dalla categoria diagnostica di

COVID-19 (malattia paucisintomatica O.R. 2.12, 95% C.I. 0.98-4.60, sintomi severi a casa/ricovero in ospedale O.R. 5.81, 95% C.I. 2.72-12.4,  $p < 0.001$ ) e ADL  $< 6$  (O.R. 8.73, 95% C.I. 0.71-107,  $p = 0.058$ ).

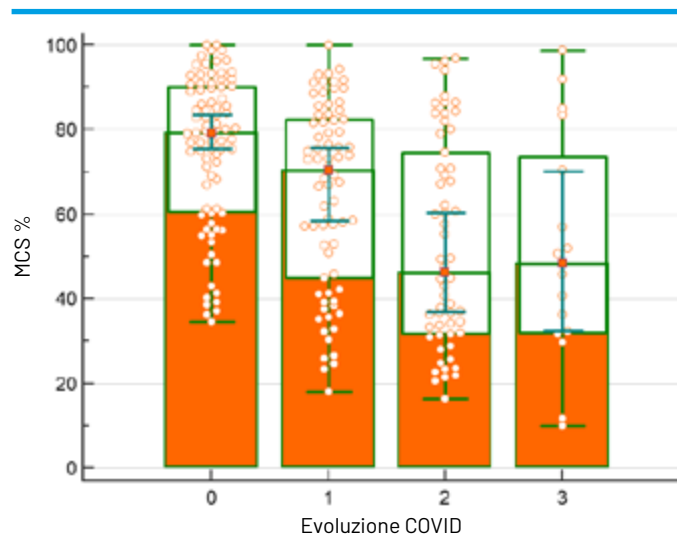
### Componenti di SF-36

La **Figura 3** mostra il grafico radar delle 8 componenti di SF-36 (attività fisica, ruolo e salute fisica, dolore fisico, salute in generale, vitalità, attività sociali, ruolo e stato emotivo, salute mentale) nei soggetti di controllo, nei pazienti con malattia paucisintomatica a domicilio e nei pazienti con sintomi severi a domicilio-ricoverati in ospedale. Alla regressione logistica per step, la presenza di sintomi severi a casa / ricovero in ospedale si sono associati in modo indipendente fra gli otto componenti di SF-36 a valori più bassi di ruolo e salute fisica (O.R. 2.49, 95% C.I. 1.22-5.07,  $p < 0.001$ ), di ruolo e stato emotivo (O.R. 2.42, 95% C.I. 1.23-4.78,  $p = 0.006$ ) e di attività fisica (O.R. 2.59, 95% C.I. 1.16-5.74,  $p = 0.018$ ).

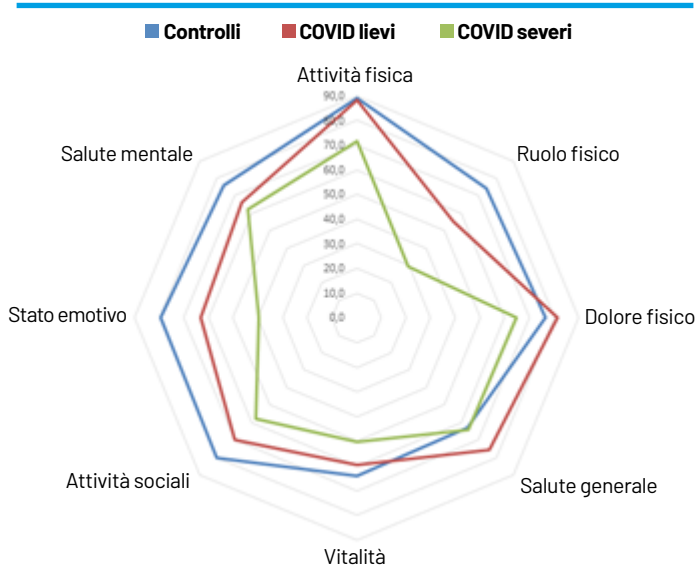
La modellazione delle equazioni strutturali è stata costruita per valutare il ruolo delle patologie e delle condizioni associate all'invecchiamento nel predire i valori di PCS e di MCS nella nostra popolazione (**Figura 4**). Come co-variate sono state scelti gli indici di fragilità Clegg e CSHA e due parametri socio-ambientali rappresentati dal numero di componenti della famiglia e la scolarizzazione. Una forte influenza negativa è stata riscontrata da parte delle patologie sui valori di PCS (-0.86,  $p < 0.001$ ) e MCS (-0.79,  $p < 0.001$ ); al contrario, i parametri legati all'invecchiamento non si sono associati a PCS (0.5,  $p = 0.503$ ) mentre si sono associati negativamente con il dato di MCS (-0.25,  $p < 0.001$ ). Tra le malattie la più forte associazione si è osservata con l'evoluzione COVID-19 ( $z = 8.37$ ,  $p < 0.001$ ), seguita dalla presenza di patologia psichiatrica ( $z = 4.82$ ,  $p < 0.001$ ) e neurologica ( $z = 3.90$ ,  $p < 0.001$ ). Tra i fattori as-



**Figura 1 - Distribuzione dei valori di salute fisica (PCS) nei soggetti di controllo e nei pazienti suddivisi per grado di severità di malattia. 0: controlli (n=83), 1: pazienti paucisintomatici a domicilio (n=74), 2: pazienti a domicilio con sintomatologia severa (n=58), 3: pazienti ricoverati in ospedale (n=17). Analisi statistica: ANOVA non parametrica (test di Kruskal-Wallis)  $p < 0.0001$ , per trend lineare  $p < 0.0001$ ; 0 vs 2/3  $p < 0.05$ , 1 vs 2/3  $p < 0.05$**



**Figura 2 - Distribuzione dei valori di salute mentale (MCS) nei soggetti di controllo e nei pazienti suddivisi per grado di severità di malattia. 0: controlli (n=83), 1: pazienti paucisintomatici a domicilio (n=74), 2: pazienti a domicilio con sintomatologia severa (n=58), 3: pazienti ricoverati in ospedale (n=17). Analisi statistica: ANOVA non parametrica (test di Kruskal-Wallis)  $p < 0.0001$ , per trend lineare  $p < 0.0001$ ; 0 vs 1/2/3  $p < 0.05$ , 1 vs 2  $p < 0.05$**



**Figura 3 - Grafico radar raffigurante le medie degli otto componenti dello score SF-36 (attività fisica, ruolo e salute fisica, dolore fisico, salute in generale, vitalità, attività sociali, ruolo e stato emotivo, salute mentale) nei soggetti di controllo (n=83), nei pazienti COVID-19 lievi a domicilio (n=74) e nei pazienti con sintomi severi a domicilio-ricoverati in ospedale (n=75)**

sociati all'invecchiamento la più alta correlazione si è osservata con la presenza di ipertensione arteriosa ( $z=-14.80$ ,  $p<0.001$ ), seguita dall'età ( $z=-13.96$ ,  $p<0.001$ ) e dalla presenza di malattie cardiovascolari ( $z=-10.90$ ,  $p<0.001$ ).

### DASS-21

Si è osservato un trend lineare significativo per valori più elevati del test DASS-21 partendo dai controlli (CO, n=83, mediana 10.0), ai pazienti paucisintomatici a domicilio (DP, n=74, mediana 8.5), a domicilio con sintomatologia severa (DS, n=58, mediana 13.5), ai pazienti ricoverati in ospedale (OS, n=17, mediana 14.0) test di Kruskal-Wallis  $p=0.004$ , per trend lineare  $p=0.005$  (DS vs CO/DP,  $p<0.05$ ). Fra le componenti del test, questo andamento è stato confermato per la depressione ( $p=0.003$ ) e per l'ansia ( $p=0.001$ ), ma non per lo stress ( $p=0.183$ ).

### DISCUSSIONE

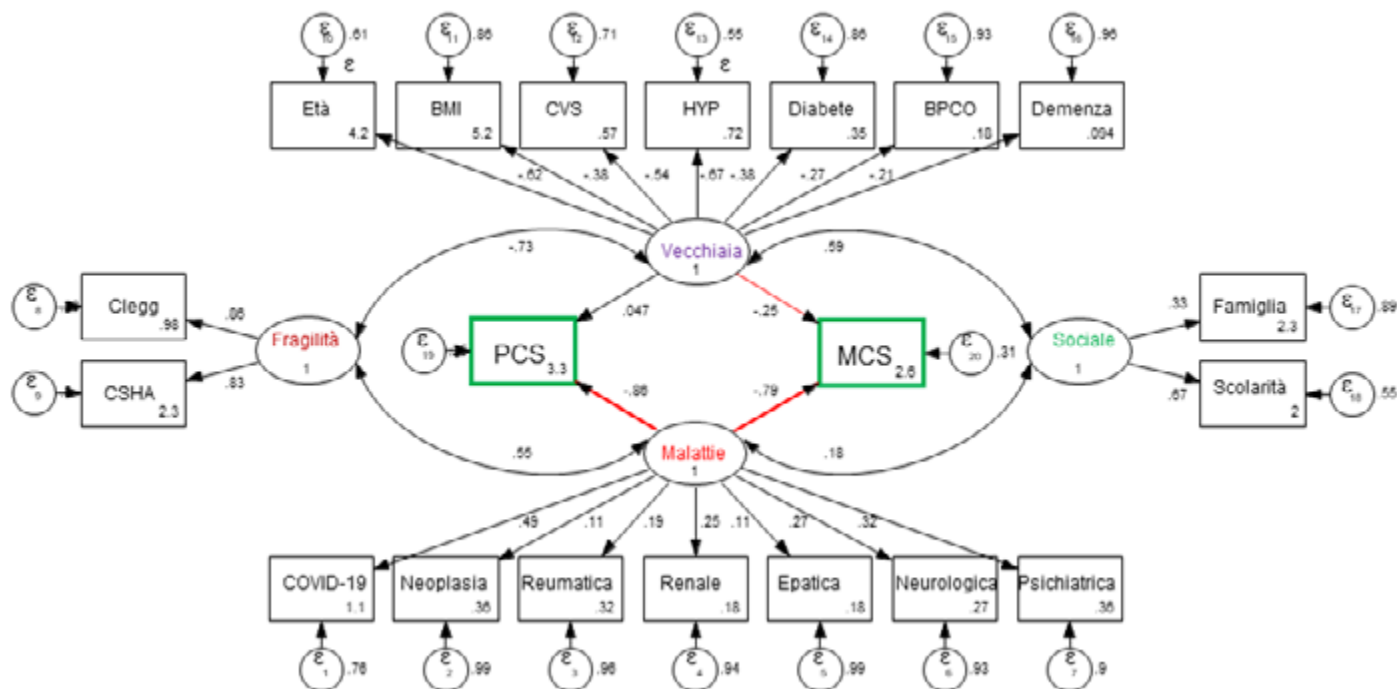
In questo studio, si è osservato un valore di PCS progressivamente decrescente partendo dai soggetti di controllo per arrivare ai pazienti con COVID-19 ricoverati in ospedale; tuttavia, i soggetti con COVID-19 lieve a domicilio avevano valori sovrapponibili a quelli dei controlli. I dati di MCS sono sostanzialmente simili, con due differenze: i soggetti con COVID-19 lieve a domicilio presentavano valori inferiori del test rispetto ai controlli e, considerati globalmente, i pazienti guariti da COVID-19 avevano valori medi di MCS inferiori a quelli di PCS (59.5% vs 66.3%).

Il test SF-36, utilizzato in questo lavoro, è sicuramente uno dei test più affidabili per indagare in merito alla percezione della qualità della vita, sia per la completezza delle sfere indagate, che per l'affidabilità e facilità esecutiva. Ed infatti questo test è stato utilizzato per valutare la percezione della qualità della vita nei pazienti reduci da COVID-19<sup>3,5,7-9</sup>. In letteratura, emerge una forte variabilità dei

risultati in relazione alla tipologia dei pazienti considerati ed in particolare in relazione alla gravità della malattia COVID-19. Tuttavia, i nostri dati evidenziano nei pazienti reduci dal COVID-19 un valore di PCS di 66.3% e di MCS di 59.5%, risultati sostanzialmente sovrapponibili ad uno studio italiano riportante valori di 55.3% e 48.7% per PCS e MCS testati ad un mese dalla risoluzione della malattia COVID-19<sup>10</sup>. Inoltre, i nostri risultati non sono dissimili dall'unico studio, condotto in Germania, pertinente al set della medicina generale, dove PCS e MCS hanno evidenziato valori del 49.2% e 45.7%<sup>9</sup>. In letteratura sembrerebbe esservi discordanza sulla relazione tra valori di PCS e specialmente di MCS ed una maggiore severità della malattia COVID-19 acuta, espressa dalla necessità di ricovero o di degenza in rianimazione<sup>10</sup>. Al contrario, nel nostro lavoro si è riscontrata una forte associazione tra maggior gravità della malattia COVID-19 e peggior punteggio sia di PCS che di MCS. COVID-19 è risultato essere l'unico fattore associato in modo indipendente a MCS, mentre PCS è stata predetta sia da COVID-19 che dal punteggio del test di fragilità CSHA. Pertanto, la peggior performance della salute mentale rispetto alla salute fisica da una parte e la fortissima relazione tra MCS e COVID-19 dall'altra suggeriscono una importante componente psicologico-emotiva nella valutazione del proprio stato di benessere nei pazienti potenzialmente affetti da long COVID.

Sono presenti delle differenze fra i domini esplorati con il test SF-36 nei pazienti potenzialmente affetti da long COVID<sup>9-11</sup>? La risposta a questa domanda è senz'altro affermativa: non solo nel nostro lavoro ma anche in letteratura sono presenti fortissime differenze fra i risultati degli otto domini esplorati. In accordo con Temperoni et al.<sup>10</sup>, nel nostro studio è risultato in particolare essere fortemente compromesso il ruolo, sia fisico ma anche emotivo. Ambedue questi parametri si sono dimostrati fortemente associati ad una maggior severità di malattia COVID-19, indipendentemente che fosse occorsa a casa o avesse necessitato di ricovero. La diminuzione del proprio ruolo, in particolare del ruolo fisico ma non solo, sembra essere un fattore osservato concordemente negli studi nei quali SF-36 sia stato utilizzato per caratterizzare la sindrome long COVID. Ed in effetti tale percezione pare essere in accordo con la sintomatologia fisica più frequentemente presentata da questi pazienti che lamentano in particolare faticabilità. Tuttavia, in questa percezione di mancanza di ruolo, anche emotivo, e di scarsa salute mentale sicuramente si inseriscono anche elementi di tipo psicopatologico che sembrano di fatto essere l'aspetto forse preminente della sindrome long COVID. In accordo con la letteratura, si è osservato come depressione e ansia persistessero maggiormente in quei pazienti con una pregressa malattia COVID-19 più severa<sup>5</sup>. La percezione della propria salute fisica e psichica si inserisce chiaramente in un complesso di variabili che comprendono patologie fortemente impattanti quali quelle coinvolgenti il rene, il fegato, quelle neurologiche e psichiatriche oltreché le malattie associate all'invecchiamento quali quelle cardiovascolari, l'ipertensione ed il diabete. Vanno tenuta in considerazione la fragilità del singolo oltre al contesto socio familiare. La modellazione strutturale delle equazioni evidenzia in particolare il forte effetto di COVID-19, nel condizionare negativamente sia la percezione di salute fisica che psichica, in associazione ad altre patologie specie di tipo neuro-psichiatrico. Al contrario, la senescenza e le patologie che vi si associano, sembrano impattare solo in modo più modesto sulla percezione di salute psichica. Questi dati si accordano perfettamente con la letteratura: nel paziente affetto da long COVID verrebbe a costituirsi una correlazione funzionale tra lo stigma, la sindrome da stress post traumatico, la salute mentale e la qualità della vita.

Questo studio presenta alcuni limiti. Innanzitutto, è uno studio



**Figura 4 - Modellazione strutturale delle equazioni.** Nei rettangoli sono rappresentate le variabili osservate e negli ovali le variabili latenti. Come variabili esogene osservate sono state inserite sette malattie (evoluzione COVID-19, presenza di neoplasia, di malattia reumatica, renale cronica, epatopatia cronica, neurologica, psichiatrica), sette condizioni correlate all'invecchiamento (età, BMI, presenza di patologia cardiovascolare, ipertensione, diabete mellito, BPCO, demenza), due indici di fragilità (Clegg e CSHA) e due indici socio-ambientali (numero componenti della famiglia e scolarità). Le quattro variabili endogene latenti sono state denominate: malattie, vecchiaia, fragilità e sociale. PCS e MCS sono state scelte come variabili endogene osservate

retrospettivo, in quanto i pazienti sono stati reclutati a posteriori ed in alcuni casi anche dopo che era trascorso un certo lasso di tempo dalla guarigione. Legato a questo fatto, l'intervallo di tempo tra la guarigione e l'intervista è risultato variabile da soggetto a soggetto. Tuttavia, la media di questi valori di intervallo temporale corrisponde a 55 giorni, valore assolutamente accettabile. Infine, il reclutamento è risultato in parte disomogeneo, in quanto alcuni MMG hanno collaborato maggiormente di altri, fornendo un maggior numero di pazienti. Questo potrebbe aver determinato una qualche selezione della casistica. Tuttavia, riteniamo che i dati di questo lavoro, applicati al contesto della medicina generale, siano sicuramente di interesse.

In conclusione, i pazienti guariti da una infezione COVID-19 presentano frequentemente una compromissione della percezione della qualità della vita, sia estrinsecanti nel contesto fisico, ma anche maggiormente nella sfera psichica. La entità di questa alterazione sembra essere largamente proporzionale alla gravità della pregressa malattia COVID-19.

### Bibliografia

1. Michelen M, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Global Health* 2021;6:1-12.
2. Sisó-Almirall A, et al. Long Covid-19: Proposed primary care clinical guidelines for diagnosis and disease management. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:1-20.
3. Strumiliene E, et al. Follow-Up Analysis of Pulmonary Function,

- Exercise Capacity, Radiological Changes, and Quality of Life Two Months after Recovery from SARS-CoV-2 Pneumonia. *Medicina* 2021;57:1-12.
4. Tran V-T, et al. Development and Validation of the Long Coronavirus Disease (COVID) Symptom and Impact Tools: A Set of Patient-Reported Instruments Constructed From Patients' Lived Experience. *Clin Infect Dis* 2022;74:278-287.
5. Vlasek JH, et al. Psychological distress and health-related quality of life in patients after hospitalization during the COVID-19 pandemic: A single center, observational study. *PLoS ONE* 2021;16:1-22.
6. Tabacof L, et al. Post-acute COVID-19 Syndrome Negatively Impacts Physical Function, Cognitive Function, Health-Related Quality of Life, and Participation. *Am J Phys Med Rehabil* 2022;101:48-52.
7. Qu G, et al. Health-related quality of life of COVID-19 patients after discharge: A multicenter follow-up study. *J Clin Nurs* 2021;00:1-9.
8. Bardakci MI, et al. Evaluation of long-term radiological findings, pulmonary functions, and health-related quality of life in survivors of severe COVID-19. *J Med Virol* 2021;3:5574-5581.
9. Lemhöfer C, et al. The impact of Post-COVID-Syndrome on functioning - results from a community survey in patients after mild and moderate SARS-CoV-2-infections in Germany. *J Occupat Med Toxicol* 2021;16:1-9.
10. Temperoni C, et al. Clinical characteristics, management and health related quality of life in young to middle age adults with COVID-19. *BMC Infectious Diseases* 2021;21:1-10.
11. Chen K-Y, et al. Predictors of health-related quality of life and influencing factors for COVID-19 patients, a follow-up at one month. *Frontiers Psych* 2020;11:1-6.

# La cura delle cronicità tramite la medicina di iniziativa: studio su un PDTA per la BPCO attuato in un ASL piemontese

Treatment of chronicities through initiative medicine: a study on COPD implemented in a Piemonte local health authority

Eleonora Tron

SIMG Torino



## Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

## How to cite this article:

La cura delle cronicità tramite la medicina di iniziativa: studio su un PDTA per la BPCO attuato in un ASL piemontese  
Rivista SIMG 2023;30 (01):30-33.

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



OPEN ACCESS

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

**ABSTRACT** Il Chronic Care Model propone un approccio proattivo che consente al Medico di Medicina Generale (MMG) di lavorare con strumenti innovativi ed al paziente di prendere parte attiva nella gestione del suo problema. Il PDTA in analisi, sviluppato nell'ASL piemontese TO3, vuole proporre un piano per affrontare una patologia cronica di forte impatto come la broncopneumopatia cronica ostruttiva fondato su questo principio, coinvolgendo il MMG, l'infermiera di famiglia e comunità e lo specialista. L'obiettivo di questo studio è un'analisi del PDTA realizzato negli anni 2018-2020, al fine di evidenziare potenziali correttivi. Sono emersi ottimi risultati per quanto riguarda l'impatto sull'abitudine tabagica e sull'aderenza alle vaccinazioni; mentre il counselling circa dieta e attività fisica non si è rivelato efficace, suggerendo la necessità di educare la popolazione generale su tali aspetti iniziando già dalle scuole dell'infanzia.

*The Chronic Care Model proposes a proactive approach that allows the General Practitioner (GP) to work with innovative tools and the patient to take an active part in managing his problem. The PDTA under analysis, developed in the ASL TO3 of Piemonte, aims to propose a plan to deal with a chronic disease with a strong impact, such as chronic obstructive pulmonary disease, based on this principle, involving the GP, the family and community nurse and the specialist. The objective of this study is an analysis of the PDTA carried out in the years 2018-2020, with the final scope to highlight potential corrections. Excellent results emerged regarding the impact on smoking habits and adherence to vaccinations; while counselling about diet and physical activity did not prove to be effective, suggesting the need to educate the general population on these aspects starting even from kindergartens.*

**Parole chiave/Key words:** Cronicità, BPCO, medicina di iniziativa

## INTRODUZIONE

L'aumento dell'aspettativa di vita correla con l'aumento delle patologie croniche: di qui nasce la necessità da un lato di gestire le cronicità nel setting delle cure primarie nel miglior modo possibile, dall'altro di incentivare la promozione della salute, non solo per evitare la progressione della patologia, ma anche prima che la stessa si instauri. È in quest'ottica che si sviluppa il Chronic Care Model (CCM), ovvero un approccio proattivo che vede nella medicina di iniziativa la possibilità della presa in carico del paziente a 360° da parte del Medico di Medicina Generale (MMG), con la proposta di interventi atti a educare verso stili di vita più salubri e riduzione dei fattori di rischio che possono rallentare l'evoluzione delle patologie croniche indipendentemente dalla complessità del quadro clinico assistenziale.<sup>1</sup>

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia cronica che colpisce in Italia circa 3.5 milioni di persone. Comunemente si tratta di adulti > 40 anni che sono esposti in modo significativo al tabacco. La diagnosi proattiva e la gestione basata sull'e-

videnza possono ridurre l'impatto della BPCO sulla vita dei pazienti: è stato dimostrato che smettere di fumare rallenta il tasso di declino della funzionalità polmonare, la farmacoterapia di mantenimento e le vaccinazioni riducono le riacutizzazioni, la riabilitazione polmonare migliora i sintomi respiratori e riduce i ricoveri da riacutizzazione, l'educazione all'autogestione migliora la qualità della vita correlata alla salute e riduce l'utilizzo delle cure ospedaliere e di emergenza.<sup>2</sup>

Sulla base di queste premesse, nasce il PDTA interaziendale dell'ASL piemontese TO3 per la BPCO, con l'intento di attuare un progetto di presa in carico proattiva dei cittadini mediante incontri di approfondimento diagnostico e programmi di educazione ed empowerment, promuovendo l'autonomia e l'autocura del paziente. L'obiettivo di questo studio è un'analisi approfondita del PDTA tramite l'intervista dei soggetti che hanno aderito al programma, dei relativi curanti, delle infermiere e degli specialisti coinvolti, ponendo il focus sul percepito dei pazienti, sui dati oggettivabili e sulle criticità emerse dalle varie figure professionali, per poter proporre dei correttivi dal punto di vista del MMG.

## MATERIALI E METODI

In questo studio sono stati arruolati i pazienti che hanno partecipato al PDTA nel Distretto Pinerolese nel biennio 2018-2020: dei pazienti validati come BPCO nota o sospetta (n=789), sono stati contattati i soggetti che hanno accettato di aderire al PDTA dopo la prima visita infermieristica (333 attualmente in vita su 354); di questi, 22 non si sono resi disponibili e 45 hanno un contatto telefonico inesistente o irraggiungibile. Pertanto, il numero di pazienti presi in considerazione è stato 266: il campione risulta essere statisticamente significativo con un livello di confidenza del 95% e un intervallo di confidenza del 5% (considerando i 789 pazienti validati). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a intervista telefonica e sono stati raccolti dati circa le generalità, la consapevolezza di malattia, l'aderenza alla terapia, il percepito sul PDTA, l'abitudine tabagica, il regolare svolgimento di attività motoria, l'alimentazione, la partecipazione agli eventi di promozione alla salute.

## RISULTATI

### A. SUCCESSI

#### L'abitudine tabagica

Secondo l'ISTAT, nel 2020 la prevalenza dell'abitudine al fumo nella popolazione generale era pari al 18.4%; tra i pazienti intervistati nel nostro studio il 28% risultava essere un fumatore attivo nel momento in cui è stato contattato per aderire al PDTA, percentuale nettamente più alta rispetto alla popolazione generale nel medesimo periodo, legata al bias di selezione essendo la BPCO la cosiddetta "malattia del fumatore". A tali pazienti è stato fornito dall'infermiera di famiglia e comunità un approfondito counselling antifumo: soltanto il 12% riferisce di non aver mai pensato di provare a smettere di fumare, mentre l'88% dei soggetti rientra tra i "fumatori dissonanti".<sup>3</sup> Diversi studi hanno dimostrato che è fondamentale il ruolo del medico delle cure primarie nella cessazione del fumo,<sup>4</sup> specie in questa categoria di fumatori: si passa, infatti, dal 2% di utenti che smette di fumare semplicemente su consiglio del MMG fino

il ruolo della vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica.<sup>5,6</sup>

Ai soggetti aderenti al PDTA, durante la visita infermieristica, è stato dedicato uno spazio per il counselling vaccinale: secondo i dati reperiti tramite l'Istituto Superiore di Sanità, la copertura vaccinale antinfluenzale in Piemonte nella stagione 2018/2019 nella popolazione >65 era del 49% e nel 2019/2020 del 51%, mentre dall'analisi delle schede dei pazienti coinvolti nel PDTA è emerso che il 90% si è sottoposto a tale vaccinazione negli anni considerati, ma non solo, questa quota di soggetti si vaccina regolarmente ogni anno.

Per quanto riguarda la vaccinazione antipneumococcica, ci sono state delle difficoltà nel reperire i dati nel 2018 e nel 2019 nella popolazione target, ovvero quanti in quei 2 anni hanno fatto entrambi i vaccini (13 e 23 valente) completando il ciclo vaccinale e quanti lo hanno iniziato con il 13 valente. La richiesta avanzata alla Regione è stata senza successo. Per avere un riferimento, Health Search (HS - l'istituto di ricerca della SIMG) ha fornito la prevalenza della vaccinazione

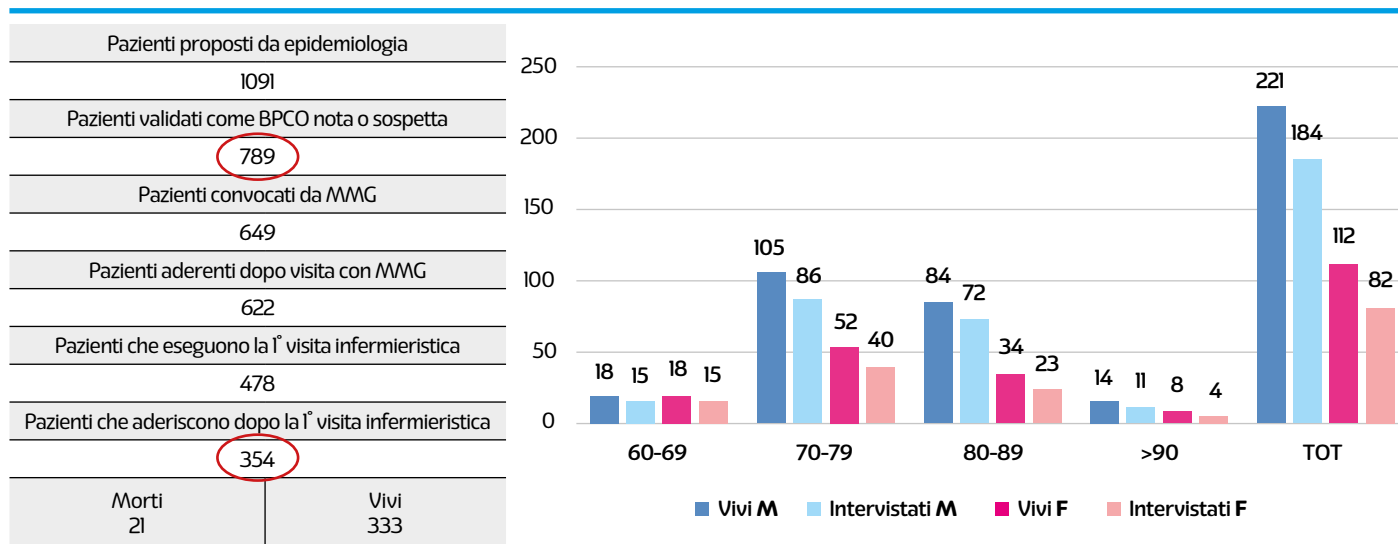


Figura 1 - Arruolamenti nel Distretto Pinerolese suddivisi per fasce d'età e sesso

Dalle cartelle dei pazienti, sono stati estrapolati i dati inerenti alle nuove diagnosi, le modifiche delle terapie dopo visita pneumologica e le vaccinazioni effettuate.

Tutte le analisi statistiche sono state condotte mediante il programma informatico Statistical Package for Social Sciences (SPSS). È stata effettuata una valutazione descrittiva di tutti i dati; il test del chi-quadrato di Pearson è stato usato per le variabili categoriche. Valori di  $p < 0,05$  sono stati considerati statisticamente significativi.

al 15% in seguito a counselling strutturato del MMG. Il nostro studio va in questa stessa direzione: il 18% dei fumatori attivi ha smesso di fumare in seguito alla partecipazione al PDTA e il 35% ha ridotto il consumo di sigarette.

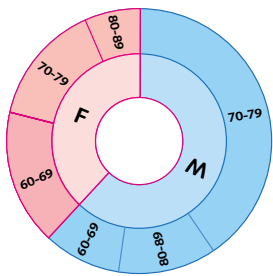
#### Le vaccinazioni

Le infezioni polmonari virali e batteriche sono le principali cause di riacutizzazione, ospedalizzazione, progressione della malattia e mortalità nei pazienti affetti da BPCO, per i quali è stato ampiamente dimostrato

antipneumococcica in Italia (sulla base dei dati riportati da circa 800 MMG che coprono 1 milione di utenti): la prevalenza di adesione a tale vaccino risulta essere nel 2020 del 4.79% nei maschi e del 4.12% nelle femmine; sicuramente sono statistiche sottostimate, ma sono utili per avere un'idea di confronto. I pazienti che hanno aderito al PDTA che hanno effettuato sia il vaccino 13 valente sia il 23 valente nel biennio considerato sono stati il 45%, mentre il 15% ha iniziato il ciclo vaccinale con il 13 valente. È da notare che, sebbene entrambi i vaccini abbiano



### Fumatori attivi



Pz che non hanno pensato di smettere	12%	
Pz che hanno pensato di smettere	35%	88%
Pz che sono riusciti a ridurre	35%	
Pz che hanno smesso	18%	

**Figura 2 - Risposte alla domanda sulla cessazione dell'abitudine tabagica nei fumatori attivi**

effetti clinici comparabili durante il primo anno dopo la vaccinazione, solo il PCV13 è caratterizzato da un'efficacia clinica persistente,<sup>7</sup> dunque si può considerare il 60% di pazienti che ha eseguito la vaccinazione con 13 valente come un ottimo risultato.

Anche se non è un dato strettamente legato al PDTA in analisi, è interessante valutare la copertura vaccinale per SARS-CoV-2 in tali pazienti poiché sono stati sensibilizzati in tema di vaccinazioni: secondo il Ministero della Salute è stato vaccinato con ciclo completo l'89.66% della popolazione >12 anni e con dose booster l'83.59%, a fronte del 96% dei pazienti di questo studio che è stato vaccinato con dose booster.

Si può concludere che, dal punto di vista delle vaccinazioni, il PDTA è stato un successo indiscutibile, e questo è da considerare

è associato a una maggiore mortalità, una maggiore necessità di assistenza sanitaria e a una riduzione della qualità di vita indicando l'esigenza di promuovere tale aspetto.<sup>9</sup> Nelle interviste è stata considerata attività fisica regolare qualunque tipo di attività svolta almeno 3 volte a settimana per circa un'ora che comporti uno sforzo moderato, in accordo con le linee guida dell'OMS del 2020. È emerso che solo il 14% dei pazienti si è detto non interessato a modificare tale abitudine di vita a fronte del restante 86%: in questa fetta si individua il 46% di soggetti che svolge attività regolare. Poiché tutti i pazienti intervistati hanno avuto accesso a un counselling individuale e sono stati invitati ad incontri assistiti di attività motoria in gruppo all'aperto, ci si aspetterebbe una percentuale di individui che svolgono attivi-

pendentemente dall'obesità, è ormai chiaro come la dieta svolga un ruolo nella prevenzione e nella gestione di diverse malattie polmonari: l'assunzione di nutrienti e i modelli di dieta sono stati, infatti, associati alle misure della funzionalità polmonare e allo sviluppo e alla progressione della BPCO.<sup>11</sup> Nelle proposte del PDTA in analisi c'era anche un incontro dedicato ad affrontare queste tematiche con una dietista, oltre al counselling fornito individualmente nella visita infermieristica. Il 35% dei pazienti afferma di essere sempre stato normopeso; nella fetta di pazienti con BMI > 25, il 37% si è detto non intenzionato a provare a mettersi a dieta, mentre il 31% è riuscito a perdere peso, ma nella metà circa dei casi non è stato legato a una volontarietà, quanto piuttosto a malattie sistemiche o a deterioramento fisico. Il 32% dei pazienti rientra nella spirale decisionale per cui ha pensato o ha provato a seguire un'alimentazione più adeguata: è su questa quota di popolazione che è necessario fare ulteriori sforzi di counselling personalizzato; invece, su quel 37% in fase pre-contemplativa sarebbe utile stressare la consapevolezza dei rischi associati a una dieta scorretta e a un BMI elevato.

## DISCUSSIONE

### Il ruolo del curante

Tramite l'epidemiologia, con un sistema di individuazione di esenzioni per patologia/anni compiuti/farmaci inalatori prescritti/registrazione di pregressi ricoveri, sono stati proposti 1091 soggetti; di questi, 789 sono stati validati come affetti da BPCO o sospetti tali, includendo anche le proposte su spunte del MMG: 622 si sono dichiarati disponibili a aderire al PDTA; ma solo il 77% dei soggetti si è realmente presentato alla valutazione presso l'infermiere. Questo gap tra i pazienti che si sono detti disponibili dopo il contatto con il curante e quelli che lo sono stati in modo effettivo sembrerebbe essere una spia di un problema alla base del PDTA, che potrebbe essere un'incomprensione circa il ruolo del MMG e dei suoi compiti e sfociare, per questo, in una mancata comunicazione corretta agli utenti. Appare, infatti che un importante ostacolo alla realizzazione ottimale del PDTA in analisi sia stata la non centralità dei curanti, il cui ruolo dovrebbe essere visto come fondamentale per garantire l'adesione al progetto proprio in nome del rapporto di fiducia medico-paziente su cui si basa la Medicina Generale: è questa la principale criticità del PDTA secondo il 37% dei MMG. La marginalità del ruolo del curante ha portato probabilmente ad una motivazione non ottimale nella

Pz che non hanno pensato di iniziare	13%	16%
Pz che hanno pensato di iniziare	23%	23%
Pz che hanno provato a iniziare	16%	21%
Pz che la svolgono regolarmente	48%	40%

**Figura 3 - Risposte alla domanda sullo svolgimento dell'attività motoria distribuite in base al sesso (blu = M, rosa = F)**

nell'ottica di dare il giusto spazio al counselling sui vaccini nello studio di Medicina Generale.

## B. INSUCCESSI L'attività fisica

Per un'analisi adeguata va rammentato che la sedentarietà è tra i primi 10 fattori di rischio per lo sviluppo di malattie croniche, a fronte del fatto che quasi la metà delle persone over-60 non svolge alcuno sport;<sup>8</sup> inoltre, un basso livello di attività fisica è altamente prevalente tra i pazienti con BPCO. Quest'ultimo dato in relazione alla patologia

è associato a una maggiore mortalità, una maggiore necessità di assistenza sanitaria e a una riduzione della qualità di vita indicando l'esigenza di promuovere tale aspetto.<sup>9</sup> Nelle interviste è stata considerata attività fisica regolare qualunque tipo di attività svolta almeno 3 volte a settimana per circa un'ora che comporti uno sforzo moderato, in accordo con le linee guida dell'OMS del 2020. È emerso che solo il 14% dei pazienti si è detto non interessato a modificare tale abitudine di vita a fronte del restante 86%: in questa fetta si individua il 46% di soggetti che svolge attività regolare. Poiché tutti i pazienti intervistati hanno avuto accesso a un counselling individuale e sono stati invitati ad incontri assistiti di attività motoria in gruppo all'aperto, ci si aspetterebbe una percentuale di individui che svolgono attivi-

### La dieta

Dalla letteratura si apprende che circa la metà di tutti i pazienti con BPCO che partecipano a programmi di riabilitazione polmonare sono in sovrappeso o obesi, ciò ha un impatto negativo sulla dispnea, sulla tolleranza all'esercizio e sulla qualità di vita. Indi-

Pz che non hanno pensato di mettersi a dieta	36%	40%
Pz che hanno pensato di mettersi a dieta	23%	12%
Pz che hanno provato a mettersi a dieta	12%	14%
Pz che hanno perso peso	29%	34%

**Figura 4 - Risposte alla domanda sull'intenzione di perdere peso e seguire una dieta più corretta distribuite in base al sesso (blu = M, rosa = F)**

corretta attuazione del PDTA, cosa che si è riflessa, secondo gli infermieri, nello scarso interesse di alcuni pazienti. Potrebbe essere utile in questo senso stressare come step fondamentale la prima visita dal MMG e dopodiché stratificare i pazienti, in modo che per i soggetti poco complianti o più sintomatici siano organizzate dall'infermiere valutazioni cadenzate presso il curante.

### La consapevolezza di malattia

Il motivo per cui è importante prendere in considerazione la consapevolezza di malattia risiede nei vari articoli che dimostrano quanto una maggior consapevolezza, in termini di conoscenza e accettazione della malattia e del suo trattamento, correli con un minor numero di riacutizzazioni e con una miglior aderenza alla terapia.<sup>12</sup> Inoltre, diversi studi hanno sottolineato l'importanza di "alfabetizzazione sanitaria" per quanto riguarda la BPCO essendo i pazienti affetti mediamente molto poco consci della loro patologia: si stima che nelle popolazioni interessate meno del 20% dei pazienti sappia che la BPCO è una malattia polmonare grave.<sup>13</sup> I pazienti presi in analisi in questo studio sono stati tutti sottoposti a visita medica presso il loro curante, a valutazione infermieristica e a visita specialistica; pertanto, ci si aspetterebbe un livello di consapevolezza maggiore rispetto alla media. Secondo gli specialisti i pazienti arrivavano in visita poco o in parte consapevoli della patologia; dai questionari rivolti ai pazienti è emerso che in effetti il 54% dei pazienti conosce il nome della patologia e soltanto il 29% è consapevole che è una patologia progressiva. Dai dati si evince che, nonostante si stia andando nella direzione giusta, vanno fatti ulteriori sforzi nella comunicazione al paziente.

### L'adeguatezza della terapia

Le terapie con broncodilatatori, corticosteroidi, metilxantine, inibitori della fosfodiesterasi-4, antibiotici e mucolitici migliorano i dati della spirometria, il controllo della sintomatologia e la frequenza delle riacutizzazioni della BPCO; pertanto, è essenziale che tali terapie siano adeguate a seconda dello

stadio della patologia e della possibilità del paziente di utilizzare correttamente i device. Un altro aspetto interessante da considerare è che negli anni passati gli studi hanno evidenziato una gestione perlopiù scorretta nelle cure primarie, setting dove la BPCO è stata spesso sottotrattata o trattata episodicamente, concentrandosi sulle esacerbazioni acute senza stabilire un trattamento di mantenimento per controllare la malattia in corso.<sup>14</sup>

In questo studio, secondo il 67% degli pneumologi, le terapie con cui arrivavano i pazienti in visita erano poco adeguate; infatti, hanno apportato modifiche nel piano di trattamento nel 40% dei casi. In tale contesto, emerge l'importanza della nuova nota AIFA 99, che invita il MMG ad assumere un ruolo centrale nella gestione integrata del paziente affetto da BPCO unitamente ad una piena conoscenza delle caratteristiche dei singoli farmaci a disposizione ed un adeguato aggiornamento sulle LG, cosa che è apparsa essere una carenza nelle cure primarie.

### CONCLUSIONI

Sulla base di quanto emerso, sono state sviluppate le seguenti proposte:

- Promuovere la consapevolezza di malattia fornendo opuscoli informativi sulla patologia nello studio del MMG;
- Creare un ambulatorio dedicato per la prima visita dal MMG e prevedere la stratificazione dei pazienti tramite l'infermiere;
- L'utilizzo della nota AIFA 99, nuovo strumento nelle mani dei curanti per migliorare la capacità di diagnosi e di terapia;
- Cercare uno spazio nelle scuole dell'infanzia per educare al corretto stile di vita per quanto riguarda alimentazione e attività fisica, poiché sono aspetti ostici su cui non si riesce ad incidere in età adulta.

L'Expanded Chronic Care Model (ECCM) è sicuramente il futuro della Medicina Generale; è fondamentale, infatti, sviluppare dei progetti che possano promuovere la medicina di iniziativa nella cultura dei curanti e dei

pazienti; il PDTA in analisi ne è un esempio, presenta però delle criticità che era obiettivo di questo studio individuare con la conseguente proposta di correttivi.

### Bibliografia

1. Ghiyasvandian S, et al. Integrated Care model: Transition from acute to chronic care. *Rev Bras Enferm* 2021;74(suppl 5):e20200910.
2. Korpershoek YJ, et al. Self-management behaviors to reduce exacerbation impact in COPD patients: a Delphi study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2735-2746.
3. Eiser JR. Discrepancy, dissonance, and the "dissonant" smoker. *Int J Addict* 1978;13:1295-1305.
4. Cornuz J. Smoking cessation interventions in clinical practice. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:397-404.
5. Bekkat-Berkani R, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. *BMC Pulm Med* 2017;17:79.
6. Froes F, et al. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:3457-3468.
7. Ignatova GL, et al. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study. *Sci Rep* 2021;11:15948.
8. Franco MR, et al. Older people's perspectives on participation in physical activity: a systematic review and thematic synthesis of qualitative literature. *Br J Sports Med* 2015;49:1268-76.
9. Mantoani LC, et al. Physical activity in patients with COPD: the impact of comorbidities. *Expert Rev Respir Med* 2017;11:685-698.
10. Burge AT, et al. Interventions for promoting physical activity in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4:CD012626.
11. Hanson C, et al. Influence of diet and obesity on COPD development and outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:723-733.
12. Baiardini I, et al. Exploring the Relationship between Disease Awareness and Outcomes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2021;100:291-297.
13. Sadeghi S, et al. Growing awareness of the importance of health literacy in individuals with COPD. *COPD*. 2013;10:72-78.
14. Sandelowsky H, et al. COPD - do the right thing. *BMC Fam Pract* 2021;22:244.

# Influenza dei bifosfonati sul T-score in una coorte di pazienti afferenti ad uno studio di medicina generale

Effect of bisphosphonates on the T-score in a cohort of patients from general medicine

Rosa Cinzia Sasso, Vincenzo Bini, Mauro Brattoli, Stanislao Caputo, Guido Caradonna

SIMG Bari



**ABSTRACT** L'osteoporosi è una malattia scheletrica sistemica caratterizzata da una riduzione della massa ossea e cambiamenti scheletrici qualitativi che causano un aumento della fragilità ossea e un rischio di fratture più elevato. La densità di massa ossea (BMD) determinata mediante assorbimetria a raggi X dual (DXA) è unanimemente considerata il più importante predittore di fratture osteoporotiche. Il cutoff densitometrico diagnostico accettato per la definizione di osteoporosi è un T-score  $< -2,5$  SD. La determinazione della densità minerale ossea può diagnosticare adeguatamente l'osteoporosi, mentre l'identificazione di pazienti ad alto rischio di fratture che necessitano di un trattamento farmacologico specifico richiede una valutazione della densità minerale ossea combinata con dei fattori di rischio indipendenti. Un test della densità ossea con DXA aiuta con la classificazione diagnostica, la valutazione del rischio di frattura e fornisce una linea di base per il monitoraggio degli effetti del trattamento. L'efficacia dei bifosfonati (BP) per la prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali è ampiamente documentata. Proponiamo che la valutazione del T-score nel tempo e le sue modifiche dopo trattamento con BP possano fornire preziose informazioni sull'efficacia della terapia anti-osteoporotica prescritta.

*Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by a reduction in bone mass and qualitative skeletal changes that cause an increase in bone fragility and fracture risk. Bone mass density (BMD) as determined by dual-X-ray absorptiometry (DXA) is unanimously considered to be the most important predictor of osteoporotic fractures. The accepted diagnostic densitometric cutoff for the definition of osteoporosis is a T-score  $< -2.5$  SD. The determination of BMD can adequately diagnose osteoporosis, while the identification of high fracture risk patients needing specific drug treatment requires an evaluation of combined BMD and independent risk factors. A bone density test with DXA helps with diagnostic classification, assessment of fracture risk, and provides a baseline for monitoring the skeletal effects of treatment. The efficacy of bisphosphonates (BP) for the prevention of vertebral and non-vertebral fractures is extensively documented. We propose that the evaluation of the T-score over time and its changes following BP treatment can provide valuable information on the efficacy of the prescribed anti-osteoporotic therapy.*

**Parole chiave/Key words:** Osteoporosi, bifosfonati, densitometria ossea computerizzata

## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

## How to cite this article:

Influenza dei bifosfonati sul T-score in una coorte di pazienti afferenti ad uno studio di medicina generale  
Rivista SIMG 2023;30 (01):34-37.

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



OPEN ACCESS

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

## INTRODUZIONE

L'osteoporosi è una malattia metabolica sistemica ad eziopatogenesi multifattoriale, che determina una fragilità dello scheletro.

Esistono numerose forme di osteoporosi che possono essere sinteticamente divise in due classi: le forme primitive e le forme secondarie. La forma di osteoporosi primitiva più diffusa al mondo è l'osteoporosi postmenopausale seguita da quella senile. Le osteoporosi secondarie sono quelle determinate da un ampio numero di patologie e farmaci.<sup>1</sup>

La densitometria ossea è la tecnica di elezione per la diagnosi ed il monitoraggio dell'osteoporosi e misura la densità minerale ossea (BMD); l'unità di misura è rappresentata dalla deviazione standard dal picco medio di massa ossea (T-score). Seguendo i criteri dell'OMS vengono identificate quattro categorie di soggetti in base al T-score misurato:

- 1) BMD normale, definita da un T-score compreso fra  $+2,5$  e  $-1,0$  DS;
- 2) osteopenia (bassa BMD) è definita ad un T-score compreso tra  $-1,0$  e  $-2,5$  DS;
- 3) osteoporosi è definita da un T-score inferiore a  $-2,5$  DS;
- 4) osteoporosi conclamata è definita da un T-score inferiore a  $-2,5$  DS e dalla contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità.<sup>2</sup>

Le misurazioni della BMD a livello della colonna lombare, del collo del femore, dell'anca totale, e del terzo distale del radio hanno valore predittivo per le fratture da fragilità. Oltre al T-score, altri fattori, scheletrici ed extra-scheletrici, come età, pregresse fratture da fragilità, familiarità, farmaci, patologie concomitanti determinano il rischio di frattura e l'identificazione di soggetti in cui un trattamento farmacologico è appropriato. La valutazione integrata dei molteplici fattori di rischio può essere espressa in *10 year fracture risk* (10YFR).

Uno degli algoritmi oggi più utilizzati è il FRAX®, (disponibile on line su: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>), che considera quali fattori di rischio: età (40-90 anni), sesso (M/F), indice di massa corporea, fratture pregresse, genitori con anamnesi positiva per frattura di femore; fumo; consumo >3 unità alcoliche/die, terapia steroidea, presenza di artrite reumatoide; *bone mineral density* (BMD) misurata al collo femorale (g/cm<sup>3</sup>). Per sopperire ad alcuni limiti del FRAX® è stata sviluppata una versione alternativa adattata alla realtà italiana definita *derived fracture risk assessment* o DeFRA® (disponibile on-line: <http://defra-osteoporosi.it>), che fornisce una stima del rischio più accurata introducendo nell'algoritmo variabili non più dicotomiche ma semiquantitative (fumo, dose di glucocorticoide, unità alcoliche), numero e sede di precedenti fratture da fragilità, altre cause di osteoporosi secondaria (es. connettivi) ed infine la BMD sia del femore che della colonna vertebrale.<sup>1</sup> Il trattamento anti-osteoporotico prevede l'impiego di interventi di tipo educativo, in particolare l'incremento dei livelli di attività fisica, e nutrizionale, incluso il corretto apporto calcio-vitaminico con la dieta e, lad-

sorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. L'alendronato e il risedronato sono in grado di aumentare la densità ossea vertebrale in 3 anni rispettivamente del 10% e 6%.<sup>4</sup> Questo studio ha valutato se il T-score può essere utilizzato dal medico di medicina generale (MMG) come *marker* di efficacia della terapia antiosteoporotica. In particolare, sono stati analizzati gli effetti dei bifosfonati sul T-score nei pazienti con osteoporosi. Obiettivi secondari sono stati la caratterizzazione della popolazione di pazienti affetti da osteoporosi, la prevalenza prescrittiva dei diversi farmaci antiosteoporotici, la correlazione dei valori di T-score con le caratteristiche cliniche e bioumorali dei pazienti, in particolare con i parametri che possono influenzare lo sviluppo e la progressione dell'osteoporosi.

## MATERIALI E METODI

Sono stati selezionati 549 pazienti affetti da osteoporosi ed osteopenia iscritti a quattro MMG di uno studio associato di medicina generale. Sono stati analizzati i pazienti che avevano effettuato due densitometrie (DXA) a distanza di almeno 2 anni. Sono sta-

**Tabella 1 - Caratterizzazione dei pazienti affetti da osteoporosi e osteopenia**

VARIABLE CLINICA	Totali	Osteopenia	Osteoporosi
Num. pazienti	549	147	402
M:F	36:53	2:145	34:368
Età	71±11	64.5±8.9	73.1±10.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.8 ± 14.1	28.1±4.7	28±14
Vitamina D (ng/mL)	31.7 ± 16.4	50.5±18.1	32.2±15.6
Calcio (mg/dl)	9.37 ± 0.8	9.3±0.5	9.6±0.9
Fosforo (mg/dl)	3.8 ± 2.9	3.6±0.6	3.8±3.4
Creatinina (mg/dl)	1.06 ± 3.5	0.8±0.2	1.15±4.2
PTH (pg/mL)	54.4 ± 37.7	38.1±21.4	69±40.3
Fosfatasi alcalina (U/L)	121.7 ± 71	124.2±66.9	120±72.8

dove questo sia insufficiente, l'integrazione di supplementi farmacologici. La gestione terapeutica dovrà prevedere l'aggiunta di un farmaco anti-osteoporotico nei casi ad alto rischio di frattura. I farmaci disponibili sono gli anti-riassorbitivi (bifosfonati, denosumab, terapia ormonale sostitutiva e modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (SERMs)) e gli anabolici (Ranelato di Stronzio e Teriparatide).<sup>3</sup> Tutti i farmaci sono risultati in grado di ridurre significativamente il rischio di fratture. Le linee guida per la cura dell'osteoporosi indicano i bifosfonati come terapia di prima linea. Il loro meccanismo d'azione prevede l'inibizione del rias-

ti estratti dal software gestionale (*Millewin*) dati relativi ad anamnesi fisiologica, stili di vita, patologie che possono predisporre allo sviluppo di osteoporosi, assunzione di farmaci anti-osteoporotici e di farmaci "pro-osteoporotici", parametri antropometrici e bioumorali, T-score lombare e femorale ottenuto tramite esecuzione di densitometria lombare e femorale a raggi X in 2 tempi (a distanza di almeno 2 anni).

## Analisi statistica

I dati sono stati espressi come medie e deviazioni standard. I calcoli sono stati effettuati con i software Excel ed NCSS. Le diffe-

**Tabella 2 - Assunzione di farmaci osteopenizzanti**

Farmaco	Numero pazienti
Tamoxifene	4
Levotiroxina	95
Lansoprazolo	129
Omeprazolo	108
Pantoprazolo	163
Esomeprazolo	52
Pioglitazone	13
Rosiglitazone	0
Carbamazepina	14
Fenobarbital	3
Fenitoina	0
Eparina	27
Cortisone	425

renze tra due gruppi sono state valutate con test di Mann-Whitney U-test o Student's t test, quando appropriati. Le regressioni lineari sono state calcolate con il metodo del least square. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di probabilità (P) a due code inferiori a 0.05.

## RISULTATI

Sono stati analizzati 549 pazienti (età media 71±11, 513 donne e 36 uomini) di cui 147 erano affetti da osteopenia e 402 da osteoporosi (**Tabella 1**). 272 pazienti riferivano attività fisica assente. L'abitudine al fumo di sigarette è stata registrata nel 11% (n=65) con una media di 15 sig/die. Il 62% dei pazienti presentava una carenza o insufficienza di vitamina D, solo il 38% era nel range ideale. Analizzando le due popolazioni di pazienti (osteopenia vs osteoporosi) si rilevava che i valori di vitamina D erano più elevati nella popolazione con osteopenia, mentre i valori di PTH erano più alti nella popolazione con osteoporosi. Il 24% dei pazienti aveva una frattura in anamnesi. Sono state quindi rilevate le principali patologie che possono favorire l'insorgenza di osteopenia e osteoporosi ovvero menopausa precoce, insufficienza renale, diabete mellito, BPCO, trapianti, ipotiroidismo, tumore della mammella.

Tra i farmaci che possono predisporre ad osteoporosi sono stati considerati gli inibitori di pompa protonica, assunti dall'82% dei pazienti inclusi in questo studio, mentre a 425 pazienti era stato prescritto cortisone per os o im per periodi variabili (**Tabella 2**). Il 33% (n=184) dei pazienti affetti da osteo-

**Tabella 3 - Variazione dei valori di t score lombare e femorale nel tempo nei pazienti con osteopenia e con osteoporosi**

		Densitometria 1	Densitometria 2	P value
pz totali	T score lombare	-2.10 ± 1.2	-2.00 ± 1.1	n.s.
	T score femorale	-2.01 ± 0.9	-1.91 ± 0.9	n.s.
pz con osteoporosi	T score lombare	-2.66 ± 1.2	-2.54 ± 1.1	n.s.
	T score femorale	-2.55 ± 0.7	-2.43 ± 0.8	n.s.
pz con osteopenia	T score lombare	-1.38 ± 0.7	-1.34 ± 0.8	n.s.
	T score femorale	-1.25 ± 0.7	-1.24 ± 0.7	n.s.

**Tabella 4 - Variazione dei valori di t-score lombare e femorale nel tempo nei pazienti che avevano effettuato terapia con alendronato, risedronato, ibadronato**

TERAPIA		Densitometria 1	Densitometria 2	P value
alendronato	T score lombare	-2.53 ± 1.4	-2.35 ± 1.0	n.s.
	T score femorale	-2.38 ± 0.9	-2.00 ± 1.1	n.s.
risedronato	T score lombare	-2.67 ± 1.6	-2.44 ± 1.6	n.s.
	T score femorale	-2.35 ± 0.6	-2.21 ± 0.5	n.s.
ibadronato	T score lombare	-2.32 ± 1.4	-2.17 ± 1.5	n.s.
	T score femorale	-2.10 ± 0.9	-2.00 ± 0.7	n.s.

porosi effettuava terapia con bifosfonati, tra i quali il maggiormente prescritto era l'alendronato (108 pazienti). Mentre il 74% dei pazienti (408 pazienti) assumeva vitamina D, la maggior parte sottoforma di colecalciferolo, una minoranza (67 pazienti) assumeva invece calcifediolo.

Correlando il T score con i parametri che possono influenzare lo sviluppo dell'osteoporosi, abbiamo riscontrato che il T-score femorale correlava positivamente con il BMI ( $P < 0.01$ ) e l'età ( $P < 0.01$ ) (Figura 1). Abbiamo valutato i valori di T-score rilevato tra-

mite DXA eseguita in due tempi a distanza di almeno 2 anni ed eventuali terapie. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative sia tra i T-score (lombare e femorale) misurati nella prima e nella seconda densitometria (Tabella 3).

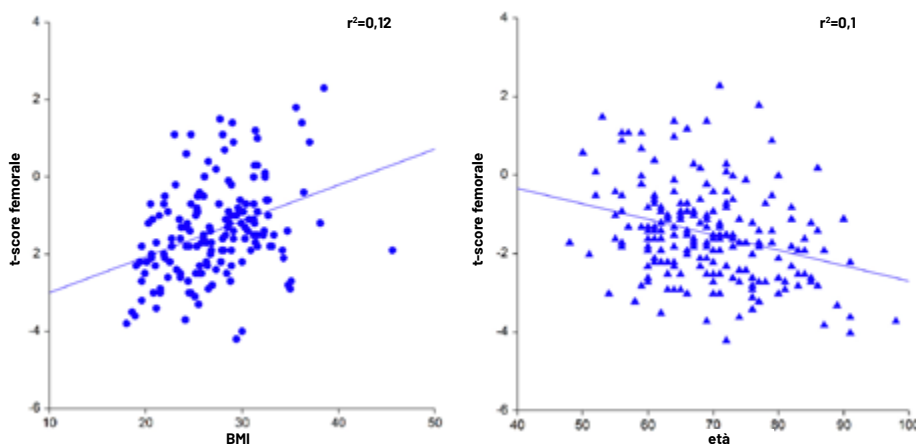
Abbiamo quindi analizzato la variazione del T-score nel tempo suddividendo i pazienti in base alla terapia che effettuavano, concentrandoci in particolare sui bifosfonati maggiormente prescritti ovvero alendronato, ibadronato e risedronato, (Tabella 4 e Figura 2). Anche in questo caso non sono

state riscontrate differenze statisticamente significative sia tra il T-score nella prima e nella seconda densitometria, tuttavia in tutti i pazienti in trattamento con bifosfonati i valori di T-score presentavano una tendenza ad aumentare nel tempo.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'incidenza dell'osteoporosi è in crescita negli ultimi anni e perciò è importante agire su prevenzione, diagnosi precoce e un appropriato trattamento. Sia la malattia che le complicanze hanno un impatto negativo sul paziente e un carico economico sul sistema sanitario. Tra gli anziani le fratture osteoporotiche sono una delle maggiori cause di mortalità.

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura nei soggetti a rischio elevato ed i valori del T-score DXA, utilizzati dalla OMS per stabilire le soglie diagnostiche, non possono essere accettati da soli per l'identificazione della soglia di intervento farmacologico. Infatti, il rischio di frattura va sempre ricavato dall'integrazione del dato densitometrico con altri importanti fattori clinici che concorrono a determinarlo. In questo studio abbiamo rilevato i fattori di rischio per osteoporosi sia legati allo stile di vita che iatrogeni. I dati raccolti confermavano la maggiore prevalenza dell'osteoporosi nel sesso femminile e nella terza età, l'età media della popolazione analizzata era elevata e i pazienti con osteoporosi avevano un'età maggiore rispetto a quelli con osteopenia. Abbiamo rilevato sia nei pazienti con osteopenia che in quelli con osteoporosi la prevalenza di condizioni patologiche come diabete mellito, BPCO, ipotiroidismo, l'importanza dei fattori di rischio come un elevato o ridotto valore di BMI, il fumo, uno stile di vita sedentario che si associano a un aumento del rischio di frattura. La carenza di vitamina D rappresenta un ulteriore fattore negativo; infatti, nei pazienti affetti da osteoporosi i valori di vitamina D erano più bassi rispetto a quelli con osteopenia. Nei soggetti con più fattori di rischio il rischio di frattura è superiore a quello di soggetti con un singolo fattore di rischio, compresa una isolata riduzione della BMD. L'obiettivo principale dello studio era valutare se il T-score può essere utilizzato dal MMG come marker di efficacia della terapia antiosteoporotica. Analizzando gli effetti dei bifosfonati sul T-score nei pazienti con osteoporosi non abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative tra il T-score femorale e lombare nella prima e nella seconda densitometria; tuttavia, nei pazienti che assume-



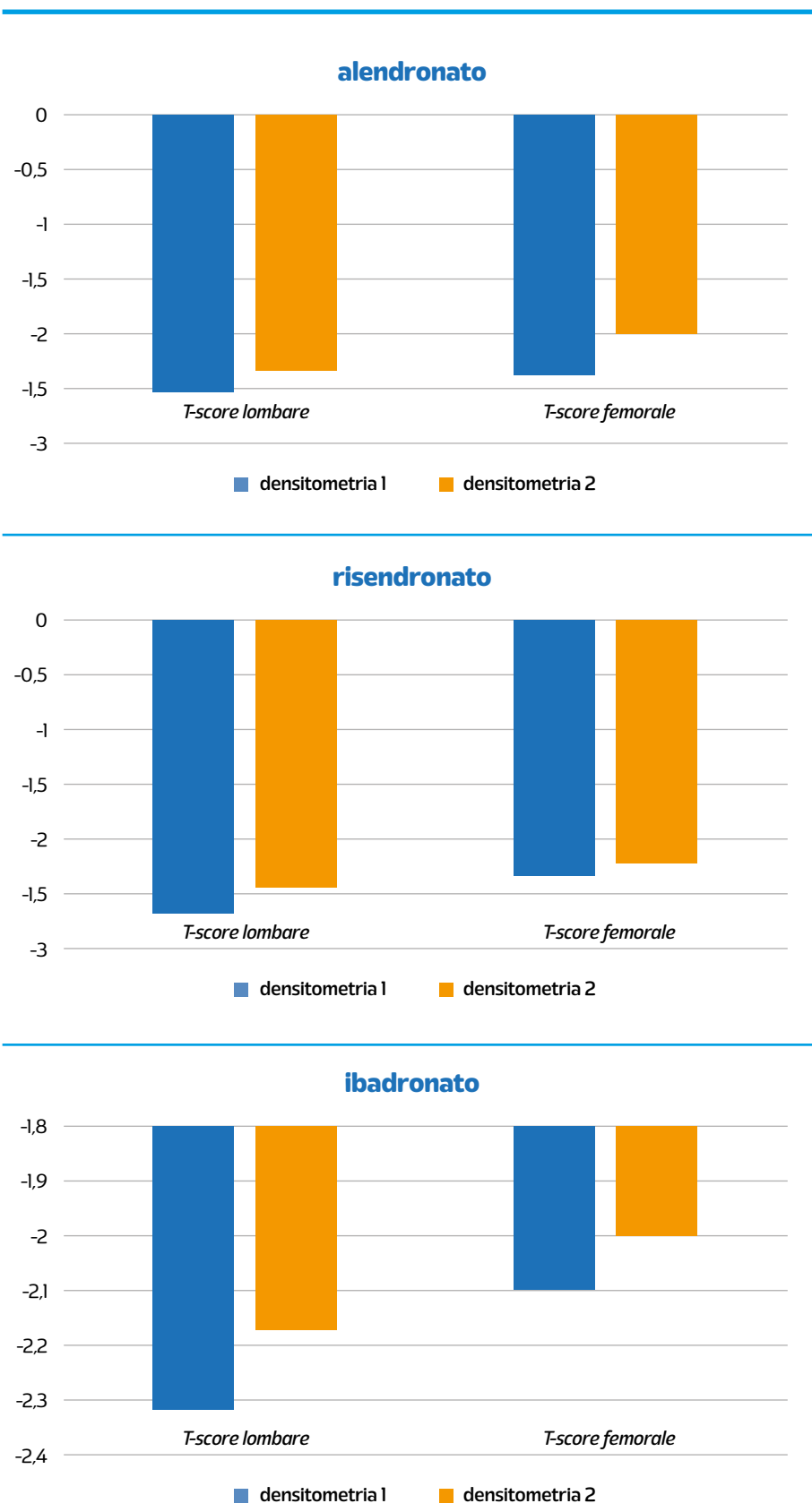
**Figura 1 - Correlazione tra il T-score femorale i valori di BMI (a), l'età (b)**

vano bifosfonati si poteva notare un *trend* positivo ovvero i valori di T-score aumentavano nel tempo. Questo conferma quanto riscontrato in letteratura ovvero un calo moderato della BMD nei pazienti che assumono bifosfonati. Purtroppo, non avendo potuto rilevare dati esaustivi sulle fratture non è stato possibile valutare una eventuale riduzione degli eventi fratturativi. Quindi la misurazione nel tempo del T-score può fornire informazioni utili sulla efficacia della terapia antiosteoporotica prescritta. La valutazione della BMD è adeguata per la diagnosi e il monitoraggio dell'osteoporosi ma occorre ricordare che la valutazione di soggetti ad alto rischio di frattura in cui è appropriato un trattamento farmacologico specifico richiede la combinazione di BMD e fattori di rischio o clinici parzialmente o totalmente indipendenti dalla BMD.

Non è stato ricercato infine se nei pazienti in terapia con bifosfonati, il miglioramento del T-score nel tempo fosse indipendente dalla correzione dei fattori causanti o concausanti osteoporosi.

#### Bibliografia

1. Rossini M, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo*. 2016;68:1-39.
2. Schousboe JT, et al. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry* 2013;16:455-66
3. Nuti R, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med* 2019;14:85-102.
4. Reszka AA, et al. Mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Osteoporosis Reports* 2003;1:45-52.



**Figura 2 - Variazione dei valori di t score lombare e femorale nella densitometria 1 e 2 in base alla terapia effettuata (alendronato, risendronato, ibadronato)**

# Lo screening delle arteriopatie periferiche nell'ambulatorio del medico di medicina generale

Screening of peripheral artery disease in the general practice setting

Michela Boccato

MMG ULSS2 – Marca Trevigiana



## Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

## How to cite this article:

Lo screening delle arteriopatie periferiche nell'ambulatorio del medico di medicina generale. Rivista SIMG 2023;30 (01):38-43

© 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 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>

**ABSTRACT** Le arteriopatie sono patologie frequenti ma sottodiagnosticate. Questo studio cross-sectional ha valutato la capacità di intercettazione dei pazienti affetti da arteriopatie periferiche nello studio del MMG introducendo degli strumenti di screening a basso costo risultati efficaci nella letteratura. La finalità è quella di classificare più accuratamente il rischio CV per offrire la migliore terapia medica utile a controllare la progressione delle patologie, prevenirne le complicanze e ridurre la mortalità. La misurazione dell'ABI (indice caviglia-braccio) è stata effettuata mediante oscillometria. La POCUS (Point of Care Ultrasound) è stata effettuata con ecografo portatile. I pazienti (n=47, 74,5% maschi, età media 64 anni) presentavano fattori di rischio quali fumo, diabete, ipertensione, dislipidemia. Sono stati riscontrati: arteriopatia carotidea, aneurisma dell'aorta addominale e positività alla misurazione dell'ABI. Per il 70,6% dei pazienti con arteriopatia c'è stata la riclassificazione del rischio CV. La corretta classificazione del rischio CV necessita di valutazioni che vadano oltre il solo esame obiettivo e la valutazione degli esami ematochimici. Indagini strumentali alla portata della Medicina Generale permetterebbero un controllo dei costi e del tempo di attesa. Pertanto, un investimento sostenibile, ma strutturato, permetterebbe di migliorare sensibilmente la qualità della prevenzione CV.

*Peripheral artery disease is a frequent but underdiagnosed condition. This cross-sectional study evaluated the ability to intercept patients with peripheral arterial disease in the GPs study by introducing low-cost screening tools that were effective in the literature. The aim is to classify the CV risk more accurately in order to offer the best medical therapy useful for controlling the disease progression, preventing complications and reducing mortality. Measurement of ABI (ankle brachial index) was performed by oscillometry. POCUS (Point of Care Ultrasound) was performed with a portable ultrasound. Patients (n=47, 74.5% male, mean age 64 years) had risk factors such as smoking, diabetes, hypertension, dyslipidemia. Carotid artery disease, abdominal aortic aneurysm and positive ABI measurement were found. In 70.6% of patients with arterial disease a CV risk reclassification needs. The correct CV risk classification requires evaluations that go beyond just the physical examination and the evaluation of blood chemistry tests. Application of simple instrumental investigations in General Practice would allow costs and waiting times to be controlled. Therefore, a sustainable but structured investment would significantly improve the quality of CV prevention.*

**Parole chiave/Key words:** Arteriopatia periferica, ultrasonografia Point of Care, rischio cardiovascolare

## INTRODUZIONE

La prevalenza delle arteriopatie, patologie frequenti ma sottodiagnosticate, aumenta con l'età (20% a 80 anni per l'arteriopatia obliterante degli arti inferiori (AOAI),<sup>1</sup> 12,5% nei maschi con età 75-84 anni per l'aneurisma dell'aorta addominale (AAA),<sup>2</sup> 45% dai 55 anni per le placche carotidee). Non sempre viene effettuata una diagnosi precoce e talvolta la loro prima manifestazione può essere una complicanza come IMA, ICTUS o la rottura/dissezione dell'aneurisma, con elevato rischio per la vita del paziente. I fattori di rischio sono l'invecchiamento, il diabete,<sup>7</sup> il fumo,<sup>3</sup> l'ipertensione<sup>4,5</sup> e

la dislipidemia. Gli strumenti di diagnosi comprendono un'accurata anamnesi, l'esame obiettivo,<sup>6</sup> la misurazione dell'Indice caviglia braccio (ABI)<sup>7-9</sup> e lo studio Ecocolordoppler (ECD).<sup>10,11</sup> Gli approcci terapeutici includono interventi volti a modificare gli stili di vita (dieta, attività fisica), la terapia farmacologica (ipocolesterolemizzanti, antiaggreganti, anticoagulanti, antipertensivi, antidiabetici ecc.)<sup>12-14</sup> e chirurgica, in casi selezionati. Oggi, grazie all'evoluzione delle tecnologie, negli ambulatori di Medicina Generale è possibile effettuare valutazioni ecografiche POCUS mirate a singoli distretti/organi, focalizzate all'individuazione di specifiche informazioni cliniche. Attual-

**Tabella 1 - Valori medi e percentuali delle caratteristiche anamnestiche, cliniche e metaboliche dei pazienti dello studio**

Caratteristiche anamnestiche, cliniche e metaboliche dei pazienti					
	N	% / Dev. St.		Media	Dev. St.
Età media	64	8,4	Pao Sistolica	133,2	11,8
Maschi	35	74,50%	Pao Diastolica	81,2	7,6
Femmine	12	25,50%	Colesterolo totale	209,1	42
Fumo	10	21,2	Colesterolo HDL	55,7	15,4
Iperensione in terapia	30	63,8	Trigliceridi	130,3	78,1
Dislipidemia in terapia	16	34	Colesterolo LDL	126,2	33,9
Diabete	13	27,7	Glicemia	97,9	26,7
Antiaggregante	7	14,9	Emoglobina Glicata	49,7 (N=12)	7,4

mente il consensus relativo allo studio vascolare varia dal 85% per l'AAA, al 83% per la diagnosi di trombosi venosa e al 30% per l'arteriopatia carotidea.<sup>14</sup>

Per quanto riguarda la misurazione dell'ABI, considerando misurazioni effettuate da operatori non esperti, quella effettuata con metodo oscillometrico è più accurata rispetto all'uso del doppler portatile.<sup>15-17</sup> Lo scopo di questo studio è quello di valutare la capacità di intercettazione dei pazienti affetti da arteriopatie periferiche nello studio del MMG, introducendo nell'attuale contesto organizzativo dell'Assistenza Primaria quegli strumenti di screening a basso costo che sono risultati efficaci in letteratura (ABI e POCUS). La finalità è quella di classificare più accuratamente il rischio CV del paziente per garantire un migliore approccio terapeutico, controllare la progressione delle patologie, prevenirne le complicanze e ridurre la mortalità.

## MATERIALI E METODI

### Disegno dello studio

Lo studio cross-sectional è stato ideato per valutare la prevalenza di almeno una forma di arteriopatia periferica nei pazienti che avessero almeno un fattore di rischio CV (ipertensione, dislipidemia, diabete mellito, fumo).

Lo studio dell'aorta addominale è stato effettuato solo nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa tra i fattori di rischio o che avessero familiarità per AAA in accordo con le Linee Guida.<sup>18</sup> Lo studio cerca inoltre di quantificare i pazienti in cui lo screening delle arteriopatie abbia determinato una riclassificazione

del rischio CV e di analizzare lo stato dei target terapeutici.

### Il campione

Lo studio è stato condotto nei mesi di Maggio-Luglio 2022. Sono stati presi in considerazione i pazienti afferenti spontaneamente allo studio di un MMG per effettuare una visita o un consulto, indipendentemente dal motivo. Sono stati inclusi nello studio pazienti con età pari o superiore ai 40 anni, che avessero almeno un fattore di rischio CV (ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito, fumo) e che acconsentissero verbalmente allo studio ecodoppler carotideo, dell'aorta addominale e ad effettuare la misurazione dell'ABI.

Sono stati esclusi i pazienti che avessero già presentato in passato un evento CV o cerebrovascolare (IMA/ICTUS) e/o con diagnosi già nota di arteriopatia. I pazienti con età  $\geq 40$  anni che hanno effettuato almeno un accesso all'ambulatorio nel periodo dello studio sono stati 648, quelli che hanno partecipato allo studio sono stati 47 (Tabella 1).

### La raccolta dei dati

Durante la visita, avendo a disposizione la cartella medica del paziente nel software gestionale, è stato possibile individuare i pazienti che presentassero almeno un fattore di rischio tra cui: fumo, ipertensione, dislipidemia o diabete analizzando la terapia farmacologica in atto. L'indagine anamnestica, la valutazione degli esami ematochimici recenti (portati in visione dal paziente alla visita) e l'esame obiettivo hanno permesso il completamento della raccolta dei fat-

tori di rischio eventualmente presenti: fumo, precedenti eventi CV, dislipidemia non trattata, ipertensione arteriosa non trattata. Se disponibili nell'archivio informatico, sono stati considerati anche gli esami ematochimici metabolici precedentemente effettuati.

### Lo studio ecodoppler

È stato effettuato mediante ecografo portatile EagleView con frequenza della sonda convex di 3,5MHz/5MHz e della sonda lineare di 7,5MHz/10MHz, la profondità della sonda convex raggiunge i 305mm quella della lineare i 100mm. Lo studio carotideo è stato effettuato esplorando in B-Mode sia trasversalmente sia longitudinalmente la carotide comune, la carotide esterna e interna. Nella proiezione longitudinale, in caso di riscontro di una o più placche, ne è stato misurato lo spessore. In assenza di placche è stato misurato lo spessore Medio-Intimale (IMT) presso la parete posteriore della carotide comune a circa due centimetri di distanza dalla biforcazione. La modalità ColorDoppler è stata utilizzata per individuare eventuali porzioni anecogene delle placche. La modalità Pulsed-Wave per distinguere tra carotide interna ed esterna.

La valutazione del diametro dell'aorta addominale è stata effettuata solo nei pazienti che, in accordo con le Linee Guida, presentassero ipertensione arteriosa tra i fattori di rischio oppure familiarità per AAA. La valutazione POCUS ecografica ha richiesto circa 5-10 minuti per ogni segmento analizzato.

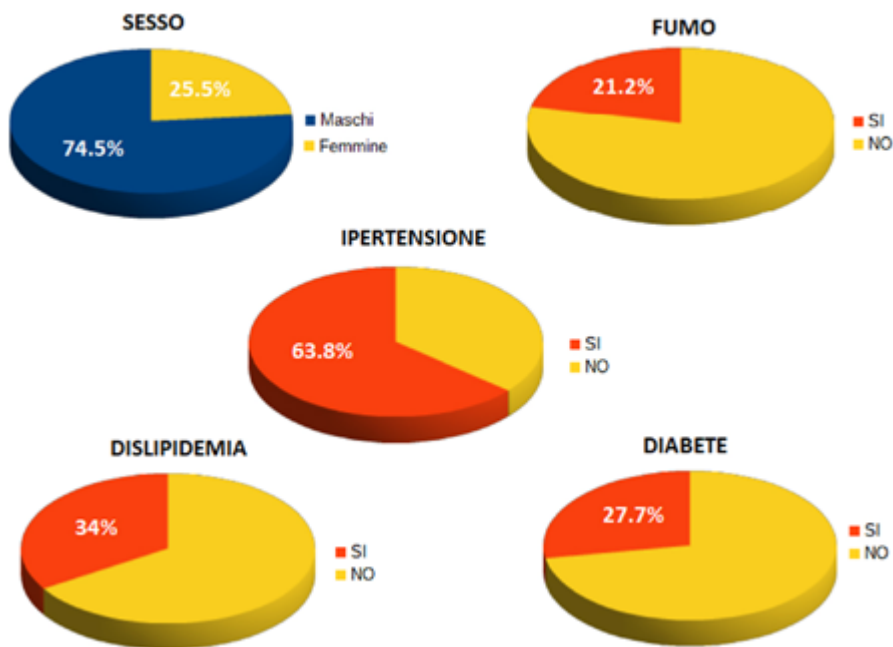
### La misurazione dell'indice ABI

È stata effettuata mediante *I Health CardioLab*, un misuratore automatico basato su meccanismo oscillometrico. La misurazione ha richiesto circa 5-8 minuti: si posizionano i manicotti inizialmente su braccio e caviglia sinistri, vengono poi connessi mediante bluetooth all'App specifica sul tablet e viene dunque avviata la misurazione. La medesima operazione viene poi effettuata su braccio e caviglia destri. Sono stati considerati positivi i pazienti che abbiano presentato un valore di ABI minore o uguale a 0.9.

### Analisi statistica

I dati numerici sono stati espressi come media. I dati categoriali sono stati espressi come frequenza assoluta e relativa (percentuale). I dati sono riportati in tabelle e grafici. L'analisi statistica di confronto tra sottogruppi non è stata





**Figura 1 - Rappresentazione grafica di sesso e fattori di rischio CV nella coorte dei pazienti oggetto di studio (n=47)**

condotta per ridotta numerosità campionaria.

## RISULTATI

Dei 47 pazienti inclusi nello studio, il 74,5% era di sesso maschile e il 24,5% femminile. L'età media è risultata di 64 anni. Il 21% era fumatore, il 64% assumeva una terapia antipertensiva, un terzo (34%) dei pazienti era in trattamento per la dislipidemia e il 27,7% era diabetico (Figura 1). Solo un paziente presentava familiarità per AAA.

I valori medi degli indici metabolici ematochimici sono risultati: glicemia 97,9 mg/dL, emoglobina glicata 49,7 mmol/mol (sui 12 pazienti diabetici in cui è stata determinata), colesterolo totale 209,1 mg/dL, colesterolo HDL 55,7 mg/dL, colesterolo LDL 126,2 mg/dL, trigliceridi 130,3 mg/dL. La pressione arteriosa sistolica media è stata 133,2mmHg, quella diastolica 81,2mmHg (Tabella 1).

I pazienti che non presentavano pressione sistolica a target per la classe di rischio erano 19 (40,4%), quelli con pressione arteriosa non a target e non in terapia farmacologica erano 7 (14,9%). Sono stati considerati "ipertesi effettivi" quei pazienti che erano in terapia antipertensiva e quelli con valori pressori non a target per la loro classe di rischio

e non in terapia (78,7% del totale dei pazienti dello studio).

I pazienti che non presentavano colesterolo LDL a target per la classe di rischio cardiovascolare sono stati 38 (80,90%), quelli con LDL non a target e non in terapia farmacologica sono stati 27 (57,5%). Sono stati considerati "dislipidemici effettivi" quei pazienti che erano in terapia ipocolesterolemizzante e quelli con valori non a target per la loro classe di rischio e non in terapia (91,5% del totale dei pazienti dello studio) (Tabella 2).

I pazienti nei quali è stata riscontrata un'arteriopatia periferica (carotideica, degli arti inferiori o AAA) sono stati 17 (36,2%) con età media di 65,6 anni versus 63,1 anni per i non arteriopatici (Tabella 3). In un solo paziente è stato riscontrato l'AAA, così come un solo

paziente è risultato positivo alla misurazione dell'ABI. Dei pazienti con arteriopatia, coloro per i quali è stata determinata una conseguente ridefinizione della classe di rischio CV sono stati 12 (70,6%).

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'esecuzione dello screening per arteriopatie periferiche ha permesso di identificare 17 pazienti affetti da arteriopatia periferica su 47 complessivamente inclusi nello studio.

Le Linee Guida consigliano di sottoporre ad indagini di screening i soggetti con fattori di rischio CV e, nel caso dell'AOAI, tutti i soggetti che abbiano un'età >65 anni.<sup>19</sup> L'età, infatti, è un elemento che influenza notevolmente la prevalenza delle arteriopatie. Questo dato trova conferma anche nel nostro studio: i pazienti arteriopatici presentano un'età media di 65,6 anni contro i 63,1 anni dei non arteriopatici.

In letteratura la prevalenza dell'AOAI risulta aumentare con l'età fino a raggiungere il 20% circa negli ottantenni. L'unico paziente in cui è stata diagnosticata l'AOAI, mediante misurazione dell'ABI, ha 77anni. Anche l'unico paziente in cui è stato riscontrato un AAA presentava un'età avanzata (81 anni), tuttavia i fattori di rischio maggiormente significativi per questa patologia risultano la familiarità (non presente nel nostro caso) e l'ipertensione (presente, con valori non a target). L'età avanzata spiega anche il fatto che alcuni pazienti fossero già nella classe di elevato rischio CV nonostante non avessero avuto eventi CV noti.

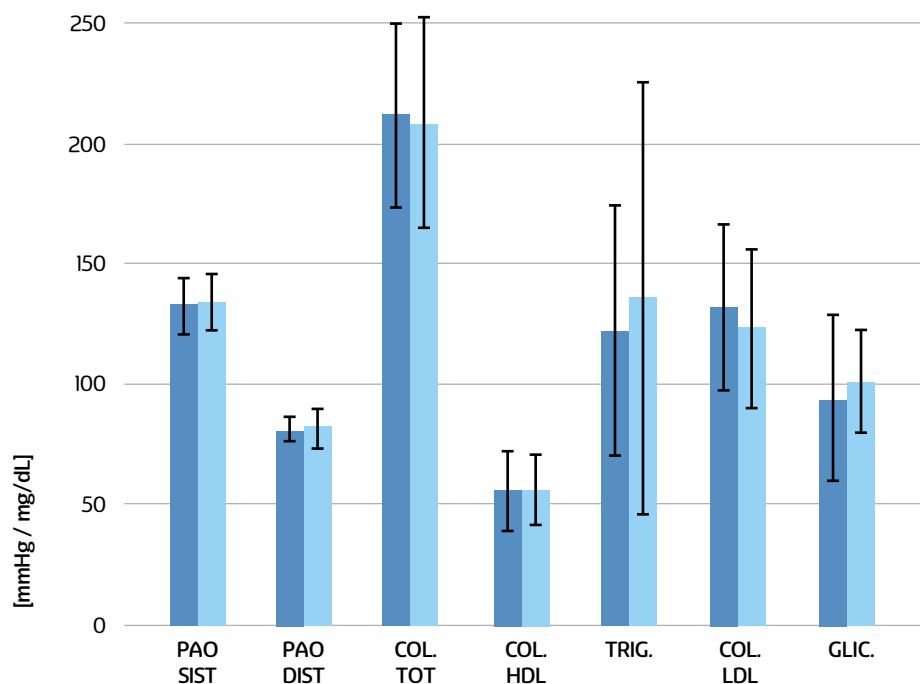
Dal punto di vista del profilo lipidico, che è strettamente correlato all'aterosclerosi, emerge come dato interessante che il colesterolo LDL è più elevato tra i pazienti in cui è stata riscontrata un'arteriopatia (137mg/dL) rispetto ai non arteriopatici (123mg/dL) (Figura 2).

Considerando il solo gruppo degli arte-

**Tabella 2 - Percentuali di pazienti con valori di colesterolo LDL e pressione sistolica non a target**

	LDL	Pao Sistolica
Non a target	38 (80,9%)	19 (40,4%)
Non a target e non in terapia	27 (57,4%)	7 (14,9%)
Non a target ma in terapia	11 (23,4%)	12 (25,5%)
In terapia + Non a target e non in terapia	43 (91,5%)	37 (78,7%)

## Arteriopatici/Non arteriopatici



**Figura 2 - Valori medi della pressione arteriosa e del profilo lipidico e glicemico nei sottogruppi: arteriopatici (blu) e non arteriopatici (azzurro)**

riopatici il profilo lipidico risulta peggiore tra coloro che non erano nella corretta classe di rischio (riclassificati), rispetto a coloro che già fossero considerati a

elevato rischio. In particolare, è interessante notare come, nel sottogruppo dei pazienti arteriopatici, coloro che non presentavano valori LDL a target per la loro

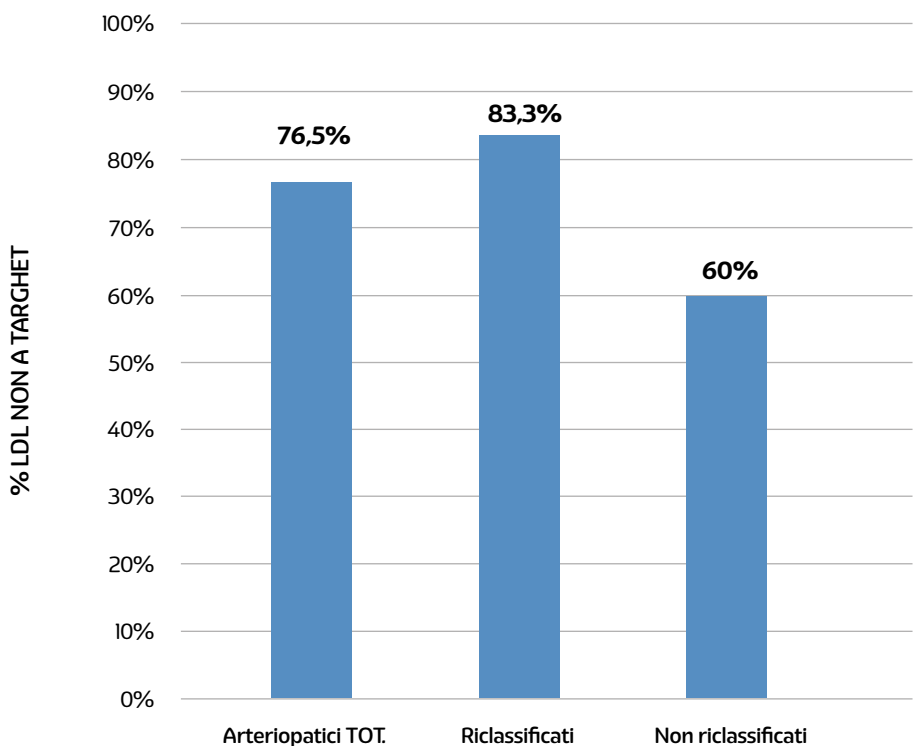
classe di rischio CV superino l'83% tra coloro che sono andati incontro ad una riclassificazione in senso peggiorativo del loro rischio CV, mentre costituiscono il 60% di coloro che già si trovava nella classe di "Very High Risk" e che quindi non è stato riclassificato (Figura 3).

Analogamente anche la pressione arteriosa sistolica non è risultata a target, a seconda della classe di rischio, nel 23% degli arteriopatici. Valore che sale al 25% in coloro che poi ha visto un peggioramento della classe di rischio (Figura 4). I dati riguardanti i pazienti che non presentano valori pressori e/o di colesterolo LDL non a target per la classe di rischio, appaiono molto allarmanti e sono conseguenti all'applicazione meticolosa delle ultime Linee Guida ESC 2021.<sup>20</sup> Tali Linee Guida hanno individuato degli obiettivi più ambiziosi rispetto al recente passato. Pertanto, i pazienti che non sono oggetto di attenzione ravvicinata e/o trattamento farmacologico intensivo, come invece avviene per i pazienti che hanno avuto un evento CV, non hanno ancora beneficiato dei nuovi standard di cura. Pertanto, questi dati sottolineano quanto lavoro sia in realtà ancora necessario per mettere in pratica le evidenze scientifiche.

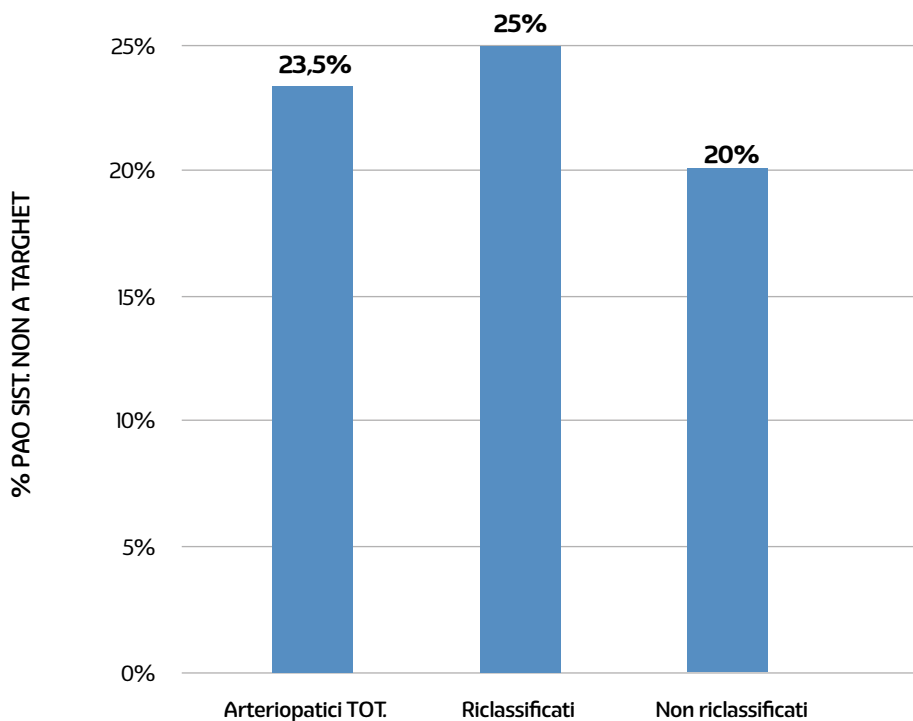
Lo studio, che si proponeva di realizzare un'indagine pilota sulla capacità di screening delle arteriopatie periferiche in Medicina Generale, ha permesso in brevissimo tempo di effettuare 17 (36,2%)

**Tabella 3 - Valori medi dei dati raccolti nello studio considerando diversi sottogruppi di pazienti: non arteriopatici, arteriopatici, riclassificati, non riclassificati**

	Non arteriopatici	Arteriopatici	Riclassificati	Non riclassificati
Età [media]	63,1	65,6	63,6	70,4
Fumo [%]	23,3	16,6	16,7	20
Ipertensione in terapia [%]	63,3	61,1	66,7	60
Dislipidemia in terapia [%]	33,3	33,3	33,3	40
Diabete [%]	30	22,2	25	20
Pao Sistolica [mmHg]	133,6	132,5	131	136
Pao Diastolica [mmHg]	81,4	81	81	81
Colesterolo totale [mg/dL]	207,7	211,6	222,3	185,8
Colesterolo HDL [mg/dL]	56	55,2	59,6	44,6
Trigliceridi [mg/dL]	135,3	121,4	125	112,8
Colesterolo LDL [mg/dL]	132	131,7	137,3	118,5
Glicemia [mg/dL]	100,5	93,6	98,7	81,4



**Figura 3 - Rappresentazione grafica della media del colesterolo LDL nei sottogruppi di pazienti**



**Figura 4 - Rappresentazione grafica della media della pressione arteriosa sistolica nei sottogruppi di pazienti**

nuove diagnosi di arteriopatie periferiche. Ciò sottolinea quanto le arteriopatie siano sottodiagnosticate. Al contempo ha permesso di evitare numerose indagini specialistiche per pazienti che in realtà erano solo portatori di fattori di rischio ma non presentavano una patologia arteriosa sintomatica tale da necessitare di una precisa valutazione specialistica, permettendo di ottimizzare le risorse del SSN nel suo complesso.

Dei pazienti arteriopatici, 12 (70,6%) hanno visto una rivalutazione peggiorativa della loro classe di rischio CV. Questo dato sottolinea che la corretta classificazione del rischio CV attualmente necessita di valutazioni che vadano oltre il solo esame obiettivo e la valutazione degli esami ematochimici, ma necessita anche di indagini strumentali. Tali indagini possono essere effettuate nel contesto della Medicina Generale, tramite metodiche ormai accessibili dal punto di vista dei costi, ma che necessitano comunque di un investimento dal punto di vista del tempo.

#### Bibliografia

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1545 - 1602
2. Sampson UK, et al. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Glob Heart* 2014;9:159-170.
3. Criqui MH, et al. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116:1509-1526.
4. Joosten MM, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA* 2012;308:1660-1667.
5. Garg PK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident peripheral artery disease: the cardiovascular health study. *Hypertension* 2014;63:413-419.
6. US Preventive Services Task Force. Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2019;322:2211-2218.
7. Criqui MH, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular

- events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1506-1512.
8. Xu D, et al. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a metaanalysis. *Can J Cardiol* 2013;29:492-498.
9. Aboyans V, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2890-2909.
10. Collins R, et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess* 2007;11:1-184.
11. Khangure SR, et al. Carotid Near-Occlusion Frequently Has High Peak Systolic Velocity on Doppler Ultrasound. *Neuroradiology* 2018;60:17-25.
12. Piepoli MF, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
13. Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-1330.
14. Aboyans V, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:305-368.
15. Holland-Letz T, et al. Reproducibility and reliability of the ankle-brachial index as assessed by vascular experts, family physicians and nurses. *Vasc Med* 2007;12:105-112.
16. Herráiz-Adillo Á, et al. The accuracy of an oscillometric ankle-brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2017;71:9.
17. Vega J, et al. Peripheral arterial disease: efficacy of the oscillometric method. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:619-621.
18. Erbel R, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2873-2926.
19. Aboyans V, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816.
20. McDonagh TA, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2022;24:4-131.



# SIMG COLLEGE

## LIFELONG - LIFEWIDE LEARNING

Take the next step in your family medicine career



**Una vasta scelta di percorsi formativi  
dedicati al Medico di Medicina Generale  
per una crescita professionale certificata**

••• [simgcollege.it](http://simgcollege.it) •••

## INDICE DEGLI ARGOMENTI

Opportunità per un'identificazione precoce dell'atrofia muscolare spinale nel setting delle cure primarie.....	2
Epidemiologia ed approccio diagnostico-terapeutico del paziente con gotta in Medicina Generale.....	4
Appropriatezza prescrittiva degli antibiotici in Medicina Generale: il contributo di Health Search al Rapporto OsMed 2021 sull'uso degli antibiotici in Italia.....	10
Collaborazioni e Progetti Nazionali/Internazionali .....	14 - 16
Health Search Dashboard .....	17

### RICERCA INTERNAZIONALE

#### Opportunità per un'identificazione precoce dell'atrofia muscolare spinale nel setting delle cure primarie.

A cura di **Lorenzo Maggi, Gianluca Vita, Ettore Marconi, Daiana Taddeo, Michele Davì, Valeria Lovato, Alessandro Rossi, Claudio Cricelli, Francesco Lapi.**



[continua a pag. 2](#)

### ANALISI IN MEDICINA GENERALE

#### Epidemiologia ed approccio diagnostico-terapeutico del paziente con gotta in Medicina Generale.

A cura di **Alfredo Ladisa e Giuseppe di Falco.**



[continua a pag. 4](#)

### CONTRIBUTO SPECIALE

#### Appropriatezza prescrittiva degli antibiotici in Medicina Generale: il contributo di Health Search al Rapporto OsMed 2021 sull'uso degli antibiotici in Italia.

A cura di **Claudio Cricelli, Alessandro Rossi, Pierangelo Lora Aprile, Maurizio Cancian, Ignazio Grattagliano, Gerardo Medea, Ettore Marconi, Francesco Lapi, Iacopo Cricelli.**



[continua a pag. 12](#)

#### 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.italy@iqvia.com](mailto:medicithales.italy@iqvia.com)

# Opportunità per un'identificazione precoce dell'atrofia muscolare spinale nel setting delle cure primarie.

A cura di **Lorenzo Maggi**<sup>1</sup>, **Gianluca Vita**<sup>2</sup>, **Ettore Marconi**<sup>3</sup>, **Daiana Taddeo**<sup>4</sup>, **Michele Davi**<sup>5</sup>, **Valeria Lovato**<sup>5</sup>, **Alessandro Rossi**<sup>3</sup>, **Claudio Cricelli**<sup>4</sup>, **Francesco Lapi**<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unità Operativa di Malattie Neuromuscolari e Neuroimmunologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italia

<sup>2</sup>Unità di Neurologia, IRCCS Centro Neurolesi Bonino-Pulejo - P.O. Piemonte, Messina, Italia

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

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

<sup>5</sup>Roche S.p.A, Monza, Italia

Tratto da: **Family Practice**

Sito web: <https://academic.oup.com/fampra/advance-article-abstract/doi/10.1093/fampracmac091/6660929?redirectedFrom=fulltext&login=false>

## IL CONTESTO

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia genetica rara caratterizzata da un ampio spettro clinico. Difatti, in base all'età di insorgenza e alla massima funzione motoria raggiunta, la SMA è attualmente classificata in quattro sottotipi (SMA 1-4), ognuno caratterizzato da diversa prognosi. Negli ultimi anni, sono stati compiuti enormi progressi nello standard di cura (SOC); progressi che hanno portato ad un notevole miglioramento nella sopravvivenza e nella qualità della vita nei pazienti con SMA. Nel 2017, il farmaco nusinersen è stato approvato negli Stati Uniti e in Europa come primo trattamento modificante la malattia (DMT, Disease Modifying Treatment), seguito successivamente da onasemnogene abeparvovec e risdiplam.

I dati provenienti dalla popolazione pediatrica affetta da SMA hanno rivelato che la durata della malattia è un fattore importante per prevedere la risposta alla terapia. Nei pazienti adulti, la stabilizzazione della malattia attraverso DMT e SOC rappresenta l'obiettivo principale, sebbene

in alcuni pazienti siano stati riportati lievi miglioramenti. A questo proposito, la diagnosi precoce è fondamentale al fine di garantire una corretta gestione di questi pazienti. Tuttavia, il ritardo nella diagnosi è ancora un problema nei pazienti con SMA, specialmente in quelli affetti da fenotipi più lievi. Sebbene siano stati sviluppati programmi Nazionali e Regionali per lo screening neonatale, nuovi strumenti potrebbero essere utili al fine di colmare questa lacuna diagnostica.

## LO STUDIO

Il seguente studio, condotto da SIMG, in collaborazione con la Fondazione IRCCS Carlo Besta e IRCCS Centro Neurolesi Bonino-Pulejo, si è posto l'obiettivo di valutare l'impatto epidemiologico della SMA nel setting delle cure primarie, nonché di indagare i possibili correlati clinici utili a far emergere un sospetto diagnostico di malattia.

Utilizzando i dati contenuti nel database Health Search, la prevalenza e l'incidenza di SMA sono state calcolate mediante la conduzione di uno studio di coorte. Diversamente, al fine di identificare i

correlati clinici di malattia è stato condotto uno studio caso-controllo nidificato.

La definizione operativa dei casi di SMA si è basata su un approccio iterativo che ha portato alla identificazione di tre diversi gruppi di casi caratterizzati da un diverso livello di specificità e sensibilità: I) casi certi; II) casi probabili e III) casi possibili.

Per quanto concerne i potenziali fattori correlati con la diagnosi di SMA, sono stati considerate le visite neurologiche, fisiatriche e ortopediche, oltre alla presenza di elettromiografia (EMG), consulenze genetiche e procedure riabilitative. L'associazione tra i possibili correlati e i casi di SMA è stata inizialmente testata limitatamente ai casi certi. Successivamente, sono stati inclusi anche i casi probabili e possibili.

Entrando nel merito dei risultati, combinando i casi "certi", "probabili" e "possibili", il tasso di prevalenza complessivo è stato pari a 5,1 per 100.000 nel 2019, con un incremento marcato della stima all'aumentare dell'età, soprattutto per il sesso maschile. Per quanto riguarda l'incidenza annuale di malattia, la maggior parte dei casi è stata diagnosticata nel 2000,

con un trend crescente negli anni (da 0,12 a 0,56 casi per 100.000, rispettivamente nel 2000 e nel 2019). Questo aumento è probabilmente il riflesso di una crescente consapevolezza della malattia tra i MMG e in generale tra gli operatori sanitari coinvolti nella cura della SMA.

Secondo una recente revisione della letteratura, la prevalenza di SMA, considerando tutti i sottotipi, si attestava a circa 1-2 per 100.000 persone. Tuttavia, valori più elevati sono emersi considerando aree territoriali specifiche. Uno studio italiano ha mostrato una prevalenza di 6,56 per 100.000 persone di età inferiore ai 20 anni. Tre studi condotti in Scandinavia hanno stimato una prevalenza di SMA pari a 4,18 per 100.000 nei soggetti di età pari o inferiore a 18 anni e di 3,23 e 2,78 per 100.000 persone abbassando il cut-off a 16 anni. Tali dati di prevalenza risultano in linea con quelli riportati nello studio di SIMG, confermando come, anche in presenza di alcune limitazioni, HSD ed in generale i dati delle cure primarie, possano essere uno strumento prezioso a fini epidemiologici.

**Le percentuali di visite neurologiche e fisiatriche erano più alte per i casi rispetto ai controlli. Una differenza marcata emergeva anche per le richieste di visite ortopediche, e per l'EMG.**

Analizzando l'associazione tra i vari correlati e la diagnosi di SMA (casi certi), la relazione più significativa si osservava per le visite neurologiche (OR=6,5) e l'EMG (OR=4,6). La presenza di una visita fisiatrica era caratterizzata da un aumento di circa 3 volte nella probabilità di essere diagnosticato per SMA, sebbene la stima di associazione risultasse non statisticamente significativa.

Includendo anche i casi "probabili" e "possibili", l'associazione significativa più forte con la diagnosi di SMA emergeva per l'EMG (OR=2,7). Un'elevata associazione è emersa anche per le visite neurologiche nonché per le visite fisiatriche.

Le visite pneumologiche, ortopediche una richiesta di riabilitazione risultavano essere variabili poco specifiche e non particolarmente utili. Questo potrebbe essere il risultato di un approccio multidisciplinare, spesso gestito da un neurologo esperto in disturbi neuromuscolari; aspetto che potrebbe aver limitato la prescrizione dei test di screening da parte dei MMG e quindi la disponibilità dei dati su HSD.

## **IL CONTRIBUTO DI HEALTH SEARCH ALLA RICERCA MEDICO-SCIENTIFICA**

**Lo studio conferma le potenzialità del database HS nel valutare l'epidemiologia di patologie non tipicamente gestite dalla Medicina Generale e di identificarne i possibili correlati clinici potenzialmente utili a favorire una diagnosi precoce. A questo proposito, i nostri risultati confermano che i dati delle cure primarie sono complementari a quelli forniti dai centri di livello secondario o terziario.**

In tal senso, solo mediante fonti di dati di buona qualità, con una grande diversità di informazioni (cliniche e non), è possibile analizzare ed esplorare tali tematiche nel setting della Medicina Generale Italiana. **Saranno comunque necessari ulteriori sforzi per migliorare i software dei MMG al fine di garantire un riconoscimento quanto più precoce di questa condizione, ed in particolare per i fenotipi più lievi.**



# Epidemiologia ed approccio diagnostico-terapeutico del paziente con gotta in Medicina Generale.

A cura di **Alfredo Ladisa - SIMG Pescara, Giuseppe Di Falco - SIMG Chieti**

## INTRODUZIONE

La gotta è una malattia metabolica cronica, nonché la causa più comune di artrite infiammatoria. Questa è causata dal deposito di cristalli di urato monosodico (UMS) come conseguenza di alti livelli di acido urico circolante (iperuricemia).

L'aumento della concentrazione ematica di acido urico deriva da una sua elevata e eccessiva produzione o, nella maggioranza dei casi, da un'insufficiente escrezione a livello renale. L'aumento dei livelli sierici di acido urico conduce alla formazione di cristalli di urato monosodico che si depositano solitamente a livello articolare,

ma che possono tuttavia essere riscontrati anche a livello tendineo, nei tessuti molli o in alcuni organi, in particolare i reni. È noto, infatti, come tale condizione possa comportare anche quadri di danno d'organo manifesto.

La letteratura evidenzia un notevole impatto epidemiologico della condizione. La gotta, difatti, risulta una patologia in forte crescita a livello globale, sia in termini di prevalenza che di incidenza; crescita che potrebbe aumentare nei prossimi anni, considerando il progressivo invecchiamento della popolazione.

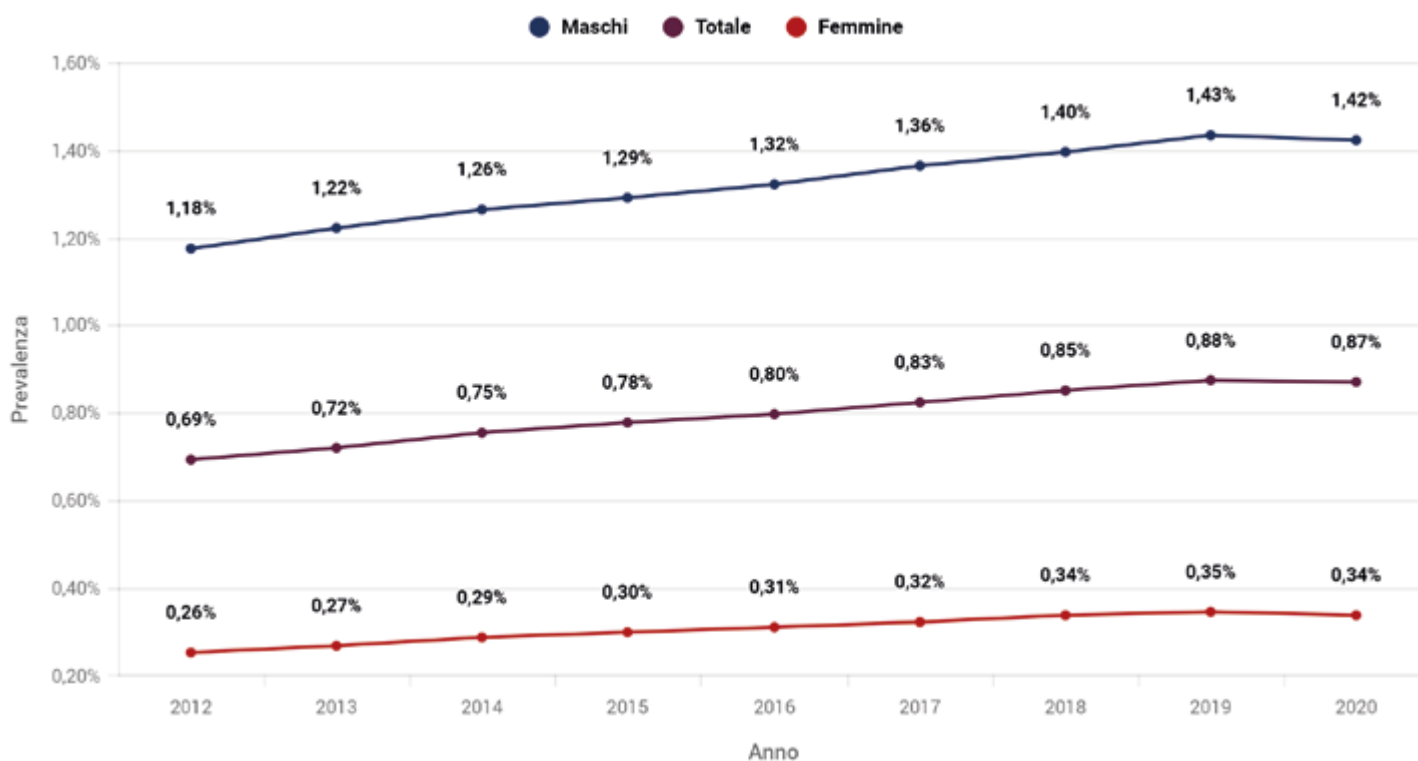
I fattori di rischio che contribuiscono all'insorgenza di iperuricemia e quindi di

**gotta, sono numerosi. Alcuni di questi sono:**

- predisposizione genetica
- abuso di alcol
- dieta ricca in purine
- consumo eccessivo di bevande zuccherate
- obesità
- sindrome metabolica
- malattia renale.

La patologia si caratterizza da fasi acute, contraddistinte da attacchi infiammatori associati a dolore intenso, intervallate da periodi in cui il paziente risulta asintomatico. In tali periodi prosegue il deposito di acido urico con un conseguente stato di infiammazione subclinica.

**Figura 1.** Prevalenza (%) di gotta nella popolazione attiva del campione degli 800 medici HS. Distribuzione per sesso. Anni 2012-2020.



È proprio questo stato infiammatorio cronico o sub-cronico a causare un danno d'organo. Questo è il motivo per cui è doveroso trattare il paziente anche durante la fase subclinica asintomatica della malattia.

La determinazione dell'iperuricemia è doverosa nella popolazione a rischio tenendo conto che la gotta sembra essere associata ad un aumentato rischio cardiovascolare, nonché d'insorgenza di numerose comorbidità.

A partire da tali presupposti, utilizzando i dati del database Health Search (HS), è stata valutata la prevalenza e l'incidenza di gotta in Italia, nonché la prevalenza d'uso relativa a specifici accertamenti e terapie farmacologiche nei pazienti affetti da tale condizione.

### COSTRUZIONE DEGLI INDICATORI

A partire dalla popolazione attiva al 31 dicembre 2020, in carico agli 800 MMG del network HS, validati per la qualità del dato registrato, sono stati calcolati i seguenti indicatori.

**Prevalenza (%) di gotta**, calcolata nel modo seguente:

- **Numeratore:** numero di pazienti con

una diagnosi di gotta al 31 dicembre 2020.

- **Denominatore:** numero di pazienti presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS attivi al 31 dicembre 2020.

**Incidenza (%) di gotta**, calcolata nel modo seguente:

- **Numeratore:** numero di pazienti con una "prima" diagnosi di gotta tra il 1 Gennaio 2020 e il 31 Dicembre 2020.
- **Denominatore:** numero di pazienti presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, privi della malattia al 1 Gennaio 2020.

**Prevalenza d'uso di accertamenti nei pazienti con gotta**, calcolata nel modo seguente:

- **Numeratore:** numero di pazienti con almeno una prescrizione di RX, visita (ortopedica, reumatologica), uricemia, creatininemia, proteina C reattiva (PCR), ecografia muscolo tendinea, calcemia, o emocromo (legati al problema gotta) al 31 dicembre 2020.
- **Denominatore:** numero di pazienti presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS e con una diagnosi di gotta al 1 gennaio 2020.

**Prevalenza d'uso di farmaci nei pazienti con**

**gotta**, calcolata nel modo seguente:

- **Numeratore:** numero di pazienti con almeno una prescrizione di FANS, anti-ipouricemizzanti, colchicina, corticosteroidi (legati al problema gotta) al 31 dicembre 2020.
- **Denominatore:** numero di pazienti presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS e con una diagnosi di gotta al 1 gennaio 2020.

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

### ANALISI DEI RISULTATI

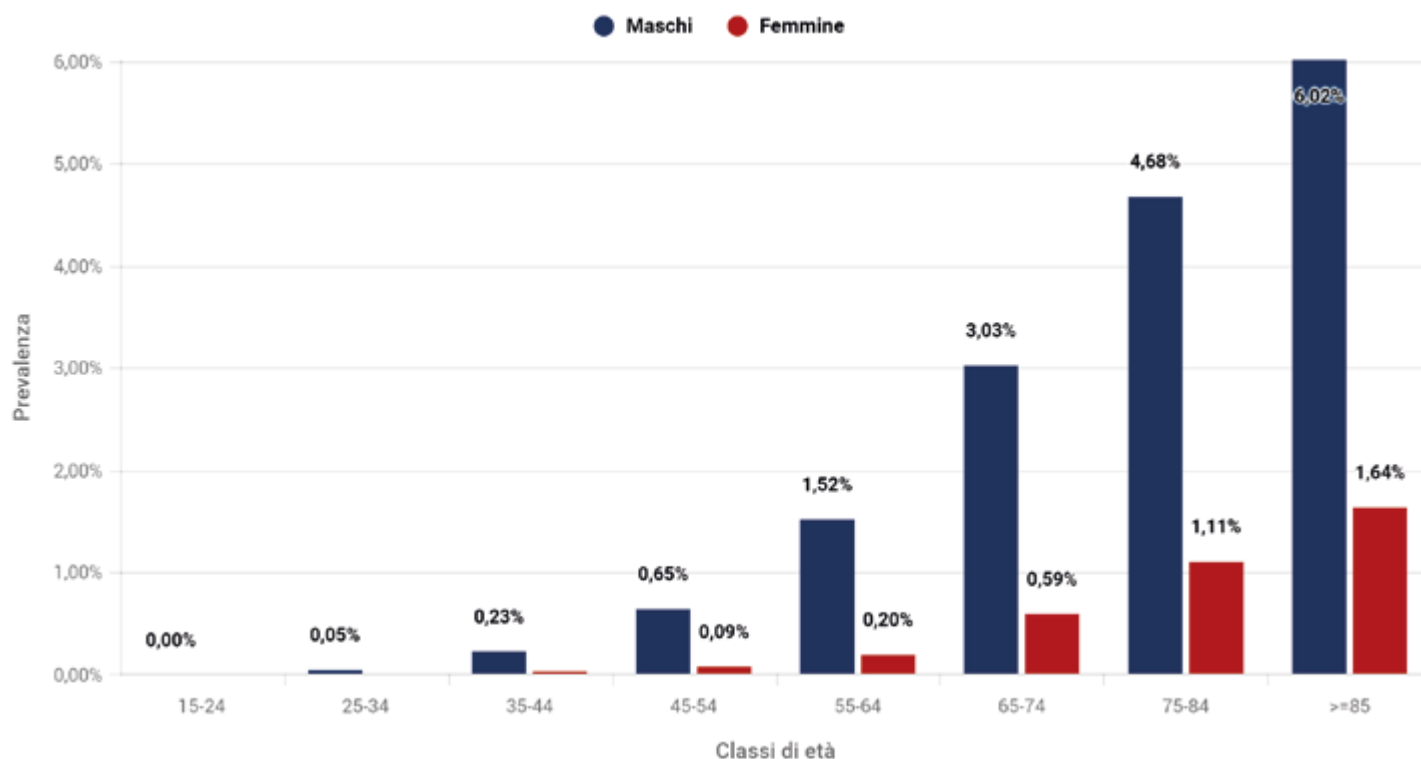
Analizzando i dati emersi dal database Health Search, possiamo ricavare alcune interessanti considerazioni.

**A partire dalla popolazione di assistiti degli 800 MMG ricercatori HS attivi al 31 dicembre 2020 sono stati identificati 9.991 pazienti con una diagnosi di gotta, per una prevalenza pari allo 0,87% (F: 0,34 % vs M: 1,42 %).**

Questa mostrava un trend crescente negli ultimi 9 anni passando dal 0,69 % del 2012 al 0,87 % nel 2020 (Figura 1).

Analizzando la prevalenza di gotta nelle varie fasce d'età, **emergeva un aumento della quota di pazienti affetti dalla malattia**

**Figura 2. Prevalenza (%) di gotta nella popolazione attiva del campione degli 800 medici HS. Distribuzione per fasce d'età. Anno 2020.**



all'aumentare dell'età, con un picco negli over 85enni, sia per i maschi che per le femmine (Figura 2).

L'analisi a livello regionale mostrava come la più alta prevalenza fosse presente in Abruzzo con 1,54%, ed in generale nelle Regioni del Sud-Italia, come mostrato in Figura 3.

Per quanto concerne l'incidenza di malattia, questa si attestava ad un valore pari allo 0,52‰, con stime maggiori per il sesso maschile (M: 0,80‰ vs F: 0,26‰). Dall'analisi del trend si osservava un andamento costante nel corso degli ultimi dieci anni, ad eccezione di una lieve contrazione per il 2020 (Figura 4).

Stratificando l'analisi anche per fasce d'età, emergeva un medesimo gradiente osservato per la prevalenza (Figura 5).

Per quanto riguarda la presa in carico del paziente con gotta, sono state calcolate le prevalenze d'uso dei seguenti accertamenti nei pazienti con gotta (legati per problema): RX, visite specialistiche (ortopediche e reumatologiche), uricemia, creatininemia, PCR, ecografia muscolo tendinea, calcemia, ed emocromo.

Nel 2020, l'accertamento maggiormente riscontrato nei pazienti con gotta risultava essere l'emocromo (2,89%), seguito dal test per l'uricemia (2,57%), creatininemia (2,49%) e PCR (2,08%). Una percentuale molto più bassa di pazienti era stata sottoposta a test diagnostici-strumentali o a visita specialistica (ortopedica/endocrinologica) nel corso dell'anno. Dall'analisi del trend, è interessante notare la progressiva riduzione nella proporzione di pazienti con esame dell'uricemia, la quale era passata da un valore pari a 10,26% nel 2011 al 2,57% nel 2020 (Figure 6a/b).

Un altro aspetto interessante riguarda l'analisi della prevalenza d'uso stratificata per le varie fasce d'età (Figura 7). Difatti, emergeva come i pazienti giovani-adulti fossero caratterizzati da stime di prevalenza d'uso più elevate, rispetto ai più anziani; elemento che non rispecchia la distribuzione di frequenza della malattia nelle varie fasce d'età. Al netto di un basso numero di casi di gotta nelle classi d'età più giovani, questo risultato porta ad ipotizzare come i MMG richiedano più esami nel paziente giovane in quanto forse spinti maggiormente dal paziente o per medicina difensiva, nonché perché probabilmente in una fase iniziale della malattia. Inoltre, essendo di per sé una condizione patologica atipica nel paziente giovane; questo

potrebbe aver spinto il MMG ad una più valutazione più approfondita delle possibili cause eziologiche.

Nella Figura 8 viene mostrato il trend prescrittivo del decennio 2011-2020 nei pazienti affetti da gotta.

I farmaci maggiormente prescritti sono rappresentati dagli anti-iperuricemizzanti con un 38,15% nel 2011 passati al 31,06% nel 2020. I FANS sono passati da una prevalenza d'uso del 10,86% nel 2011 al 5,99%; calo probabilmente correlato ad una riduzione dell'incidenza di nuove diagnosi di gotta dovute a loro volta alla pandemia COVID-19. Lieve riduzione nella prevalenza d'uso anche per la colchicina (4,94% nel 2020); effetto probabilmente mediato dalla ristretta finestra terapeutica del farmaco. Poco prescritti invece i corticosteroidi; farmaci indicati come terza linea terapeutica.

#### IL PARERE DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Nell'analisi HS degli 800 MMG ricercatori la prevalenza di gotta è risultata in leggera

crescita nel corso degli anni, sebbene la lieve flessione emersa per l'anno 2020.

L'osservazione dei dati epidemiologici consente al MMG un approccio condiviso tale per cui, in linea con le evidenze più recenti della letteratura, possono essere adottate strategie diagnostiche e terapeutiche in grado di ridurre l'impatto che questa patologia ha sulla qualità della vita di chi ne è affetto.

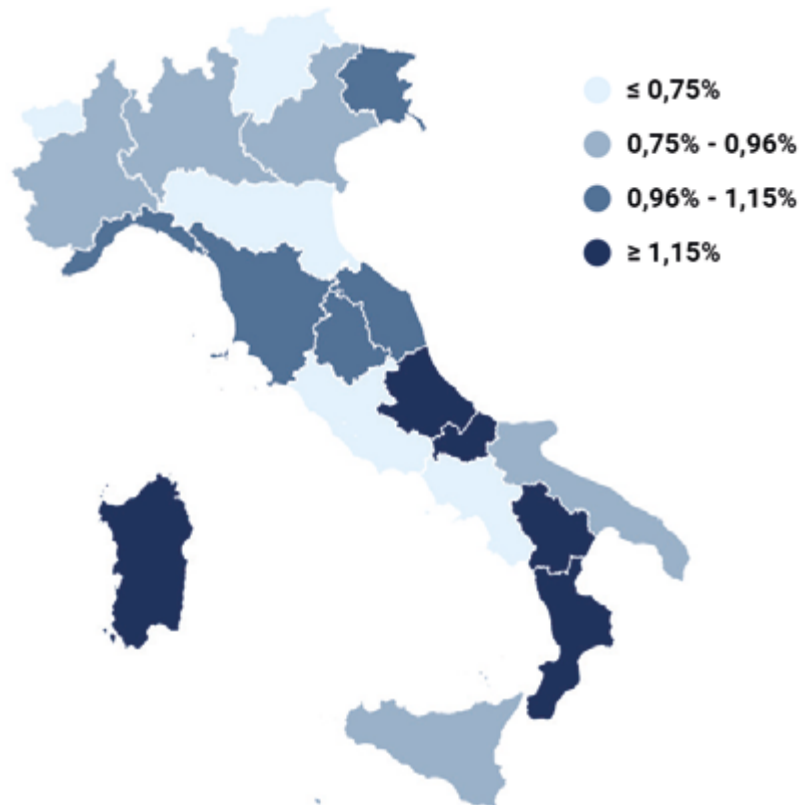
I dati, nel loro complesso, giustificano l'attuazione di strategie di prevenzione primaria non solo per ridurre la prevalenza della gotta, e quindi il benessere del paziente, ma anche per ridurre l'impatto economico in termini di costi diretti e indiretti.

Le strategie di prevenzione primaria hanno ragion d'essere in ogni fascia di età considerata, anche in quella dove il valore della prevalenza è inferiore (under 45).

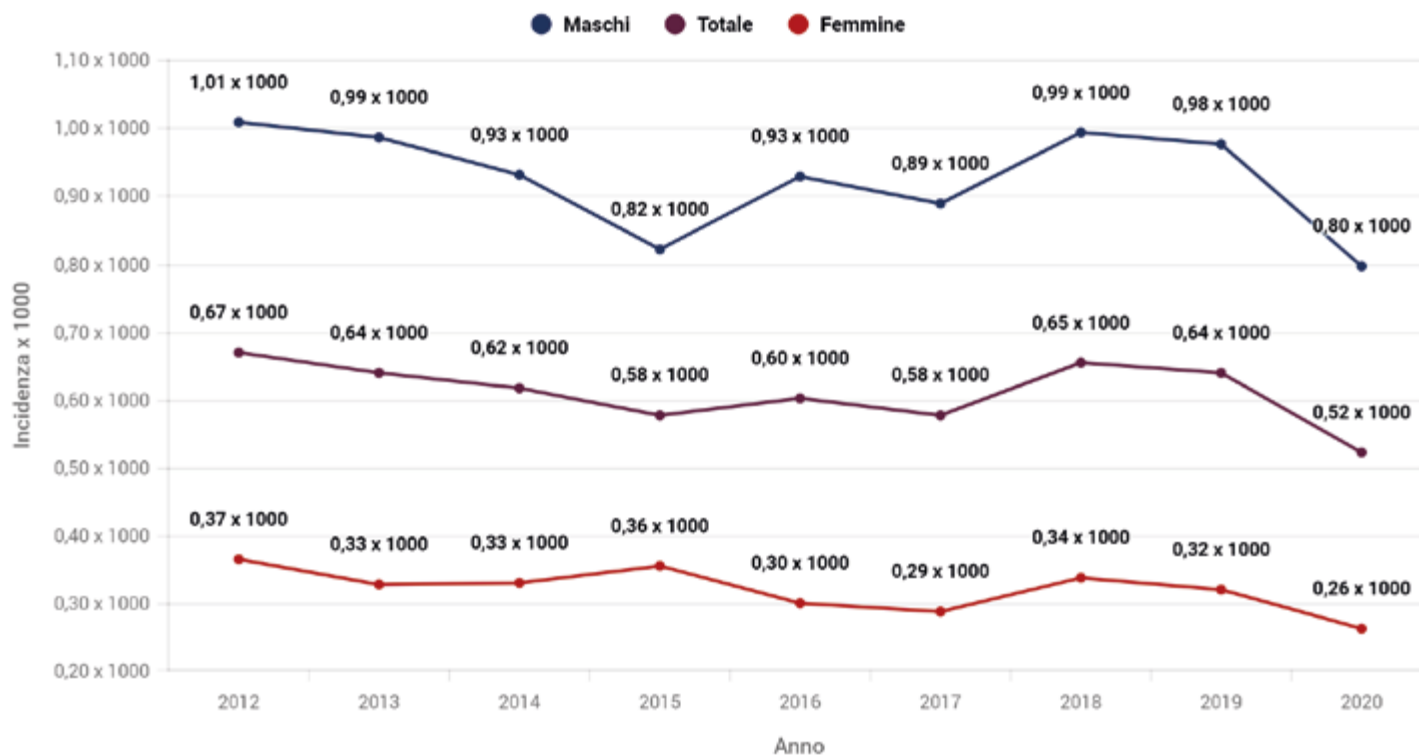
Alla luce dei dati è auspicabile che ogni MMG monitori i livelli plasmatici di urato oltre ad una completa valutazione clinica degli assistiti a rischio di gotta.

Posta la diagnosi è opportuno che il MMG rivesta appieno il suo ruolo di educatore

Figura 3. Prevalenza (%) di gotta nella popolazione attiva del campione degli 800 medici HS. Distribuzione per Regione. Anno 2020.



**Figura 4.** Incidenza (x 1000) di gotta nella popolazione attiva degli 800 MMG HS. Distribuzione per sesso. Anni 2012-2020.



sanitario sottolineando l'importanza dell'aderenza terapeutica anche e soprattutto durante le fasi asintomatiche, nonché stimolando il paziente all'attuazione

di uno stile di vita adeguato (attività fisica e dieta). L'iperuricemia è una condizione reversibile e quindi l'obiettivo terapeutico non può

essere solo il doveroso trattamento delle fasi acute ma anche puntare alla riduzione dei livelli plasmatici di urato al di sotto del limite di solubilità.

**Figura 5.** Incidenza (x 1000) di gotta nella popolazione attiva degli 800 MMG HS. Distribuzione per classi di età. Anno 2020.

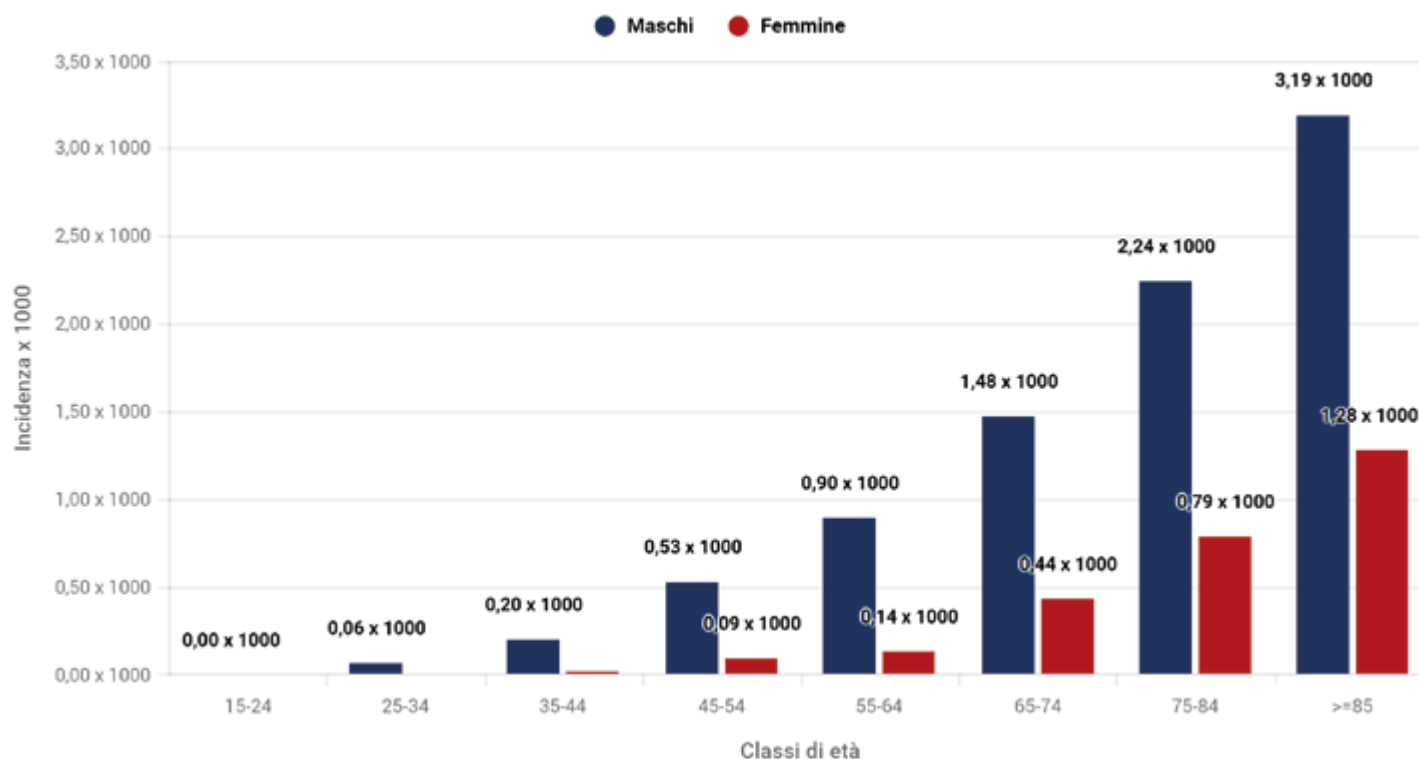
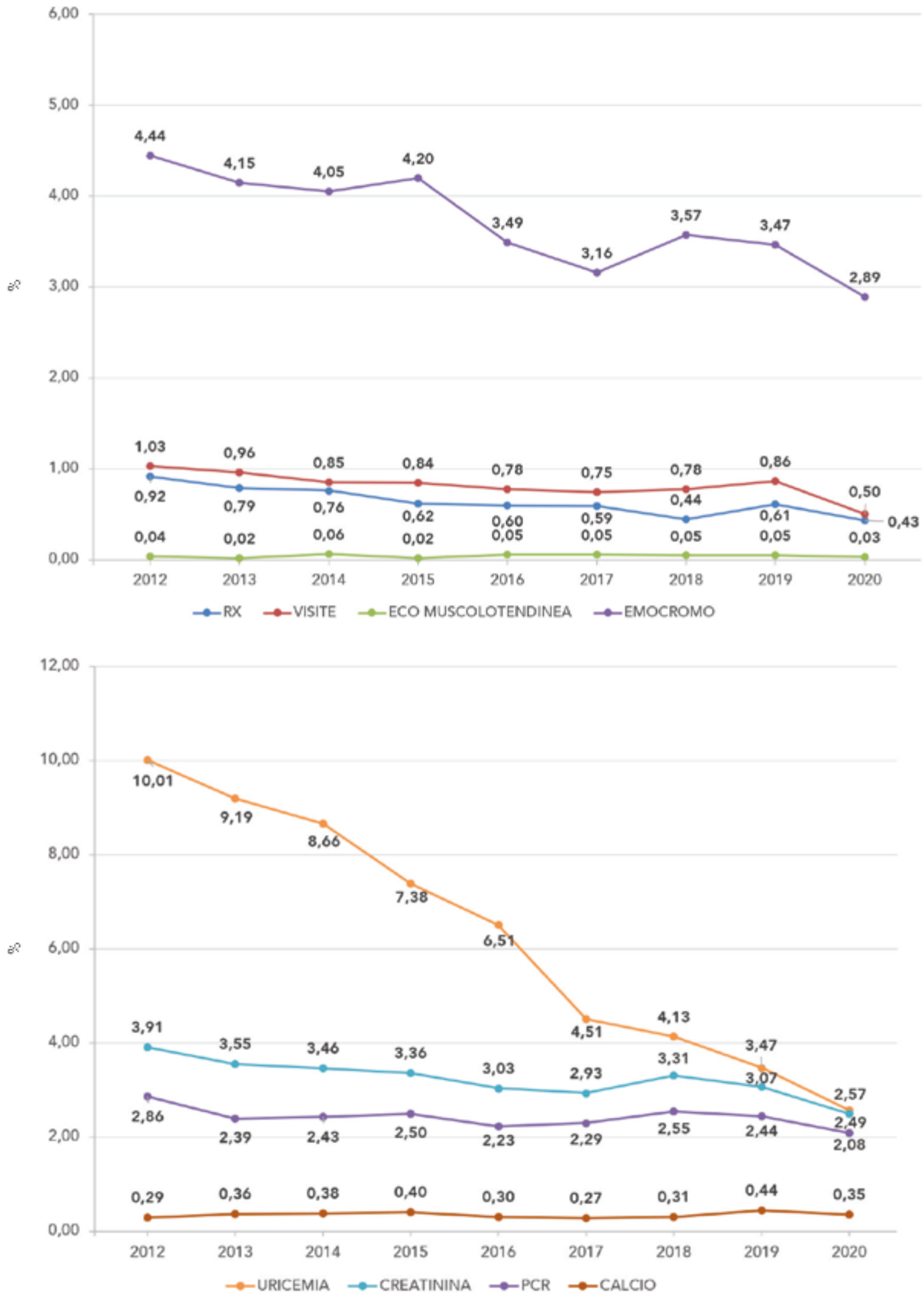


Figure 6a/b. Prevalenza d'uso (%) annuale di esami diagnostico-strumentali nella popolazione con gotta in carico agli 800 MMG HS. Distribuzione per tipologia di accertamento. Anni 2012-2020.



Inoltre, è ormai noto come l'iperuricemia possa essere considerata un fattore di rischio o comunque essere associata a numerose patologie, soprattutto cardiovascolari. In tal senso, un recente studio ha dimostrato come i pazienti con gotta siano più frequentemente affetti da ipertensione, dislipidemia, diabete,

malattia renale e obesità rispetto a soggetti privi della malattia.

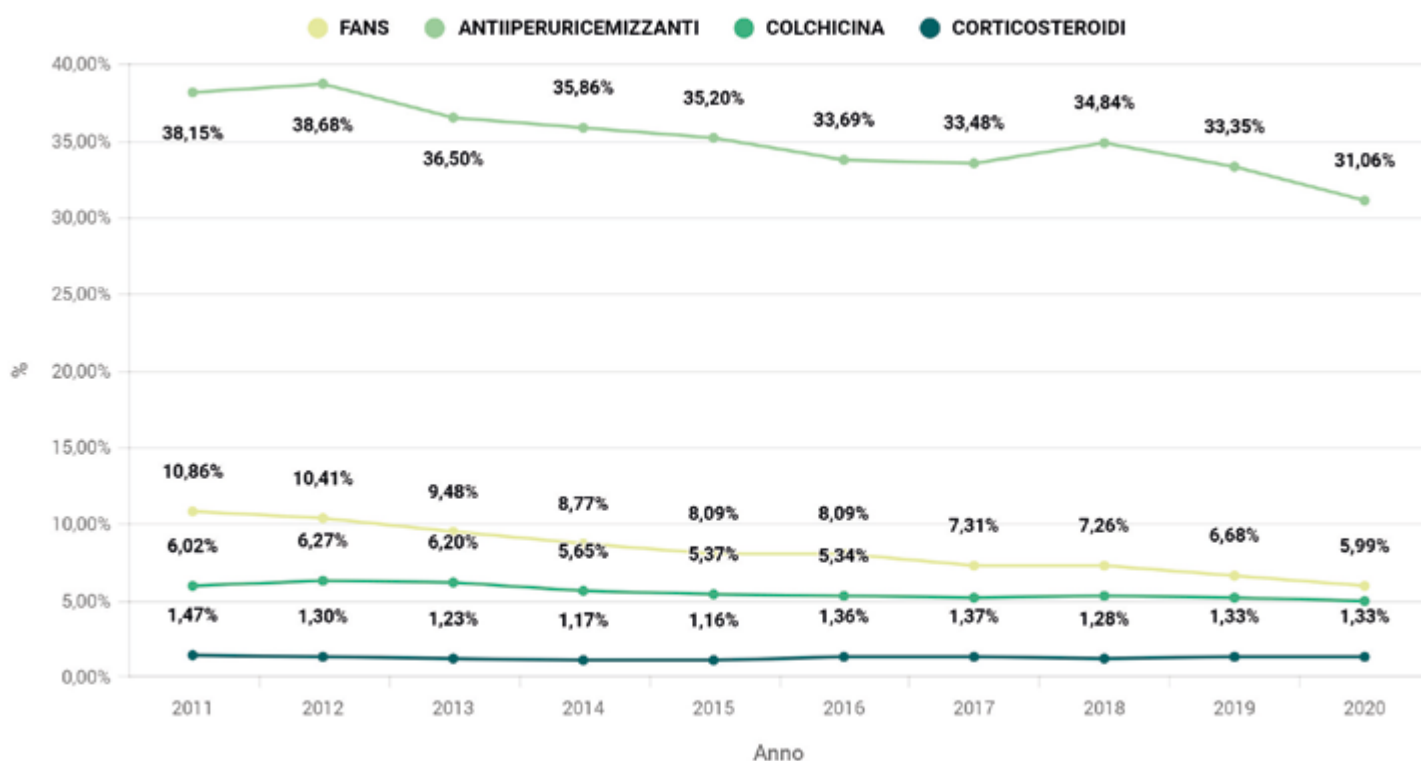
Per i vari motivi appena descritti, e come specificato anche dalle attuali LLGG, già dal primo riscontro di iperuricemia dovrebbe essere intrapreso un trattamento farmacoterapeutico atto a ridurre la concentrazione di acido urico; il cosiddetto urate lowering

therapy (ULT). Le LLGG indicano l'allopurinolo come terapia di prima linea. In caso di insuccesso terapeutico (II linea), può aggiungere ad allopurinolo il lesinurad (una molecola con attività uricosurica) o sostituire l'allopurinolo con il febuxostat. Infine, come III linea, il lesinurad può essere aggiunto al febuxostat.

**Figura 7. Prevalenza d'uso (%) di esami diagnostico-strumentali nella popolazione con gotta in carico agli 800 MMG HS. Distribuzione per classi d'età e tipologia di accertamento. Anno 2020.**

Fasce di Età	RX	VISITE	URICEMIA	CREATININA	PCR	ECO MUSCOLOTENDINEA	CALCIO	EMOCROMO
15-24	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
25-34	0,00 %	0,00 %	4,35 %	8,70 %	6,52 %	0,00 %	2,17 %	8,70 %
35-44	1,72 %	0,86 %	3,45 %	5,60 %	4,31 %	0,43 %	0,86 %	6,90 %
45-54	0,90 %	1,29 %	3,09 %	3,61 %	2,96 %	0,00 %	0,64 %	4,64 %
55-64	0,47 %	0,76 %	2,35 %	2,82 %	2,29 %	0,06 %	0,41 %	3,23 %
65-74	0,46 %	0,39 %	2,56 %	2,34 %	1,70 %	0,00 %	0,14 %	2,95 %
75-84	0,35 %	0,28 %	2,72 %	2,27 %	2,30 %	0,03 %	0,35 %	2,51 %
>=85	0,06 %	0,39 %	2,14 %	1,62 %	1,23 %	0,00 %	0,39 %	1,49 %

**Figura 8. Prevalenza d'uso (%) annuale di farmaci nella popolazione con gotta in carico agli 800 MMG HS. Distribuzione tipologia di accertamento. Anno 2012-2020.**



# Appropriatezza prescrittiva degli antibiotici in Medicina Generale: il contributo di Health Search al Rapporto OsMed 2021 sull'uso degli antibiotici in Italia.

A cura di **Claudio Cricelli**<sup>1</sup>, **Alessandro Rossi**<sup>1</sup>, **Pierangelo Lora Aprile**<sup>1</sup>, **Maurizio Cancian**<sup>1</sup>, **Ignazio Grattagliano**<sup>1</sup>, **Gerardo Medea**<sup>1</sup>, **Ettore Marconi**<sup>2</sup>, **Francesco Lapi**<sup>2</sup>, **Iacopo Cricelli**<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze;

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

Sito web: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1853258/Rapporto\\_Antibiotici\\_2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1853258/Rapporto_Antibiotici_2021.pdf)

## IL RAPPORTO OSMED 2021 SULL'USO DEGLI ANTIBIOTICI IN ITALIA

La scoperta degli antibiotici ha determinato

un enorme miglioramento nello stato di salute della popolazione mondiale. Tuttavia, il fenomeno dell'antibiotico-resistenza sta progressivamente compromettendo l'efficacia e la futura disponibilità di tali medicinali. Un recente rapporto pubblicato dal Programma delle Nazioni Unite per l'ambiente (UNEP) ha fornito delle evidenze sul ruolo chiave che gioca anche l'ambiente nello sviluppo, trasmissione e diffusione delle resistenze, ribadendo la stretta interconnessione tra tutti gli ecosistemi. Già nel 2015, era stato elaborato un Piano d'Azione Globale (Global Action Plan on Antimicrobial Resistance) incentrato sull'approccio integrato "One Health", il quale mirava a garantire un uso appropriato degli antibiotici in ambito umano, veterinario e ambientale. In linea con gli obiettivi previsti dal Piano d'Azione Globale "One Health" dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 2017 in Italia è stato creato un Gruppo Tecnico di Coordinamento con il compito di

vigilare sull'attuazione degli obiettivi previsti dal Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza (PNCAR). In particolare, il nuovo PNCAR 2022-2025 si articola in tre ambiti di intervento:

1. **sorveglianza e monitoraggio integrato dell'antibiotico-resistenza, dell'utilizzo di antibiotici, delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) e monitoraggio ambientale;**
2. **prevenzione delle ICA in ambito ospedaliero e comunitario e delle malattie infettive e zoonosi;**
3. **uso appropriato degli antibiotici sia in ambito umano che veterinario e corretta gestione e smaltimento degli antibiotici e dei materiali contaminati.**

La situazione italiana, come ormai ben noto, è critica sia per quanto concerne la diffusione dell'antibiotico-resistenza sia per il consumo degli antibiotici. Nonostante un andamento in riduzione nei consumi, infatti, questo continua a essere superiore alla media europea, sia nel settore umano che veterinario, con una grande variabilità tra le regioni.

Secondo l'ultimo rapporto del Global burden of bacterial antimicrobial resistance, i

decessi nel mondo correlati o derivanti all'antibiotico resistenza ammontano ad oltre 4 milioni, mentre quelli attribuiti effettivamente a ceppi batterici resistenti è di circa 1,2 milioni.

In particolare, sono sei i patogeni che più frequentemente sono associati a morte a causa di resistenza batterica: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, e *Pseudomonas aeruginosa*; mentre le classi di farmaci che più frequentemente determinano l'insorgenza di resistenze sono le cefalosporine di terza generazione, i fluorochinoloni ed i carbapenemi.

Il Rapporto "L'uso degli antibiotici in Italia - 2021", si è posto l'obiettivo di monitorare l'andamento dei consumi di antibiotici in Italia e la relativa spesa ed al contempo di identificare le aree di potenziale inappropriata d'uso. Inoltre, in linea con il PNCAR 2022-2025, è stata inserita una sezione relativa all'utilizzo degli antibiotici in ambito veterinario. In particolare, le analisi hanno riguardato l'uso degli antibiotici in regime di assistenza convenzionata, con un focus sui consumi nella popolazione pediatrica e negli anziani,

nonché sulle prescrizioni di fluorochinoloni in specifici sottogruppi di popolazione. Inoltre, nel Rapporto sono state incluse analisi sull'uso degli antibiotici in ambito ospedaliero, quelle relative all'acquisto privato di antibiotici di fascia A nonché un'analisi sul consumo degli antibiotici non sistemici.

**Infine, come da molti anni, una sezione specifica del Rapporto è stata destinata alla valutazione degli indicatori di appropriatezza prescrittiva nell'ambito della Medicina Generale; appropriatezza analizzate mediante i dati raccolti nel database Health Search (HSD), della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG). Grazie al contributo di SIMG, è stato possibile affiancare ad un rapporto quantitativo, una valutazione qualitativa relativa all'uso inappropriato di antibiotici in specifici contesti clinico-patologici.**

## IL CONTRIBUTO DI HEALTH SEARCH AL RAPPORTO

All'interno del Rapporto OsMed 2021 sull'uso degli antibiotici in Italia, SIMG ha curato e realizzato una specifica sezione dedicata all'Appropriatezza prescrittiva degli antibiotici. Difatti, le informazioni presenti nel database HS, associate alla possibilità di identificare le ragioni di utilizzo dei farmaci, hanno permesso di sviluppare degli indicatori di inappropriata d'uso, 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".

La Medicina Generale ha un peso importante per quanto riguarda la quota di utilizzo di antibiotici in Italia. Difatti, rappresenta il fulcro per il monitoraggio del consumo di questa classe di farmaci, nonché il setting su cui è importante agire per migliorare l'appropriatezza prescrittiva. Tali aspetti risultano ancora più rilevanti considerando la pandemia da SARS-CoV-2, la quale ha impattato fortemente sull'attività dei MMG.

**Le principali ragioni clinico-patologiche per le quali più frequentemente si riscontra un uso inappropriato di antibiotici nella popolazione adulta sono le infezioni acute delle vie respiratorie (IAR) e le infezioni acute non complicate delle basse vie urinarie.** Considerando che oltre l'80% delle IAR hanno un'eziologia virale e che,

pertanto gli antibiotici non sono indicati per il loro trattamento, emerge la possibilità di individuare macro-indicatori di uso non corretto degli antibiotici nella popolazione adulta in carico alla Medicina Generale.

Innanzitutto, si può considerare inappropriato l'uso di qualunque antibiotico a seguito di una diagnosi di probabile malattia virale (p.es. influenza, raffreddore comune, laringotracheite acuta), così come l'impiego di fluorochinoloni e cefalosporine in presenza di una diagnosi di faringite e tonsillite acuta. Anche l'impiego di macrolidi, seppure indicati nel trattamento di faringiti di natura batterica, è potenzialmente inappropriato come prima linea di trattamento della faringite e tonsillite acuta a causa dell'elevato rischio di sviluppare resistenze. Focalizzandosi sempre sulle cefalosporine di terza generazione sia orali che iniettive e, soprattutto, sui fluorochinoloni, il ricorso a tali antibiotici è da considerarsi generalmente inappropriato (al netto di specifiche eccezioni) nei pazienti con bronchite acuta, in assenza di Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), vista l'eziologia prevalentemente virale di tali forme infettive.

**Per quanto riguarda le infezioni delle vie urinarie (IVU), queste costituiscono l'infezione batterica più frequente nella popolazione femminile.**

In particolare, per quanto riguarda le infezioni acute non complicate delle basse vie urinarie, queste sono rappresentate da episodi di cistite che si verificano in donne in età premenopausale prive di anomalie strutturali o funzionali del tratto urinario nonché di comorbidità rilevanti. Nel trattamento della cistite semplice è da considerarsi inappropriato l'uso in prima linea di qualsiasi antibiotico appartenente alla classe dei fluorochinoloni; tali farmaci, difatti, andrebbero impiegati solo in caso di mancata efficacia alla terapia di prima linea o se dovessero sussistere condizioni che non ne consentano l'impiego.

**Partendo quindi da un solido dato epidemiologico, derivante da dati "real-world", è stata inizialmente analizzata la prevalenza di influenza, raffreddore comune, laringotracheite, faringite/tonsillite e bronchite acuta in assenza di asma e BPCO, nonché di cistite non complicata nelle donne in età premenopausale non affette da diabete mellito di tipo 2 (DM2).** Per ogni indicatore è stata calcolata la variazione rispetto alla

stima di prevalenza ottenuta per l'anno precedente, sia come percentuale ( $\Delta\%$  2021-2020) sia come differenza dei valori assoluti (Punti Percentuali (PP) 2021-2020).

Entrando nel merito dei risultati, **tutte le condizioni analizzate mostravano una riduzione nella stima di prevalenza per l'anno 2021 rispetto al 2020, ad eccezione della cistite non complicata.** Le differenze, seppur lievi, oscillavano tra il -0,9 PP per l'influenza ( $\Delta\%$  2021-2020: -64,3%) e lo 0 per cistite non complicata ( $\Delta\%$  2021-2020: 0%). **Questi risultati sono ascrivibili alla mancata circolazione dei virus influenzali, e più in generale di tutti i virus associati a patologie infettive acute delle vie respiratorie, come conseguenza delle misure di contenimento introdotte per contrastare la pandemia da SARS-CoV-2.** Considerando la distribuzione geografica della prevalenza di malattia, si osserva un gradiente decrescente per l'influenza, passando dalle regioni del Nord (0,8%) a quelle del Centro (0,5%) e del Sud (0,2%).

Osservando la distribuzione delle prevalenze relative alle condizioni analizzate, si nota come queste interessino in misura lievemente maggiore le fasce d'età più giovani, ad eccezione della bronchite acuta, la quale si caratterizza per un aumento nella stima di prevalenza all'aumentare dell'età.

**Per quanto riguarda il versante urologico, la prevalenza di cistite non complicata nella popolazione femminile in età premenopausale e non affetta da DM2 risultava pari all'1,8%; stima analoga a quella ottenuta per l'anno 2020.**

**Per quanto concerne la valutazione sull'inappropriatezza prescrittiva degli antibiotici, sono stati messi a punto i seguenti indicatori di prevalenza d'uso:**

- Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici (qualsiasi categoria) nelle patologie infettive delle prime vie respiratorie;
- Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici fluorochinoloni, macrolidi o cefalosporine nella faringite e tonsillite acuta;
- Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici fluorochinoloni o cefalosporine iniettive nella bronchite acuta non complicata;
- Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici fluorochinoloni come prima linea nella cistite non complicata.



Dall'analisi di tali indicatori, nel 2021 l'impiego inappropriato di antibiotici si attestava tra il 24 ed il 33% per tutte le condizioni clinico-patologiche analizzate. Dal confronto con i dati del 2020 emergeva come tutti i tassi d'inappropriatezza d'uso di antibiotici utilizzati nel contesto di patologie infettive acute delle vie respiratorie siano risultati in aumento. In particolare, l'utilizzo di antibiotici per il trattamento di influenza, raffreddore e laringotracheite acuta, registrava un aumento del +2,2 PP (2021-2020), mentre l'uso inappropriato di fluorochinoloni, cefalosporine o macrolidi per il trattamento della faringite o tonsillite acuta è stato riscontrato nel 33,3% dei soggetti con queste diagnosi, percentuale in aumento di 2,3 PP rispetto al 2020. Per quanto concerne l'uso inappropriato di cefalosporine iniettive o fluorochinoloni per il trattamento della bronchite acuta in assenza di diagnosi di asma o BPCO, questo si attestava al 24%, in aumento di un 1 PP rispetto al 2020. Infine, l'uso inappropriato di fluorochinoloni come terapia di prima linea per il trattamento della cistite non complicata, si attestava ad una quota d'impiego pari al 27,4%, valore stabile rispetto al 2020, con stime maggiori al Sud (31,9%), rispetto al Centro (29,1%) e al Nord (19,5%). Abbassando il cut-off dell'età a <50 anni, la percentuale di inappropriatezza d'uso si è attestata al 23,5%.

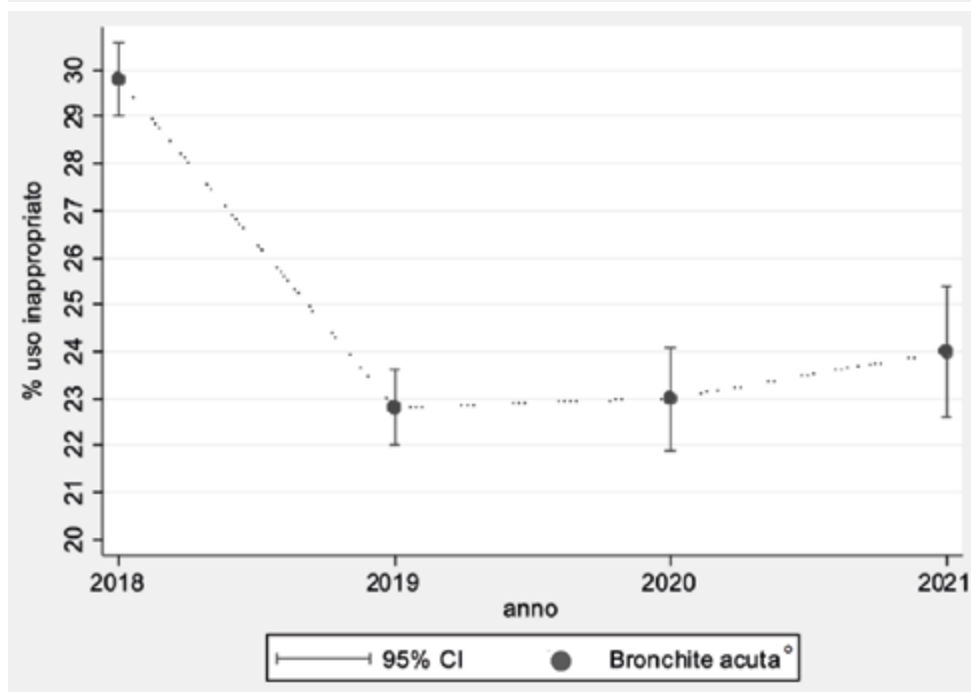
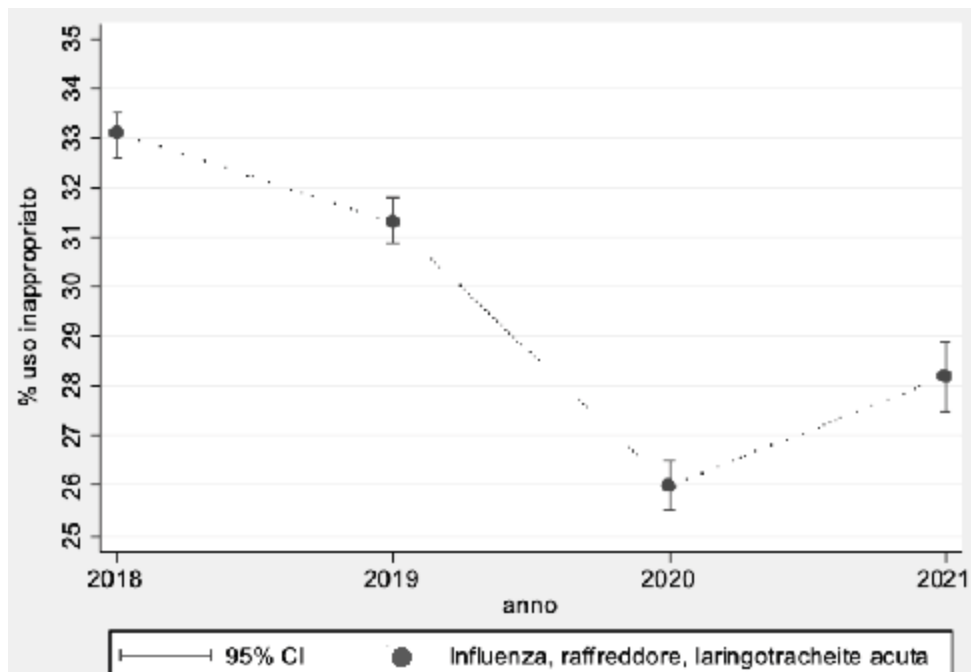
Alla luce del possibile effetto della pandemia da COVID-19 su tutto lo spettro dell'assistenza ad opera del MMG, è stata effettuata un'analisi del trend delle risultanze dagli indicatori d'inappropriatezza prescrittiva per gli anni 2018-2021 (Figura 1).

Nonostante un miglioramento riscontrato nel periodo 2018-2019, a partire dal 2020 emergeva un aumento nelle stime di inappropriatezza per quanto riguarda la faringite e tonsillite acuta, nonché per la bronchite acuta. È importante, tuttavia, sottolineare come per quest'ultima condizione le differenze tra le stime di inappropriatezza prescrittiva per gli anni 2019, 2020 e 2021 non sono statisticamente significative in quanto vi è una sovrapposibilità degli intervalli di confidenza. In merito alla faringite e tonsillite acuta si osservava una differenza statisticamente significativa solo per quanto riguarda la stima per l'anno 2021. La prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici per il trattamento dell'influenza,

raffreddore e laringotracheite acuta, sebbene avesse mantenuto un trend decrescente anche nel 2020, risultava tuttavia in aumento nel 2021, con valori statisticamente significativi.

Questi risultati potrebbero essere riconducibili all'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale introdotti per contrastare la pandemia da SARS-CoV-2 che, come noto, ha comportato una forte riduzione nell'occorrenza delle principali

patologie infettive "virali". Tale riduzione potrebbe aver quindi determinato un aumento "relativo" delle infezioni a eziologia batterica (denominatore dell'indicatore) e conseguentemente dell'uso di terapie antibiotiche, in questo caso non necessariamente inappropriate (es. tonsilliti batteriche). Inoltre, resta da investigare se la riduzione dei contatti con i MMG dovuta alle misure di contenimento dei contagi e, più in generale, al contesto



generato dalla pandemia da SARS-CoV-2, sia stata associata ad una maggiore complessità dei pazienti assistiti; aspetto difficilmente tracciabile con tali indicatori e che potrebbe avere comportato un aumento anch'esso relativo nell'uso inappropriato degli antibiotici.

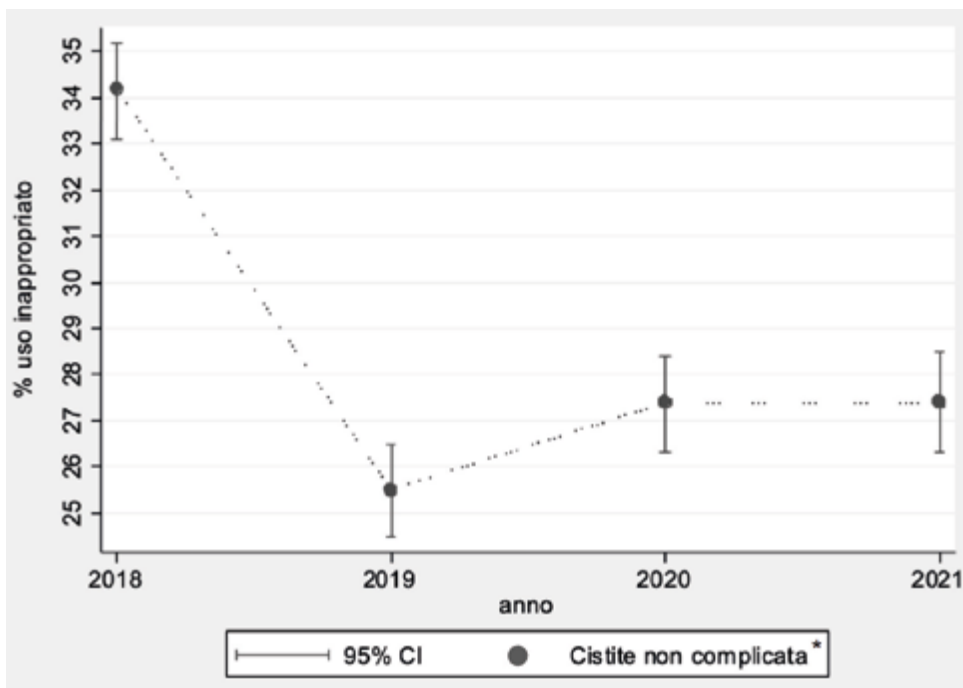
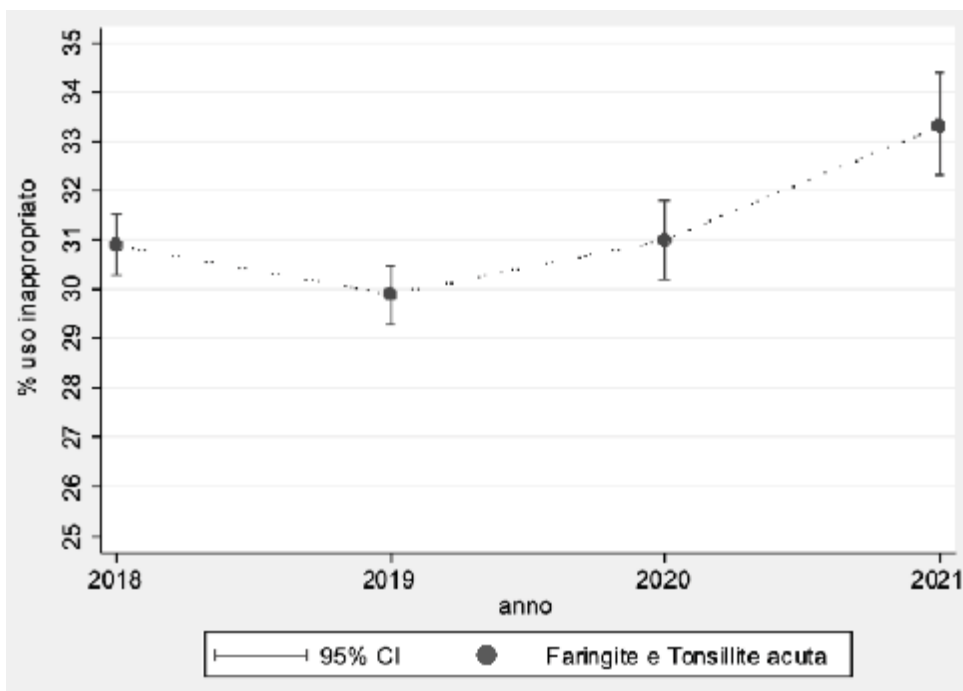
Per quanto riguarda la cistite non complicata, la prevalenza d'uso inappropriato di fluorochinoloni come terapia di prima linea risultava in calo,

passando dal 34% del 2018 al 25% del 2019. Tale andamento è riconducibile alle decisioni EMA ed AIFA sulle restrizioni all'uso dei fluorochinoloni stabilite alla fine del 2018. Nel 2020 si registrava un incremento nella risultanza dell'indicatore, rimasta comunque pressoché stabile nel 2021.

In conclusione, nonostante l'incremento nell'inappropriatezza d'uso possa essere connesso a quanto descritto sopra, nonché considerando la progressiva riduzione

nell'uso inappropriato di antibiotici emersa nei precedenti Rapporti, l'andamento degli indicatori nel 2021 sottolinea comunque la necessità di interventi specifici al fine di ridurre l'uso inappropriato degli antibiotici che resta ancora superiore al 25% per quasi tutte le condizioni analizzate.

Figura 1. Analisi del trend di prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici tra i soggetti affetti da patologie infettive nel periodo 2018-2021.



## Collaborazioni e Progetti Nazionali



### CEIS Tor Vergata

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

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



### IQVIA Italia

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

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



### ISTAT

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

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



### Istituto Superiore di Sanità

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

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



### Ministero della Salute - 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-2021](http://www.aifa.gov.it/-/l-uso-degli-antibiotici-in-italia-rapporto-nazionale-anno-2021)



Il Rapporto "L'uso degli antibiotici in Italia - 2021", 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 Pharmaco  
epidemiology and Pharmaco vigilance**

[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 Institute**

[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



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.



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

# SIMGLab

SIMULATION LABORATORY

Laboratorio permanente  
di didattica medica con  
strumenti di simulazione

**SIMGLab** nasce dalla  
collaborazione tra due Società  
sinergiche nell'intento di produrre  
formazione medica permanente con strumenti  
didattici di ultima generazione nel campo  
dell'apprendimento attivo.

Via Del Sansovino 179, 50142 Firenze

055 700027 - 055 7399199

info@simglab.it - www.simglab.it

UN PROGETTO IN COLLABORAZIONE CON





# SIMG

## CONGRESSI REGIONALI



CONGRESSO REGIONALE  
**SIMG FRIULI VENEZIA GIULIA**

▼  
**TRIESTE**  
**10 GIUGNO 2023**



CONGRESSO INTERREGIONALE  
**SIMG PIEMONTE E VALLE D'AOSTA**

▼  
**TORINO**  
**16-17 GIUGNO 2023**



18° CONGRESSO REGIONALE  
**SIMG SICILIA**

▼  
**PALERMO**  
**23-25 GIUGNO 2023**



9° CONGRESSO INTERREGIONALE  
**SIMG CENTRO**

▼  
**MOSCIANO SANT'ANGELO (TE)**  
**29-30 SETTEMBRE 2023**



11° CONGRESSO REGIONALE  
**SIMG TOSCANA**

▼  
**FIRENZE**  
**14 OTTOBRE 2023**





# My SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE



**Tutte le risorse di SIMG direttamente disponibili sul tuo PC con una unica autenticazione. Dai corsi FaD ECM agli atti congressuali.**



### Notizie e aggiornamenti SIMG

Tutti gli aggiornamenti delle attività di SIMG, con accesso diretto ai comunicati stampa, documenti e notizie in tempo reale.

### Accesso diretto e completo alle risorse editoriali SIMG

Rivista SIMG, Media, Disease Management e pubblicazioni evidence based pubblicate da Health Search.



### Fad ECM e Webinar interattivi

Autenticazione integrata al portale di Formazione SIMG Learning Center: corsi FAD ECM e Webinar interattivi.

### Linee Guida e Risorse EBM

Accesso ai più autorevoli contenuti scientifici e di supporto professionale: Linee Guida, Flowchart diagnostiche e terapeutiche, Riviste medico-scientifiche, Notizie dalla Ricerca).



### SIMG TV

Accesso alle risorse multimediali SIMG: Pillole formative, interviste e comunicazioni istituzionali.



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

**01** | **2023**  
VOL. 30

Società Italiana di  
**MEDICINA  
GENERALE**

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie  
Via Del Sansovino 179 • 50142 Firenze  
Tel. 055 700027 • Fax 055 7130315  
[www.simg.it](http://www.simg.it) • [segreteria@simg.it](mailto:segreteria@simg.it)