



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Società Italiana di MEDICINA GENERALE

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



My SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE

IL MONDO SIMG IN UNA APP

www.simg.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA

3

2021
VOL. 28

Periodico bimestrale. Poste Italiane Srl - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 513/2002 conv. in L. 27/02/2004 n. 46 art.1, comma 1, DCB Pisa - Contiene IP Aut. trib. di Firenze n. 4387 del 12-05-99 - Gruppo - ISSN 1724-1375 (Print) - ISSN 1724-1383 (Online)



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Rivista Società Italiana di Medicina Generale

3
2021
VOL. 28

Direttore Responsabile

Claudio Cricelli

Comitato di Redazione

Ignazio Grattagliano (coordinatore), Stefano Celotto,
Luigi Galvano, Pierangelo Lora Aprile, Alberto Magni,
Gerardo Medea, Erik Lagolio, Alessandro Rossi

SIMG

Società Italiana di Medicina Generale
e delle Cure Primarie
Via Del Sansovino 179 • 50142 Firenze
Tel. 055 700027 • Fax 055 7130315
segreteria@simg.it

Copyright by

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure
Primarie

Edizione

Pacini Editore Srl
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
Info@pacinieditore.it

Divisione Pacini Editore Medicina

Fabio Poponcini
Sales Manager
Office: 050 3130218 • Mail: fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Amato

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

Alessandra Crosato

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

Manuela Mori

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

Redazione

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

Grafica e impaginazione

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

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Editoriale

PNRR: verità, retorica, aspettative e bisogni reali

C. Cricelli..... 3

COVID-19

Diabete e COVID-19: una relazione pericolosa

M. Elefante, T. Mastronuzzi 11

Diabete e COVID-19. Il punto di vista dello specialista

U. Valentini 13

Pratica Clinica

**Il ritardo diagnostico nel paziente affetto da sclerosi multipla
e il ruolo del medico di medicina generale nel percorso di presa in carico globale**

D. Taddeo 14

Ricerca

Questionario abruzzese su terapia del dolore e cure palliative

A. Ladisa, L. Fusco, G. Costante, P. Pavone 16

**Applicazione dell'ecografia polmonare in Medicina Generale per migliorare l'appropriatezza
prescrittiva degli antibiotici nelle infezioni delle basse vie respiratorie**

C. Malzone, M. Lucarelli 23

Epistemologia della sindrome alzheimeriana

M. Prastaro..... 29

L'Angolo dello Specialista

Farmaci oppiacei: esploriamo questo mondo.

Le risposte agli interrogativi del medico di medicina generale – Parte 3

A. Magni, D. Fornasari, L. Miceli, R. Vellucci 34

**Levotiroxina: dagli estratti purificati di tiroide animale, alle nuove formulazioni liquida
e soft-gel**

C. Di Somma 37

Inserito Speciale

HS-Newsletter

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Luglio 2021. Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx>. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 e adeguamenti al Regolamento UE GDPR 2016 (General Data Protection Regulation) a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa. Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web: www.pacinieditore.it/privacy/. La Rivista SIMG viene inviata a soci, medici, operatori sanitari, abbonati solo ed esclusivamente per l'aggiornamento professionale, informare e promuovere attività e prodotti/servizi strettamente inerenti e attinenti alla professione degli utenti, garantendo sempre una forte affinità tra il messaggio e l'interesse dell'utente. Si prega di prendere visione della Privacy Policy al seguente link: www.pacinimedica.it/privacy-policy-informativa-privacy/. Per comunicazioni/informazioni: privacy@pacinieditore.it



www.facebook.com/pacinimedica
www.pacinimedica.it

PNRR: verità, retorica, aspettative e bisogni reali



Sarà il tormento dei prossimi anni: un lungo malcelato duello tra quella sovrastruttura del sistema sanitario disegnata nel PNRR (Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza) e la semplicità disarmante a cui dovrebbe ispirarsi un buon dirigente sanitario del nostro Paese per porre fine o almeno cominciare a modificare le palesi arcinote carenze, inefficienze e storture storiche di quello che, malgrado tutto, nella sua mediana resta un eccellente sistema sanitario pubblico, come il nostro SSN.

La necessità di approvvigionarsi di risorse ha spinto alla definizione di un insieme di progetti che costituiscono il PNRR.

Nei prossimi numeri analizzeremo la complessa struttura e le connessioni che legano i sistemi di erogazione delle risorse europee a obiettivi complessivi a livello di unione e dei sottosistemi nazionali.

Il PNRR ha una vera valenza di innovazione politica. Prefigura, e non era affatto scontato sinora, l'esigenza di un maggiore "allineamento" strutturale dei sistemi sanitari dei singoli Paesi membri.

Non ancora una vera sanità europea, ma un primo passo verso un'integrazione tra Paesi che alcuni ingenui ricercatori continuano stancamente a confrontare tra loro, malgrado manchi l'elemento base di qualunque comparazione: l'omogeneità strutturale dei servizi sanitari. Questi sistemi sanitari hanno mostrato i limiti e le eccellenze valoriali proprio in condizioni di stress epidemico.

Mediamente hanno reagito meglio i sistemi "intensivi" nelle strutture e nel personale: capaci di adattare in tempo reale le accresciute esigenze della domanda emergenziale, hanno utilizzato l'elevato rapporto tra personale medico/assistenziale non-medico (già molto elevato nel Regno Unito, 1:3,2) aumentando, grazie a finanziamenti, *ad hoc*, complessivamente quasi un miliardo di sterline, la quantità e qualità della forza lavoro, medica e non medica, per accrescere l'offerta a fronte di una domanda in rapida crescita.

Stime europee, condotte da noi per l'Italia, parlano di un aumento di circa 8,5 volte del tasso di consultazioni in remoto negli ultimi 17 mesi. La carenza di personale medico e non medico viene considerata da tutti la vera limitazione della capacità adattiva dei sistemi territoriali, in particolare di quello italiano.

A fronte di una capacità riorganizzativa degli ospedali [reparti COVID, triplicazione delle Terapie Intensive (TI), rimodulazione delle competenze di alcuni reparti specialistici – malattie infettive e pneumologie in particolare], la Medicina Generale non solo non ha avuto un solo euro di allocazione straordinaria, ma in molte realtà regionali ha anche perso l'assistenza infermieristica in quanto utilizzata per assunzioni straordinarie in reparti COVID e poi ha dovuto utilizzare le poche, insufficienti strutture di cui dispone, spingendo all'estremo limite l'impiego del tempo, delle risorse umane e degli spazi disponibili.

Le proposte del PNRR sono in grado di affrontare "strutturalmente" queste carenze?

A mio parere no e per i molti motivi che stiamo descrivendo attraverso un'analisi che prescindendo dal metodo, poco utile, dell'esame tecnico di numeri, grafici e supposizioni organizzative.

Ci stiamo proponendo al contrario un metodo di lavoro che si contrapponga agli strumenti classici dell'"economia politica tradizionale" che studia soluzioni a tavolino e poi adatta le risorse a modelli teorici.

Il metodo è quello della visione evolutiva dei modelli sanitari da non considerare come una variabile indipendente dei modelli sociali.

How to cite this article: Cricelli C. PNRR: verità, retorica, aspettative e bisogni reali. Rivista SIMG 2021;28(3):3-10.

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

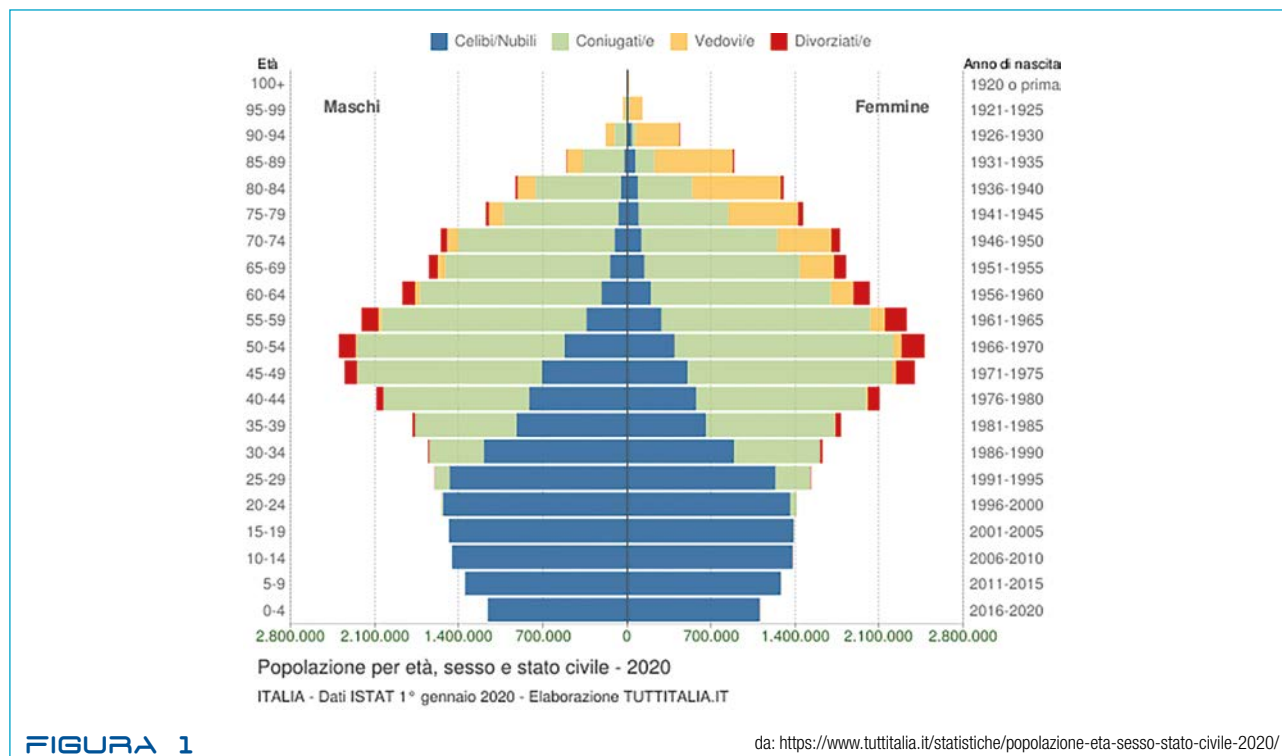


OPEN ACCESS

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

Diventa allora necessario definire prioritariamente la visione della società del Paese adattando poi i modelli sanitari a essa, all'evoluzione dei modelli sociali, alla visione politica del Paese e all'epidemiologia delle popolazioni... e non viceversa.

Il ragionamento deriva dal fatto che la popolazione in carico alle Cure Primarie (medici di medicina generale e pediatri di libera scelta) è una replica totalmente fedele della composizione della popolazione italiana e che la crescita relativa della popolazione per fasce d'età si concentra oltre i 55 anni: gli over 65 sono il 37,3% e gli over 45 sono il 54,4% (Fig. 1).



Una sommaria analisi della composizione per classi d'età degli italiani, ci fa comprendere come evolverà e a chi saranno destinati i servizi sanitari del Paese, in particolare quelli territoriali (Fig. 2).

Cresce l'età media, diminuisce la natalità, aumenta l'indice di vecchiaia (Fig. 3).

Il saldo naturale e quello totale della popolazione diminuiscono progressivamente e peggiora il bilancio demografico. Sempre più vecchi e sempre meno giovani. Sempre più pazienti cronici, fragili, disabili. Maggiore l'esigenza di presa in carico domiciliare, assistenza alla persona, servizi erogati a casa o in prossimità della casa (Fig. 4).

Inoltre, l'età media varia dal massimo della Liguria – 48,72 anni – al minimo della Campania – 43,79 – e la distribuzione dei bisogni di salute, di sanità e di cura sono diversamente distribuiti per macroregioni, regioni e subaree locali, con differenze sostanziali ed elevate (Fig. 5).

La popolazione continuerà a invecchiare e le coorti sopra i 55 anni diventeranno predominanti.

I sistemi sanitari, di salute, di assistenza dovranno concentrarsi sull'evoluzione demografica aggiustata per l'epidemiologia sanitaria della popolazione (Figg 6, 7):

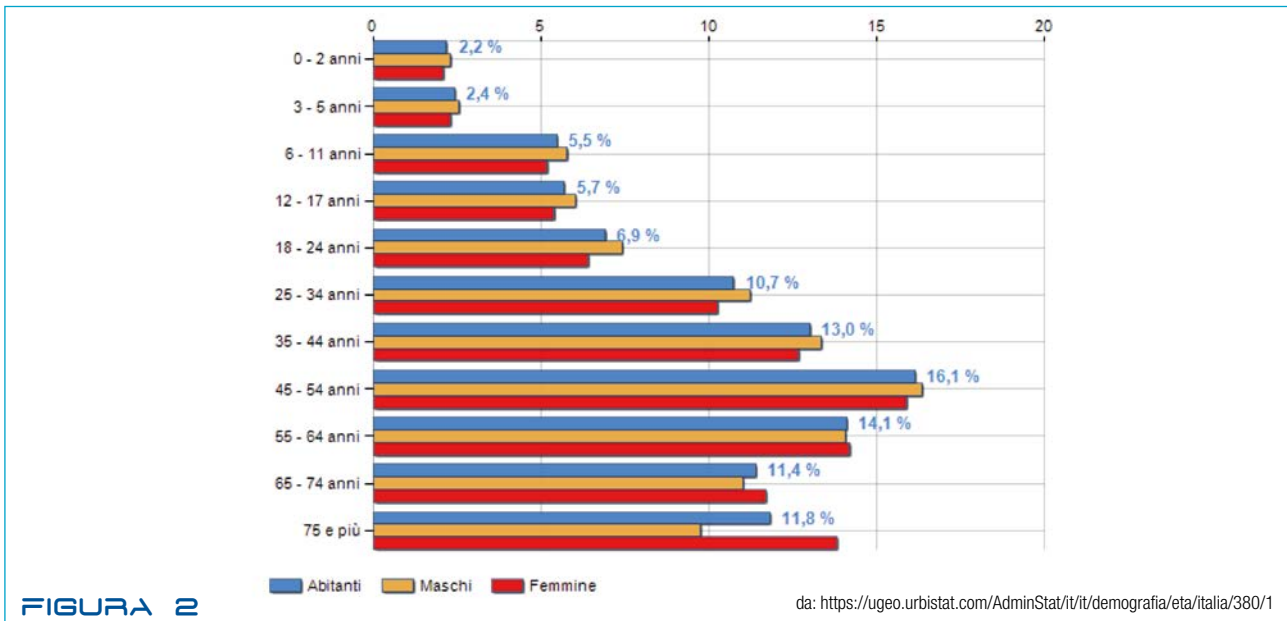


FIGURA 2

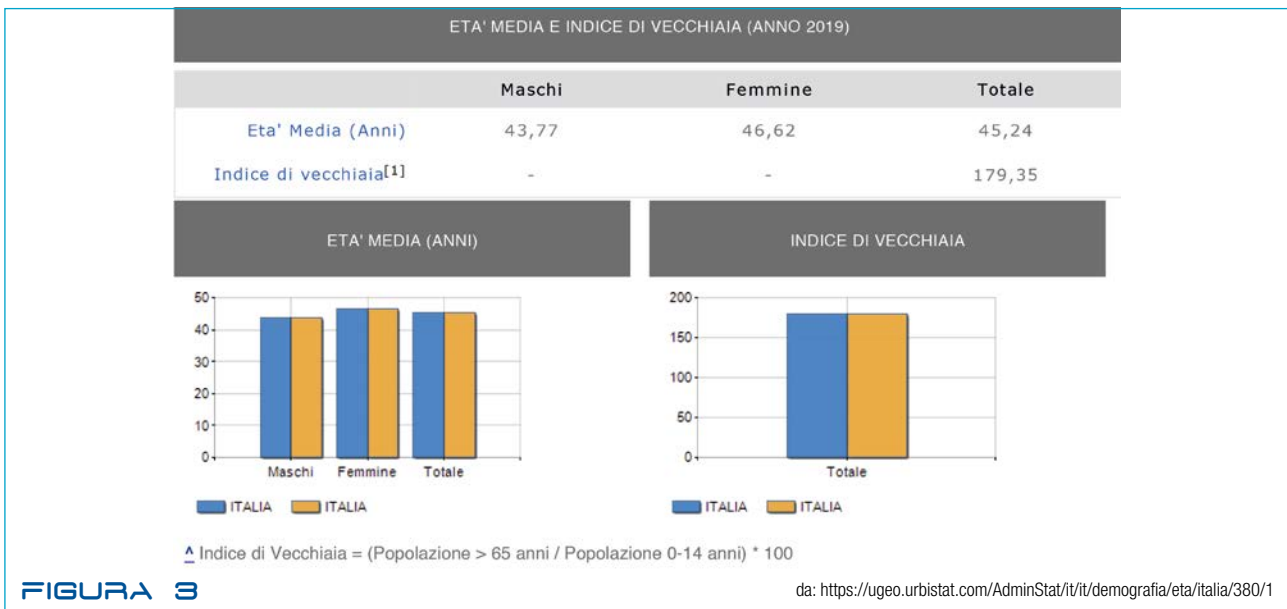


FIGURA 3

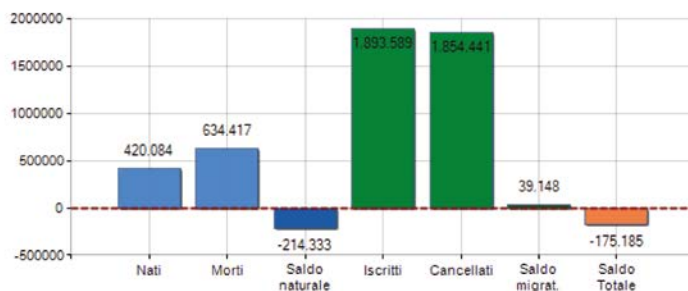
- aumenterà progressivamente l'indice di dipendenza degli anziani;
- essi dovranno essere curati e assistiti a casa o in strutture di surroga della casa;
- gli spostamenti si ridurranno progressivamente;
- i servizi centralizzati devono essere sostituiti da servizi all'individuo prestatati in prossimità del domicilio: visite domiciliari, assistenza alla persona, pasti, farmaci.

I valori sociali e la missione/visione politica del Paese sono il fondamento indispensabile per la "concettualizzazione" dei modelli strutturali dei sistemi sanitari del Paese stesso.

Come caso di studio possiamo applicare la "Teoria della preferenza rivelata" di Samuelson ai "quasi-mercati" dei servizi sanitari pubblici e del SSN.

BILANCIO DEMOGRAFICO (ANNO 2019)		TREND POPOLAZIONE		
Popolazione al 1 gen.	59.816.673	Anno	Popolazione (N.)	Variazione % su anno prec.
Nati	420.084	2014	60.792.286	-
Morti	634.417	2015	60.665.551	-0,21
Saldo naturale^[1]	-214.333	2016	60.582.153	-0,14
Iscritti	1.893.589	2017	60.483.973	-0,16
Cancellati	1.854.441	2018	59.816.673	-1,10
Saldo Migratorio^[2]	+39.148	2019	59.641.488	-0,29
Saldo Totale^[3]	-175.185	Variazione % Media Annuale (2014/2019): -0,38		
Popolazione al 31° dic.	59.641.488	Variazione % Media Annuale (2016/2019): -0,52		

BILANCIO DEMOGRAFICO



- △ Saldo Naturale = Nati - Morti
- △ Saldo Migratorio = Iscritti - Cancellati
- △ Saldo Totale = Saldo Naturale + Saldo Migratorio
- △ Tasso di Natalità = (Nati / Popolazione media) * 1.000
- △ Tasso di Mortalità = (Morti / Popolazione media) * 1.000
- △ Tasso Migratorio = (Saldo Migratorio / Popolazione media) * 1.000
- △ Tasso di Crescita = Tasso di Natalità - Tasso di Mortalità + Tasso Migratorio

FIGURA 4

da: <https://ugeo.urbistat.com/AdminStat/it/it/demografia/popolazione/italia/380/1>



FIGURA 5

da: <https://ugeo.urbistat.com/adminstat/it/it/classifiche/eta-media/regioni/italia/380/1>

“Paul Samuelson ha proposto di dedurre le preferenze dei consumatori osservandoli mentre fanno le loro scelte. Invece di porre delle domande sulle loro preferenze, proponendo una serie di panieri o complessi di beni allo scopo di ottenere le curve d'indifferenza, la teoria della preferenza rivelata si limita a osservare il comportamento del consumatore. Infatti, facendo gli acquisti, il consumatore rivela le sue preferenze, le quali sono dedotte dalle scelte che quest'ultimo pone”.

- I sistemi sanitari sono “concettualizzati” come funzioni dei sistemi sociali, sono radicati e i loro servizi determinati dai bisogni della società e delle sue componenti “comunitarie e microcomunitarie/individuali”.
- Non è solo importante costruire un sistema di sanità universale (efficacia), ma garantire l'accesso equo e la fruizione semplice a ogni singolo individuo (efficienza).

FIGURA 6

da: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Population_pyramids,_EU-27,_2019_and_2100.png

Population pyramids, EU-27, 2019 and 2100
(% of the total population)

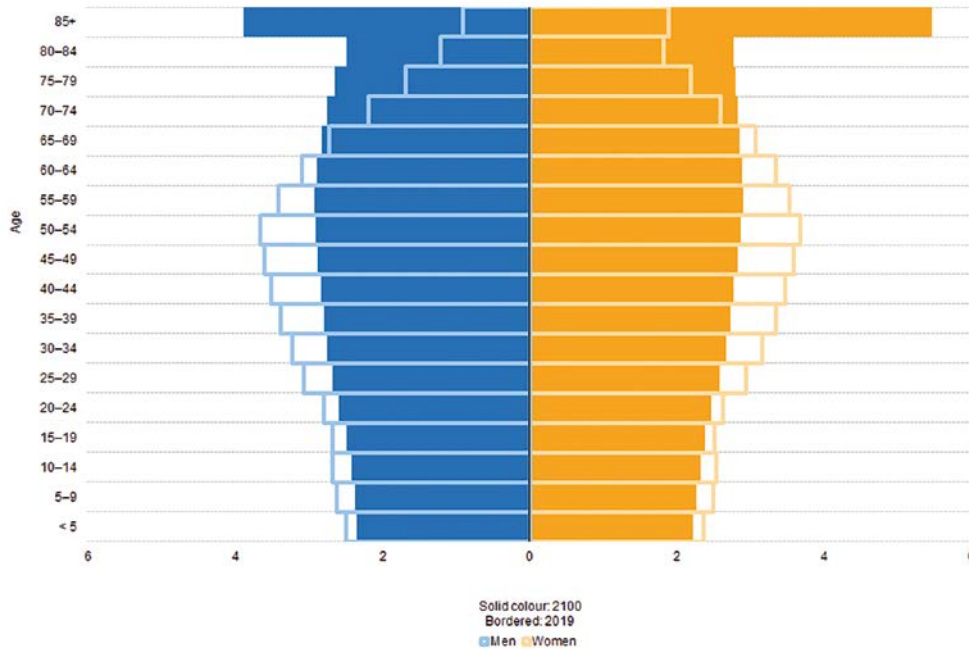
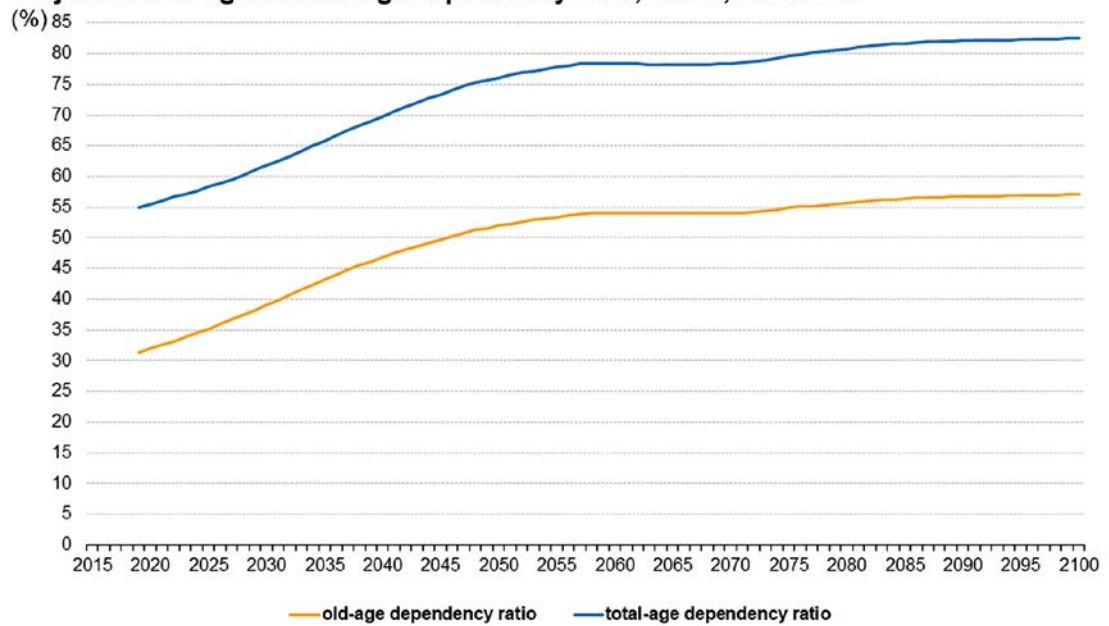


FIGURA 7

da: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Projected_total-age_and_old-age_dependency_ratio,_EU-27,_2019-2100_\(%25\).png](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Projected_total-age_and_old-age_dependency_ratio,_EU-27,_2019-2100_(%25).png)

Projected total-age and old-age dependency ratio, EU-27, 2019-2100



Patologie Croniche riferite nella popolazione residente in **ITALIA**

PASSI 2015-2018 (18-69enni) e PASSI d'Argento 2016-2018 (ultra65enni)

Prevalenze e relativi IC95%

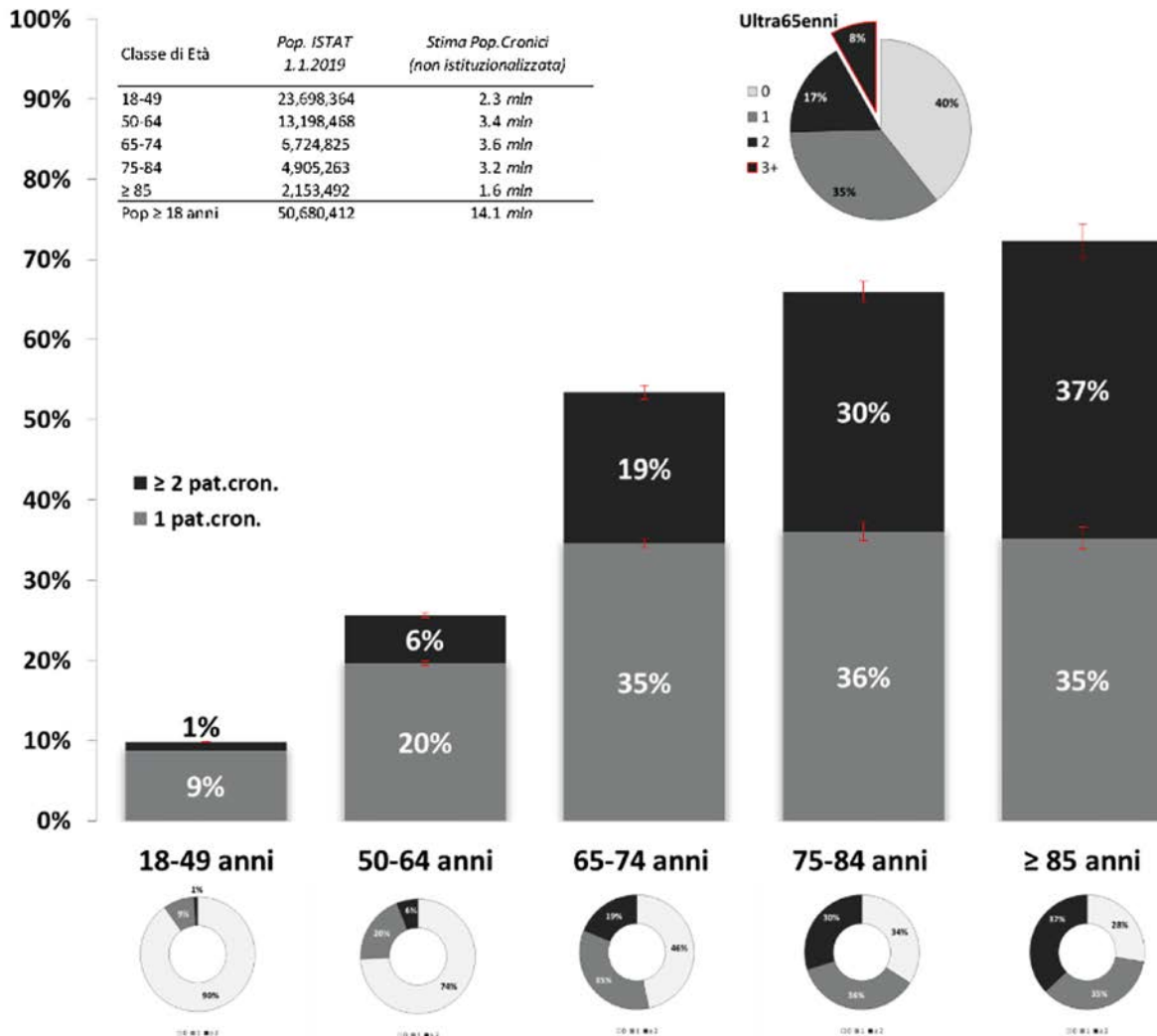


FIGURA 8

Rapporto ISS COVID-19 - n. 5/2021. PASSI e PASSI d'Argento e la pandemia COVID-19. Gruppo Tecnico Nazionale PASSI e PASSI d'Argento.
https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+5_2021.pdf/85ea5f8e-74f8-2d50-2cd5-48e9a6cf479a?t=1615539333549

Lascio ad altre analisi e ad altra sede la valutazione del PNRR nei suoi dettagli e nelle sue implicazioni per le cure territoriali del nostro Paese.

Ho cercato al contrario di condurre un'analisi politica del PNRR MISSIONE 6 e collegamenti.

Le considerazioni che proponiamo al dibattito in corso sono che LA MISSIONE 6 e collegamenti finanzia, struttura e non alloca risorse per i servizi, applica una tecnica di finanziamento e non quella appropriata di allocazione secondo i bisogni e il criterio di beneficio dell'utenza del PNRR.

Elimina senza esplicitarlo il vecchio seppur imperfetto sistema Hub-e-Spoke (H&S) in cui la Medicina Generale aveva tuttavia una relazione spoke con l'hub Distretto, Asl, Ospedale, proponendo una illogica concentrazione centralistica dei servizi sanitari.

- I sistemi H&S sono propri dell'ottimizzazione economica della Managed Care Assicurativa americana che concentra nell'Hub il massimo dei processi, funzioni e servizi "sottraendoli" allo spoke.
- I sistemi di sanità pubblica – SSN – sono al contrario sistemi distribuiti, ottimizzati non per il valore economico, ma per la fruizione dei servizi da parte degli individui e delle comunità.
- Il PNRR propone al contrario una radicale inversione del flusso di cura e concentra la presa in carico su stazioni centrali, eliminando le reti del territorio.
- La struttura tecnocratica del PNRR rivela un pensiero "arcaizzante" della società moderna.

Draghi: portare la sanità a casa degli italiani.

PNRR: portare gli italiani alle case di comunità.

Le vere comunità stanno intorno agli individui e alle famiglie che le costituiscono.

In termini di organizzazione si configurano servizi "per" le comunità che vanno tuttavia erogati agli individui e alle loro aggregazioni "primarie", famiglie, sistemi sociali, territoriali, ecc.

Il PNRR è il risultato di una visione vetusta dell'economia politica classica che vede nell'accentramento dei servizi la soluzione tecnocratica ai bisogni evolutivi della società moderna.

Modelli a confronto: andare ai servizi o ricevere i servizi, mall/outlet vs Amazon, cattedrali vs parrocchie, anagrafi municipali vs presidi decentrati, filiali vs agenzie vs home banking vs App, ricetta dematerializzata vs ritiro fisico cartaceo, approccio microeconomico vs approccio macroeconomico.

Conclusione

La sanità pubblica e la salute degli individui sono i motori dell'equità sociale, del welfare e dell'economia e costituiscono il fondamento del concetto di democrazia del Paese.

Nota finale

Giorni fa mi è stato chiesto un parere sulle presunte limitazioni della libertà personale legate alle pratiche vaccinali e all'impiego del Green Pass. Ho osservato che i peggiori nemici della libertà dell'uomo sono la tirannide e la povertà. Peggior di esse è solo la malattia, che colpisce tutti gli esseri umani e rappresenta la peggiore e dolorosa limitazione della libertà.

COVID-19 assomma tutti i malefici e le limitazioni della libertà: colpisce gli uomini, provoca morte, malattia, povertà e limitazioni della vita personale e collettiva.

Mitigazione sociale, vaccinazioni e Green Pass sono quindi gli strumenti indispensabili per combattere la tirannide delle malattie e restituirci la libertà.

Diabete e COVID-19: una relazione pericolosa

Mariangela Elefante, Tecla Mastronuzzi

SIMG Bari

Case report

I medici delle Unità Speciali di Continuità Assistenziale (USCA), attivati dal medico di medicina generale (MMG) per valutare un paziente affetto da COVID-19 con disorientamento e disturbi della memoria, si recano al domicilio del paziente e ricostruiscono la sua storia clinica.

Il signor XYZ ha 51 anni, è alto 171 cm e pesa 67 kg. È normopeso [indice di massa corporea (BMI): 22,9]; riferita familiarità per diabete mellito: nonna paterna e padre.

In anamnesi si riscontra una psoriasi non in trattamento.

Il paziente risulta positivo a SARS-CoV-2 con test antigenico dal 2/02/2021 con dei sintomi lievi, cioè iperpiressia e tosse. Il medico di famiglia imposta una terapia con FANS (ibuprofene) per 10 giorni e azitromicina 500 mg per 3 giorni. Al decimo giorno si registra la remissione dei sintomi. Il 16/02 (14ª giornata dal riscontro della positività) effettua un tampone molecolare, che riscontra ancora la positività a SARS-CoV-2; nello stesso giorno compaiono dei deficit mnesici, in particolare il disorientamento. La moglie del paziente riferisce che alla 15ª giornata compare un'intensa astenia, difficoltà nell'eloquio e un peggioramento dei deficit mnesici. Il 18/02 (16ª giornata dalla positività) il medico di famiglia allerta l'USCA, che si reca al suo domicilio, dove il paziente vive con la moglie e la figlia.

Il medico USCA obietta uno stato di con-

fusione, un disorientamento con disturbi mnesici (concernenti soprattutto le date), disturbi dell'attenzione e del calcolo e una difficoltà nella registrazione di nuove informazioni. A un breve esame neurologico si evidenzia l'assenza di deficit della sensibilità e motori, riflessi osteotendinei conservati e l'assenza di disturbi della deambulazione. Il paziente riferisce polidipsia e disgeusia da circa 3 giorni. Non sono disponibili esami di laboratorio recenti.

Vengono misurati i seguenti parametri: pressione arteriosa (PA) 150/100, bpm 135 (rilevata sia con il saturimetro che con il misuratore elettronico della pressione), saturazione 95, atti respiratori 19. MV presente, toni cardiaci all'auscultazione ritmici. Considerando lo stato confusionale, il medico USCA allerta il 118, che rileva il disorientamento del paziente, conferma la tachicardia con ECG e non riesce a rilevare la glicemia con il glucometro portatile perché fuori range.

Il paziente viene condotto in Pronto Soccorso, dove è riscontrata una iperglicemia (1065 mg/dl) e una ipersodiemia (160 mEq/L). Il paziente viene successivamente ricoverato nell'Unità Operativa di Medicina Interna, dedicata ai pazienti COVID-19 positivi.

Dalle analisi del sangue, eseguite all'ingresso in ospedale, si riscontra un aumento dell'emoglobina glicata (130 mmol/mol), ipertrigliceridemia (272 mg/dl) e ipercolesterolemia (colesterolo totale 288 mg/dl,

colesterolo LDL 193 mg/dl, colesterolo HDL 41 mg/dl).

Viene inoltre eseguita una TC torace negativa per polmonite ed embolia, viene effettuata una terapia reidratante, insulinica, tiamina 1 fl im/die per una sospetta encefalopatia, e ossigeno a bassi flussi (2 l/min). Il paziente viene dimesso il 24/02 con la seguente diagnosi: "Malattia da SARS-CoV-2, diabete mellito tipo 2 in fase di scompenso iperosmolare, squilibrio idroelettrolitico, encefalopatia su base dismetabolica, dislipidemia e ipertrigliceridemia, iperuricemia, litiasi della colecisti" e viene consigliata una terapia con insulina glargine la sera e con insulina lispro ai pasti.

Discussione

Esiste una relazione bidirezionale tra COVID-19 e il diabete¹. Da un lato, il diabete è associato a un aumentato rischio di sviluppare un'infezione grave da SARS-CoV-2, anzi è probabilmente l'indicatore più attendibile nel prevedere un andamento clinico complesso. D'altra parte, nei pazienti con COVID-19 sono stati osservati sia un diabete di nuova insorgenza, sia delle gravi complicanze metaboliche del diabete preesistente, tra cui chetoacidosi diabetica e iperosmolarità. Queste considerazioni suggeriscono una complessa relazione fisiopatologica tra il diabete e COVID-19^{1,2}.

È noto che anche altri virus sono in grado di interferire con la storia clinica del

Conflitto di interessi

Le Autrici dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Elefante M, Mastronuzzi T. Diabete e COVID-19: una relazione pericolosa. Rivista SIMG 2021;28(3):11-12.

© 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>

diabete, inclusi altri coronavirus che si legano ai recettori ACE2². Tra i possibili meccanismi patogenetici si ipotizza che anche SARS-CoV-2 si leghi ai recettori dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), espressi in organi e tessuti metabolici chiave, comprese le cellule beta del pancreas, le cellule adipose, l'intestino tenue e i reni. Pertanto, è plausibile che SARS-CoV-2 possa causare delle alterazioni pleiotropiche del metabolismo del glucosio, in grado di complicare la fisiopatologia del diabete preesistente o di portare a dei nuovi meccanismi di malattia³. La tempesta citochinica (IL-6, TNF α), determinata dallo stato infiammatorio indotto dall'infezione, potrebbe essere responsabile di un danno delle cellule beta del pancreas, con delle conseguenti alterazioni nel rilascio di insulina. Inoltre, le citochine sono responsabili anche di un'alterazione del segnale insulinico in periferia e della conseguente insulino-resistenza^{3,4}.

La presenza di un'iperglicemia di nuova insorgenza al momento del ricovero è associata a una prognosi peggiore, persino rispetto ai pazienti con una diagnosi nota di diabete mellito^{6,7}. In particolare, l'insorgenza acuta di iperglicemia durante l'infezione da SARS-CoV-2 non sembra associata a dei fattori di rischio pre-esistenti per il diabete, come la somministrazione di corticosteroidi, l'obesità, l'alterata glicemia a digiuno o l'intolleranza al glucosio^{2,5}. Alcuni studi inoltre hanno evidenziato come nei pazienti con un diabete di nuova insorgenza durante l'infezione da COVID si siano riscontrati dei livelli di glicemia a digiuno e post-prandiale superiori rispetto a quelli dei pazienti con un diabete di nuova insorgenza in assenza di un'infezione da SARS-CoV-2⁸.

Nel complesso, queste osservazioni forniscono un supporto all'ipotesi di un potenziale effetto diabetogeno di SARS-CoV-2,

al di là della ben nota risposta allo stress associata a una malattia grave. Tuttavia, non è chiaro se le alterazioni del metabolismo del glucosio che si verificano nel COVID-19 grave persistano o se si risolvano quando l'infezione termina¹.

È inoltre necessario considerare che di regola, nella gestione domiciliare di un paziente COVID, non è presente un riflettometro per l'autodeterminazione della glicemia, a meno che il paziente non abbia già una diagnosi di diabete mellito. È dunque ipotizzabile che molte alterazioni glicemiche possano sfuggire completamente al medico che ha in carico il paziente.

L'emoglobina glicata del nostro paziente è suggestiva di un quadro di diabete presente da prima della malattia COVID-19, ma sfuggito fino ad allora. D'altronde era già da qualche anno che il paziente non si sottoponeva a delle analisi ematochimiche e i valori di colesterolemia e trigliceridemia riscontrati sono indicativi di un disturbo metabolico complesso.

In relazione al diabete, possiamo ipotizzare che in questo caso sia stata l'infezione da SARS-CoV-2 a far precipitare il quadro metabolico, determinando uno stato di grave iperglicemia con le conseguenze che abbiamo descritto.

Il caso clinico e la letteratura che abbiamo esaminato aprono attualmente diversi interrogativi. Quanto è frequente il fenomeno del diabete di nuova insorgenza durante COVID-19? È il classico diabete tipo 1 o tipo 2 o è un nuovo tipo di diabete? Questi pazienti rimangono a maggior rischio di diabete o chetoacidosi diabetica? Nei pazienti con un diabete preesistente, COVID-19 cambia la fisiopatologia sottostante e la storia naturale della malattia? Le risposte a queste domande consentiranno di uniformare l'assistenza clinica immediata, il follow-up e il monitoraggio dei pazienti con un'infezione da SARS-CoV-2.

Bibliografia

- 1 Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, et al. New onset diabetes in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:789-790. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2018688>
- 2 Papachristou S, Stamatou I, Stoian AP, et al. New-onset diabetes in COVID-19: time to frame its fearful symmetry. *Diabetes Ther* 2021;12:461-464. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00988-7>.
- 3 Lim S, Bae JH, Kwon HS, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17:11-30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
- 4 Sathish T, Tapp RJ, Cooper ME, et al. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes Metab* 2021;47:101204. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.10.002>
- 5 Zhang Y, Li H, Zhang J, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: a single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1443-1454. <https://doi.org/10.1111/dom.14086>
- 6 Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;167:108382. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108382>
- 7 Smith SM, Boppana A, Traupman JA, et al. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe COVID-19. *J Med Virol* 2021;93:409-415. <https://doi.org/10.1002/jmv.26227>
- 8 Ghosh A, Anjana RM, Shanthi Rani CS, et al. Glycemic parameters in patients with new-onset diabetes during COVID-19 pandemic are more severe than in patients with new-onset diabetes before the pandemic: NOD COVID India study. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15:215-220. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.033>

Diabete e COVID-19

Il punto di vista dello specialista

Umberto Valentini

Specialista in Diabetologia e Malattie del ricambio, Medicina Interna; già Direttore dell'UOC Diabetologia, ASST Spedali Civili di Brescia; Past President Nazionale Associazione Medici Diabetologi

I dati della letteratura sembrano escludere che COVID-19 provochi il diabete tipo 2; d'altra parte, occorre considerare che il diabete tipo 2 per anni può essere asintomatico: non è un'evenienza rara che si presenti in Pronto Soccorso una persona per un calo improvviso della vista e che ciò sia dovuto a una retinopatia proliferante. La retinopatia impiega anni a svilupparsi: perciò per anni questa persona ha avuto uno scompenso metabolico asintomatico. Si calcola che la prevalenza del diabete (tipo 2) non diagnosticato sia uguale a quella del diabete diagnosticato (circa 6-7%); è quindi frequente che COVID-19 colpisca una persona con un diabete non diagnosticato. Inoltre, come tutte le situazioni infiammatorie, provoca una grave insulino-resistenza e peggiora rapidamente le glicemie.

Il caso ben descritto dai colleghi, dati i valori di glicata elevati, fa ritenere che

COVID-19 abbia colpito una persona affetta da diabete tipo 2 non diagnosticato; l'infezione ha drammaticamente peggiorato il quadro clinico, portando il paziente vicino al coma iperosmolare. Il COVID è un nemico importante per le persone con il diabete. Lo studio CORONADO (Diabetologia) ha evidenziato che il 10% delle persone con il diabete e il COVID muore entro la prima settimana di ricovero; un paziente su 5, tra i diabetici ricoverati per COVID, muore entro 28 giorni dal ricovero. Una glicemia elevata al momento del ricovero si associa a un aumentato rischio di morte.

Le vittime sono certamente molto più numerose tra le persone già affette da altre patologie e tra queste vanno incluse le persone con il diabete. I dati dell'Istituto Superiore di Sanità evidenziano che il diabete mellito è presente nel 30% dei pazienti deceduti per COVID-19, una

percentuale significativamente superiore rispetto alla prevalenza della malattia diabetica nella popolazione generale (in Italia il 6,7%). I dati recenti della letteratura dimostrano che, tra i soggetti affetti da COVID-19, il rischio di morte in un individuo di 50 anni con il diabete è pari al rischio di morte di un soggetto di 66 anni senza diabete. Lo studio osservazionale francese CORONADO, pubblicato su Diabetologia, riporta che su una coorte di pazienti diabetici ospedalizzati per COVID-19 ben 1 su 5 va incontro al decesso durante le prime 4 settimane di ricovero.

La descrizione del caso suggerisce che, in presenza di un'infezione da COVID-19, si debba escludere sempre la presenza di iperglicemia, che, se non trattata adeguatamente, può contribuire, come descritto dalla letteratura, ad aumentare il rischio di mortalità.

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi

How to cite this article: Valentini U. Diabete e COVID-19. Il punto di vista dello specialista. Rivista SIMG 2021;28(3):13.

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



OPEN ACCESS

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

Il ritardo diagnostico nel paziente affetto da sclerosi multipla e il ruolo del medico di medicina generale nel percorso di presa in carico globale

Daiana Taddeo

SIMG Milano

La diagnosi di un paziente potenzialmente affetto da sclerosi multipla (SM) è un processo clinico complesso e sfaccettato. Negli ultimi decenni si è assistito a una significativa riduzione del tempo intercorso dall'insorgenza dei sintomi alla diagnosi. Questo è stato rilevato grazie a una implementazione dei modelli organizzativi di riferimento, nei quali vengono individuati gli operatori sanitari che devono intervenire, nonché le modalità operative per l'intercettazione del paziente con una verosimile diagnosi di SM, che necessariamente devono essere chiare e integrate. Questo è quanto si evince da uno studio del 2020 condotto da Barin et al., in cui si è voluto indagare riguardo al numero considerevole di pazienti che subisce ancora ritardi significativi prima di ricevere una diagnosi definitiva di SM. È emerso che i motivi non sono completamente compresi e pochi studi hanno tentato indagini più dettagliate sul tema del tempo che si inserisce tra l'esordio della malattia e l'effettiva diagnosi¹.

La maggior parte di questi studi non hanno avuto la significatività statistica per definire i fattori di ritardo secondo un approccio sistematico. L'unica eccezione è rappre-

sentata da un lavoro canadese, il quale ha rilevato che il ritardo diagnostico in questa popolazione di pazienti può essere legato ai casi in cui l'esordio di SM si presenta in età più giovane e con delle caratteristiche di diagnosi di più difficile definizione (vedi la PPMS), a carenze legate sostanzialmente ad aspetti specifici del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), a barriere all'accesso alle cure e alla cascata di esami diagnostici a cui sono sottoposti i potenziali pazienti affetti da SM rivolgendosi al SSN – ovvero al primo filtro di questo, il medico di medicina generale (MMG).

Da questo assunto, proprio il ruolo del MMG, all'interno di una Rete Integrata che lo inserisca in un modello operativo che contempli i Centri SM, l'Ospedale e le strutture del territorio, può divenire uno degli elementi chiave per ridurre i tempi che intercorrono dall'esordio della SM alla diagnosi definitiva, con un impatto favorevole sulla rapidità dell'inizio dei trattamenti farmacologici e non farmacologici dei pazienti (neuroriabilitazione, adattamento dello stile di vita, valutazione di desideri e valori della persona e dei familiari)^{2,3}.

Altresì, la figura del MMG è percepita come

una sentinella facilmente raggiungibile dal paziente, in particolare in quelle situazioni che vengono considerate delle indifferibilità mediche, le quali caratterizzano la gestione del lungo termine di questo gruppo di pazienti, e che, riconosciute dallo stesso MMG, vengono poi prese in carico dal Neurologo di riferimento.

Oggi, il ruolo delle Cure Primarie nella Rete di presa in carico deve sforzarsi di declinare un percorso ideale derivato dalle Linee Guida più aggiornate: un percorso che tenga conto sia dei bisogni espressi dai singoli pazienti, sia delle risorse disponibili in termini di strutture e del team assistenziale a queste afferente. Di qui l'esigenza del MMG, con una mission volta al supporto del trattamento a lungo termine e alla condivisione delle modalità di gestione del paziente in trattamento con i vari sistemi integrati nella Rete; una sensibilità di cui dovrà avvalersi nei prossimi decenni, ricorrendo alle conoscenze relative a un tipo di assistenza caratterizzata da bisogni crescenti nel tempo, con una pianificazione anticipata delle cure (PAC, art 5 Legge 219/2017) che contempli i *goals of care* stabiliti dal paziente e il comfort – oltre che

Conflitto di interessi

L'Autrice dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Taddeo D. Il ritardo diagnostico nel paziente affetto da sclerosi multipla e il ruolo del medico di medicina generale nel percorso di presa in carico globale. Rivista SIMG 2021;28(3):14-15.

© 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>

il supporto dei familiari, spesso caregiver –, come riferimento unico per le decisioni sui trattamenti negli ultimi giorni di vita del paziente stesso ^{4,5}.

Il primo obiettivo che dovrà essere raggiunto dal MMG sarà quello di affinare la capacità di identificare/intercettare e accogliere il paziente che presenta sintomi di esordio della malattia e assicurare una continuità di cura.

Successivamente, sarà necessario l'invio al Neurologo per la conferma diagnostica e ci si aspetta che il centro di riferimento SM, che gestisce la fase diagnostica e la prescrizione delle terapie, si adoperi alla restituzione dell'informazione al MMG curante. Insieme a ciò è prevedibile la collaborazione con i servizi territoriali, in particolare nella fase avanzata di disabilità.

Il MMG può divenire un punto di forza, attraverso un arricchimento personale in termini di formazione continua in materia di aggiornamento sulle Linee Guida per il riconoscimento e la diagnosi dei pazienti affetti da SM; più in particolare, acquisendo appropriate informazioni riguardo all'esistenza di una Rete Integrata Ospedale-Centri SM-Territorio e agli elementi di integrazione professionale del MMG nella Rete, compresi i riferimenti (punti di accesso) che stabiliscono l'inserimento in essa dei propri assistiti. Dovrà sviluppare una attiva comunicazione con le figure che completano la presa in carico del paziente affetto da SM, sia nelle indifferibilità mediche che nel follow-up ordinario. Sarà inoltre fondamentale il suo contributo nel promuovere

iniziative di supporto assistenziale volte al paziente e ai familiari, mettendoli a conoscenza delle caratteristiche della Rete di Assistenza Territoriale, dei Centri SM e delle Associazioni di Pazienti. Non ultimo, è frequente che sia il MMG a riconoscere i bisogni assistenziali nelle condizioni di comorbidità associate e complicità del deficit neurologico, come la gestione dell'incontinenza, la prevenzione e gestione delle piaghe da decubito, l'attivazione dell'ADI, l'intercettazione del bisogno di supporto di Unità di Cure Palliative specialistiche o, nelle fasi avanzate di malattia, la necessità di trasferimento in Hospice. Naturalmente i momenti di *audit* con l'équipe assistenziale saranno rilevanti per una decisione condivisa anche con il caregiver, immaginandone la necessità in particolare quando il paziente avrà perso completamente la sua capacità decisionale.

Saper essere filtro ed elemento attivo di promozione delle risposte rispetto ai servizi territoriali (compresa la necessità di assistenza sociale e la richiesta di custodi sociali), di identificazione dei percorsi attivabili (ad es. la certificazione introduttiva per il riconoscimento dell'invalidità civile, sino al sostegno della disabilità completa) e dei percorsi riabilitativi (assistenza protesica, counseling, ecc.), oltre che predisporre proattivamente efficienti canali di comunicazione con il Centro SM, con il team riabilitativo territoriale accreditato e con le UVM, restano oggi punti cruciali nella gestione globale del paziente affetto da SM da parte del MMG in tutto il percorso di malattia.

Il MMG, perciò, che stabilisce in base alle necessità contingenti del paziente dei piani di intervento, con la conseguente attivazione delle diverse figure professionali secondo procedure stabilite e percorsi strutturati, può essere uno snodo imprescindibile nella Rete di presa in carico dei pazienti affetti da SM ^{4,6,7}.

Bibliografia

- 1 Barin L, Kamm CP, Salmen A, et al. How do patients enter the healthcare system after the first onset of multiple sclerosis symptoms? The influence of setting and physician specialty on speed of diagnosis. *Mult Scler* 2020;26:489-500.
- 2 Kaufmann M, Kuhle J, Puhon MA, et al. Factors associated with time from first symptoms to diagnosis and treatment initiation of multiple sclerosis in Switzerland. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2018;4:2055217318814562.
- 3 Kingwell E, Leung AL, Roger E, et al. Factors associated with delay to medical recognition in two Canadian multiple sclerosis cohorts. *J Neurol Sci* 2010;292:57-62.
- 4 Legge N. 219, 22 dicembre 2017. Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento. (18G00006) (Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 12 del 16.01.2018)
- 5 Turriziani A, Zaninetta G. Il mondo delle cure palliative. Manuale per giovani medici. Società Editrice Esculapio 2020.
- 6 Livelli essenziali di assistenza (LEA) - 2017.
- 7 Accordo Stato-Regioni 16.12.2010. Linee guida per la promozione, lo sviluppo e il coordinamento degli interventi regionali nell'ambito della rete di cure palliative e della rete di terapia del dolore.

Questionario abruzzese su terapia del dolore e cure palliative

Alfredo Ladisa, Luigi Fusco, Gianluca Costante, Pio Pavone

SIMG Abruzzo

Riassunto

Con la Legge 15 marzo 2010, n. 38 L'Italia ha adottato un quadro organico di principi e disposizioni normative per garantire un'assistenza qualificata appropriata in ambito palliativo e della terapia del dolore, per il malato e la sua famiglia. Impegna il sistema a occuparsi di cure palliative (CP) e terapia del dolore (TD) in tutti gli ambiti assistenziali, in ogni fase della vita e per qualunque patologia ad andamento cronico ed evolutivo, per le quali non esistono terapie o, se vi sono, risultano inadeguate ai fini della stabilizzazione della malattia. Purtroppo l'applicazione della Legge non è ancora omogenea sul territorio nazionale. Anche nella regione Abruzzo, nonostante la legge sia stata prontamente recepita, la rete assistenziale e organizzativa è ancora insufficiente. A più di dieci anni dalla entrata in vigore di questa norma, è essenziale anche conoscere quale sia il livello di preparazione degli operatori sanitari per far fronte alle esigenze dei pazienti, anche in considerazione dell'aumentata richiesta di trattamenti in questi ambiti. È necessario dunque comprendere se i provvedimenti presi da istituzioni, enti e università abbiano portato un contributo nella conoscenza della legge e ad una sufficiente preparazione del personale operante nel sistema sanitario sulle cure palliative e terapia del dolore.

Introduzione

Nella quasi totalità dei paesi industrializzati e dei paesi emergenti è in corso una transizione epidemiologica e demografica derivante da un aumento dell'aspettativa di vita e da una riduzione della natalità. L'invecchiamento della popolazione ha portato inevitabilmente ad un aumento della prevalenza delle patologie croniche e neurodegenerative¹. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stimato che ogni anno in Europa muoiono circa 560 persone adulte con bisogni di cure palliative ogni 100.000 residenti (40% con malattia oncologica e 60% con patologie diverse dal cancro². Sempre l'OMS ha stimato che il 30-45% di questi mala-

ti richiedono interventi di cure palliative specialistiche mentre il resto dei malati dovrebbe trovare risposte adeguate ai propri bisogni con un approccio palliativo garantito da tutti i medici, prevalentemente nell'ambito delle cure primarie². Anche il numero dei pazienti neoplastici tenderà ad aumentare e facendo riferimento ai dati e alle proiezioni ISTAT si stima che per la regione Abruzzo si arriverà a 74244 nel 2050 e che i pazienti neoplastici terminali cresceranno mediamente del 1,5% annuo fino ad arrivare a 7400 malati nel 2050³. Con la legge 38/2010 l'erogazione della terapia palliativa è entrata nei LEA (livelli essenziali di assistenza), ma a oggi la situazione è ancora a macchia di leopardo in tutta Italia e ci sono ancora molteplici

difficoltà tra le varie regioni Italiane. Per questo, tramite un questionario anonimo, abbiamo cercato di interrogare quanti più medici e futuri medici Abruzzesi chiedendo di condividere il nostro questionario e verificare quindi il grado di conoscenza della terapia antalgica, delle cure palliative, della frequenza di richieste di consulenze in terapia antalgica e /o in terapia palliative e della modalità di lavoro (se da soli o in microteam o in strutture complesse).

Materiali e metodi

Sono stati coinvolti nel nostro progetto di ricerca medici di medicina generale (MMG), medico di continuità assistenziale (MCA), medici del Corso di formazione specifici

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Ladisa A, Fusco L, Costante G, et al. Questionario abruzzese su terapia del dolore e cure palliative. Rivista SIMG 2021;28(3):16-22.

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



OPEN ACCESS

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

TABELLA I.

Questionario di 21 item somministrato ai colleghi abruzzesi.

1) Età 1) Tra 25 e 30 - 2) Tra 30 e 35 - 3) Tra 35 e 40 - 4) Oltre 40
2) Sesso 1) Maschio - 2) Femmina - 3) Preferisco non specificarlo
3) Attività professionale 1) Studente medicina - 2) Neolaureato - 3) Corsista MMG - 4) Specializzando - 5) MMG - 6) MCA - 7) Specialista
4) Hai seguito un corso su terapie del dolore e cure palliative? (puoi barrare più di una opzione) 1) Università - 2) Corso MMG - 3) Specializzazione - 4) Corso SIMG - 5) Master
5) Quanto ti senti sicuro nell'utilizzo di farmaci oppiacei nella tua pratica clinica? 1) Molto sicuro - 2) Sicuro - 3) Abbastanza sicuro - 4) Poco sicuro - 5) Insicuro
6) Quanto ti senti sicuro nell'affrontare una terapia palliativa di fine vita? 1) Molto sicuro - 2) Sicuro - 3) Abbastanza sicuro - 4) Poco sicuro - 5) Insicuro
7) Quanto spesso contatti il collega consulente per terapia antalgica? 1) Sempre - 2) Spesso - 3) Qualche volta - 4) Quasi mai - 5) Mai
8) Quanto spesso contatti il collega consulente per terapia di fine vita? 1) Sempre - 2) Spesso - 3) Qualche volta - 4) Quasi mai - 5) Mai
9) Quanto spesso contatti un collega MMG con speciale interesse per la terapia del dolore? 1) Sempre - 2) Spesso - 3) Qualche volta - 4) Quasi mai - 5) Mai
10) Quanto spesso contatti un collega MMG con speciale interesse per le terapie palliative e fine vita? 1) Sempre - 2) Spesso - 3) Qualche volta - 4) Quasi mai - 5) Mai
11) Riterresti utile migliorare la tua preparazione in terapia antalgica e cure palliative? 1) Molto utile - 2) Utile - 3) Poco utile - 4) Inutile
12) Quanto spesso ti capita nella pratica clinica di affrontare situazioni di fine vita? 1) Sempre - 2) Spesso - 3) Qualche volta - 4) Quasi mai - 5) Mai
13) Quanto spesso ti capita nella pratica clinica di affrontare situazioni che necessitano di 1) Sempre - 2) Spesso - 3) Qualche volta - 4) Quasi mai - 5) mai
14) Per la maggior parte della tua attività lavorativa lavori 1) Da solo - 2) Con operatore di studio - 3) In un microteam con infermiere/a e segretaria/o - 4) In una struttura complessa (UTAP O UCCP) - 5) In un centro avanzato di terapia del dolore - 6) altro
15) Quanto ti senti sicuro nel dare un supporto psicologico ai tuoi pazienti e ai caregiver nell'ambito del fine vita? 1) Sicuro - 2) Abbastanza sicuro - 3) Poco sicuro - 4) Insicuro
16) Ritieni che i metodi da te usati finora per il controllo del dolore e cure palliative diano risultati soddisfacenti? 1) Sempre - 2) Spesso - 3) Qualche volta - 4) Quasi mai - 5) Mai
17) Quanto spesso ti capita di utilizzare scale come NRS, VAS o altro per valutare l'intensità del dolore nella tua pratica clinica? 1) Sempre - 2) Spesso - 3) Qualche volta - 4) Quasi mai - 5) Mai
18) Quanto spesso ti capita di impostare la terapia antalgica in base al riconoscimento del meccanismo fisiopatologico sottostante e in base quindi al tipo di dolore: nocicettivo, neuropatico, meccanico-strutturale, misto? 1) Sempre - 2) Spesso - 3) Qualche volta - 4) Quasi mai - 5) Mai
19) Quanto spesso ti capita nella tua pratica clinica di utilizzare strumenti validati come indice di Karnofsky e/o SPIKE e/o SPICT? 1) Sempre - 2) Spesso - 3) Qualche volta - 4) Quasi mai - 5) Mai
20) Quanto spesso ti capita nella tua pratica clinica di utilizzare le DAT (disposizioni anticipate di trattamento) al fine di condividere con il paziente il percorso di continuità assistenziale 1) Sempre - 2) Spesso - 3) Qualche volta - 4) Quasi mai - 5) Mai
21) Quanto spesso nella tua pratica clinica ti avvali di strutture complesse come l'Hospice? 1) Sempre - 2) Spesso - 3) Qualche volta - 4) Quasi mai - 5) Mai

FIGURA 1.

Età: 132 risposte.

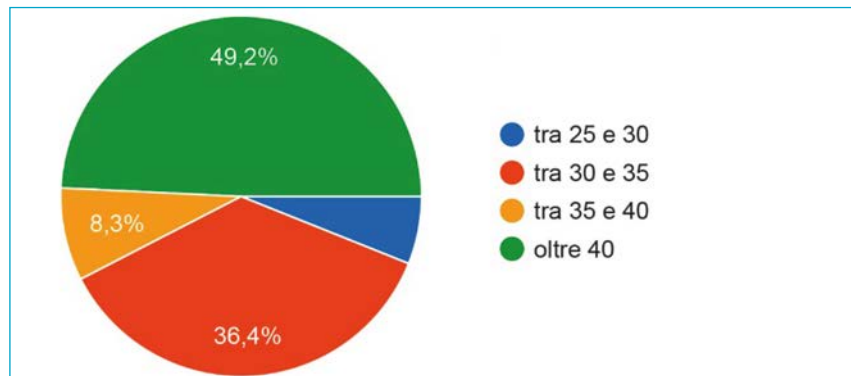
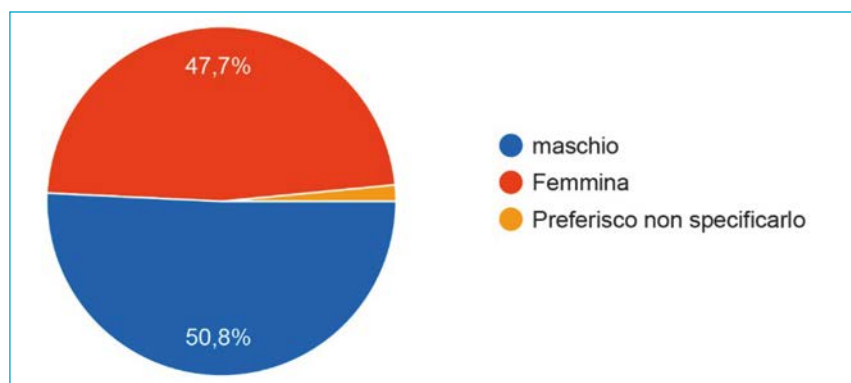


FIGURA 2.

Sesso: 132 risposte.



ca in Medicina Generale (CFSMG), medici specialisti di aree diverse, neolaureati e studenti di medicina in totale vi è stata una partecipazione di 132 medici Abruzzesi.

Abbiamo somministrato in modo anonimo il questionario composto dai 21 item (Tab. I) condividendolo online tramite applicazione Google Moduli e inviando il link per la par-

tecipazione al sondaggio tramite piattaforme di messaggistica e social network (i.e. WhatsApp, Facebook).

Risultati

Hanno risposto al nostro questionario 132 colleghi Abruzzesi.

Oltre la metà dei partecipanti, il 51,5%, svolge attività come MMG, secondi sono gli specialisti (delle varie branche) al 26,5%. Il 16,7% è rappresentato da MCA. Con un 6,8% sono presenti sia dei corsisti di Medicina Generale (MG), sia degli specializzandi. Esigua la partecipazione dei neolaureati, 3%, e degli studenti di medicina, 2%.

- **Figura 1: Età**

Hanno risposto 132 medici. Ben 65 (49,2%) sono i medici con una età superiore ai 40 anni, 48 (36,4%) i medici tra 30 e 35 anni di età. Hanno tra i 35 e 40 anni 11 (8,3%) dei partecipanti e i restanti 8 (6,1%) hanno una età compresa tra 25 e 30 anni.

- **Figura 2: Sesso**

La maggior parte dei colleghi è rappresentata da uomini che sono 67 (50,8%), mentre le donne sono 63 (47,7%); solo due dei partecipanti (1,5%) invece hanno preferito non specificare il sesso.

- **Figura 3: Attività professionale**

- **Figura 4: Hai mai seguito un corso su terapia del dolore e cure palliative?**

Alla domanda se i colleghi avessero mai seguito lezioni su terapia del dolore e

FIGURA 3.

Attività professionale: 132 risposte.

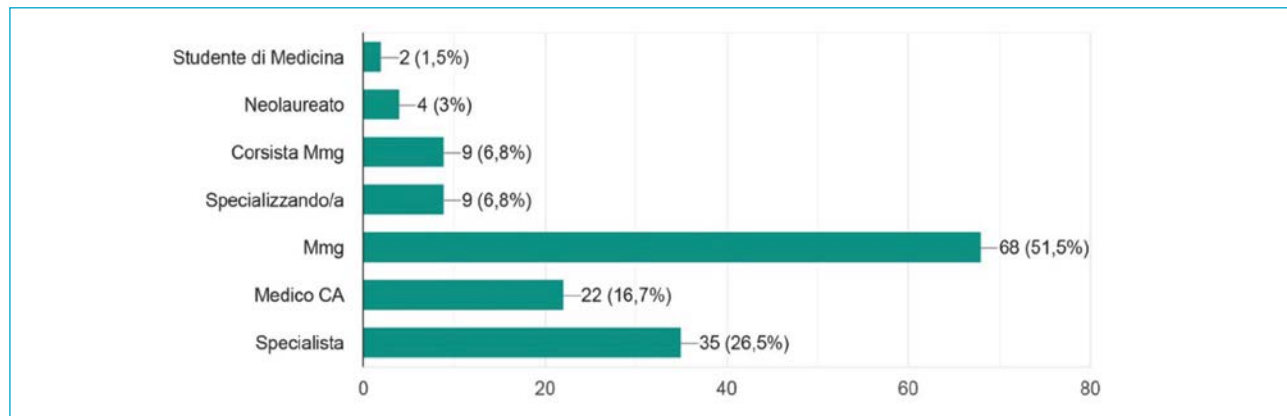


FIGURA 4.

Hai mai seguito un corso su terapia del dolore e cure palliative? 116 risposte.

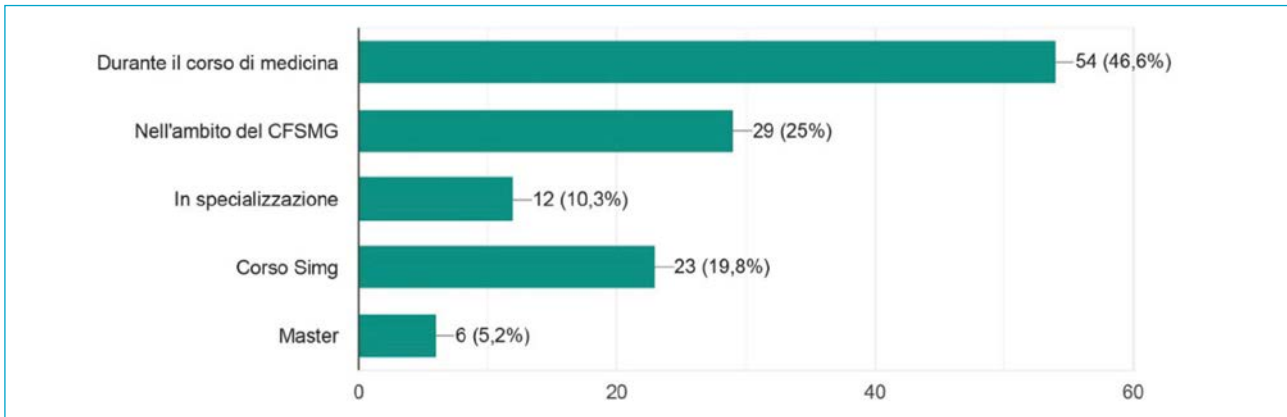


FIGURA 5.

Quanto ti senti sicuro nell'utilizzo di farmaci oppiacei nella tua pratica clinica? 132 risposte.

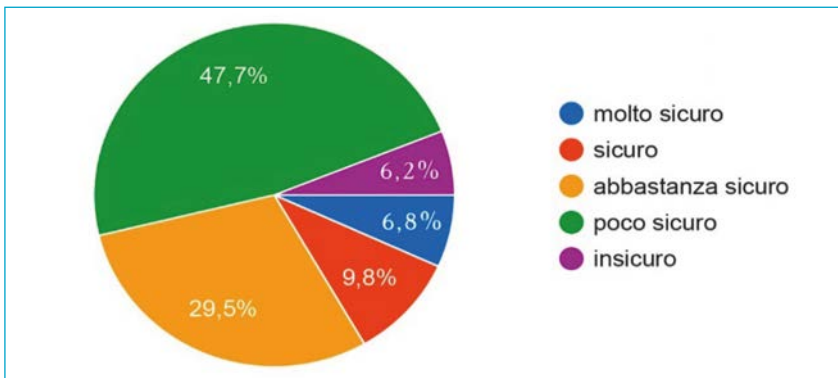
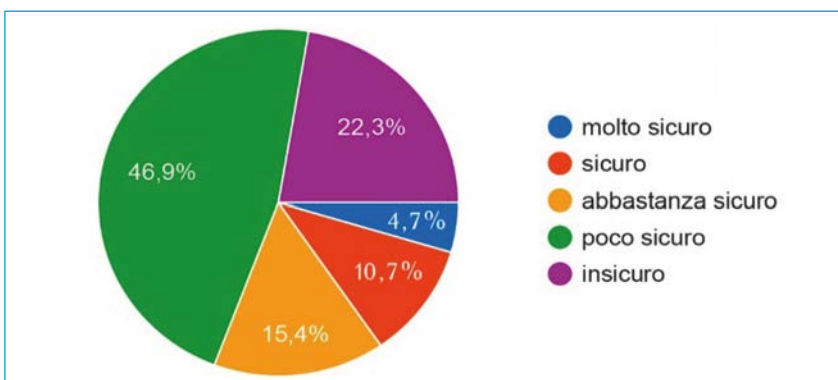


FIGURA 6.

Quanto ti senti sicuro nell'affrontare una terapia palliativa di fine vita? 130 risposte.



cure palliative, quasi il 50% lo ha fatto durante il corso di medicina, un quarto durante il corso di formazione in MG. Un 20% ha seguito il corso di alta formazione della SIMG, mentre un 10% ha

fatto il corso durante la scuola di specializzazione e un 5,2% ha eseguito un master specifico. 16 colleghi sono senza risposta, non hanno seguito nessun corso inerente alla

terapia del dolore e alle cure palliative.

- **Figura 5: Quanto ti senti sicuro nell'utilizzo di farmaci oppiacei nella tua pratica clinica?**

Il 47,7% (63) dei colleghi si sente poco sicuro nell'utilizzo di farmaci oppiacei. Di questo gruppo è interessante notare che la maggior parte è rappresentata da MMG (27), seguiti da specialisti (15), specializzandi (8), MCA (5), medici iscritti al CFMSG (3), neolaureati (3) e studenti (2).

Il 6,2% (8) è insicuro: questo gruppo è rappresentato da MCA (3), specialisti (2), neolaureati (2) e un MMG.

Si sente abbastanza sicuro il 29,5% (39) e in maggior parte sono MMG (22), poi specialisti (7), MCA (6), specializzandi (3) e un medico iscritto al CFMSG. Il 9,8% (13) si sente sicuro, tra i quali vi sono MMG (8), specialisti (4) e un MCA. Il 6,8% (9) afferma di essere molto sicuro: specialisti (4), MMG (3) e medici iscritti al CFMSG (2).

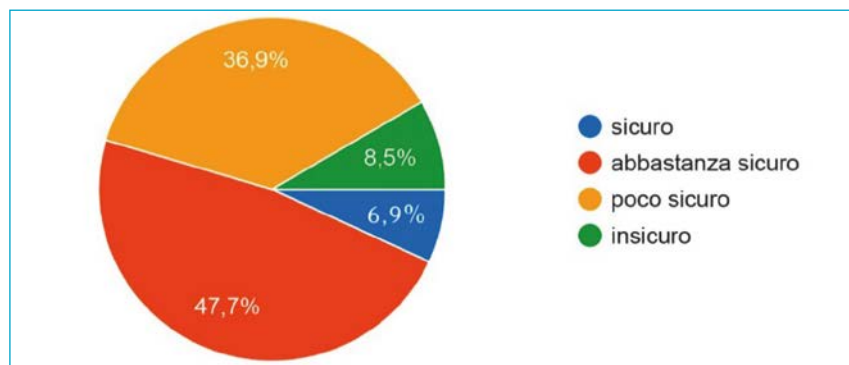
- **Figura 6: Quanto ti senti sicuro nell'affrontare una terapia palliativa di fine vita?**

Due colleghi non hanno risposto alla domanda.

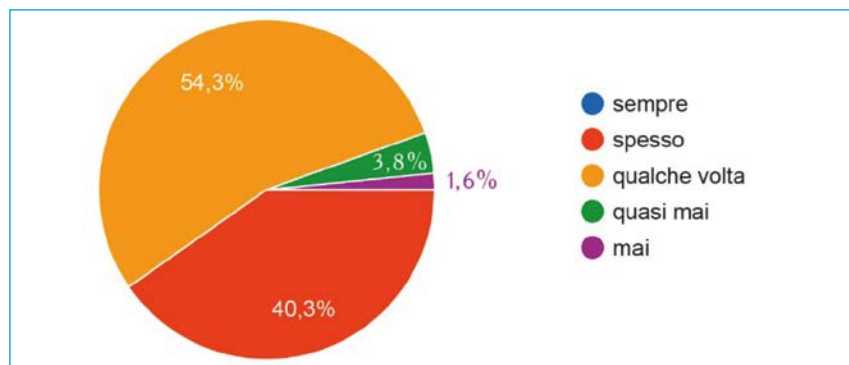
Il 46,9% (61) dei colleghi si sente poco sicuro nell'utilizzo di farmaci oppiacei. La maggior parte è rappresentata da MMG (27), seguiti da specialisti (11), MCA (9), medici iscritti al CFMSG (6), specializzandi (5), neolaureati (3).

FIGURA 7.

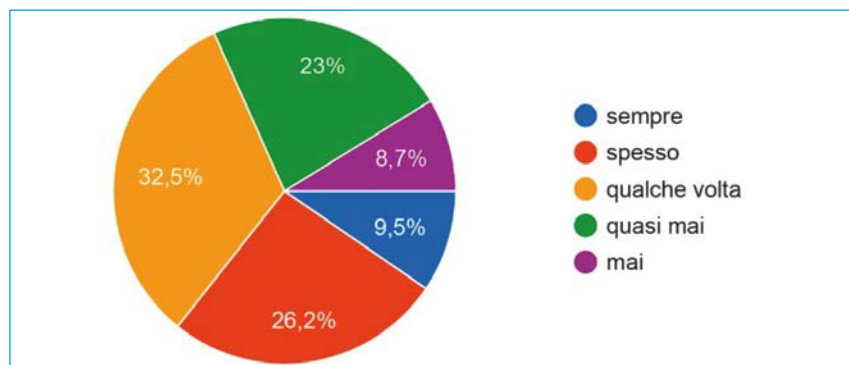
Quanto ti senti sicuro nel dare supporto psicologico ai tuoi pazienti e ai caregiver nell'ambito del fine vita? 130 risposte.

**FIGURA 8.**

Ritieni che i metodi da te usati fin'ora per il controllo del dolore e cure palliative diano risultati soddisfacenti? 129 risposte.

**FIGURA 9.**

Quanto spesso ti capita di utilizzare scale come NRS, VAS o altro per valutare intensità del dolore nella tua pratica clinica? 126 risposte.



Il 22,3% (29) è insicuro: questo gruppo è rappresentato da MMG (7), MCA (9), specialisti (7), specializzandi (3), neolaureati (2) e un medico iscritto al CFSMG. Il 15,4% (20) si sente abbastanza sicu-

ro, tra i quali vi sono MMG (14), specialisti (4), un MCA e uno specializzando. Il 10,4% (14) è sicuro e tra loro vi sono specialisti (5), MMG (5), medici iscritti al CFSMG (2) e neolaureati (2).

Infine, il 4,7% (6) si ritiene molto sicuro e questo gruppo è rappresentato da MMG (3) e specialisti (3).

Nelle domande 7, 8, 9 e 10 abbiamo chiesto quanto spesso contattino un collega specialista per terapia antalgica o per terapia palliativa e quanto spesso contattino un MMG con speciale interesse in terapia del dolore e in cure palliative.

Il 33,3% degli intervistati ha dichiarato di contattare spesso o sempre il collega specialista in terapia del dolore, il 38% qualche volta mentre un 28,7% non lo contatta mai o quasi mai.

Il 40,3% ha dichiarato di contattare spesso o sempre il collega specialista palliativista. Il 24,8% lo contatta qualche volta, mentre il 34,9% non lo contatta mai o quasi mai.

Il 39,4% dei colleghi non contatta mai un MMG esperto in terapia del dolore e questa percentuale sale al 48% per la terapia palliativa e di fine vita.

Abbiamo chiesto ai partecipanti se ritenessero utile migliorare la loro preparazione in terapia antalgica e cure palliative e praticamente tutti (il 97,8%) hanno pensato che sia molto utile (62,1%) o utile (35,6%), il restante 2% lo ritiene poco utile.

Alla domanda su quanto spesso capiti ai colleghi di dover affrontare nella loro pratica clinica quotidiana di dover fronteggiare situazioni che necessitino di terapia antalgica avanzata o di fine vita, un 86,2% ha risposto che capita loro spesso o qualche volta di dover affrontare una terapia antalgica avanzata, mentre questa percentuale (spesso e qualche volta) scende al 73% nel dover fronteggiare una terapia palliativa di fine vita e invece a un 20% dei colleghi non è capitato.

Per quanto riguarda la domanda "per la maggior parte della tua attività lavorativa lavori...", il 42,9% lavora da solo, a dimostrazione che nella nostra regione la maggior parte dei colleghi è ancora sola in un anacronismo non più accettabile, soprattutto in ottica della crescente domanda e della crescente complessità assistenziale. Un 10,3% lavora con un operatore di studio, mentre un 18,3% lavora in un microteam con infermiere e operatore di studio.

Le UTAP o UCCP sono ancora poco rappre-

FIGURA 10.

Quanto spesso ti capita di impostare la terapia antalgica in base al riconoscimento del meccanismo fisiopatologico sottostante e in base quindi al tipo di dolore: nocicettivo, neuropatico, meccanico strutturale, misto? 125 risposte.

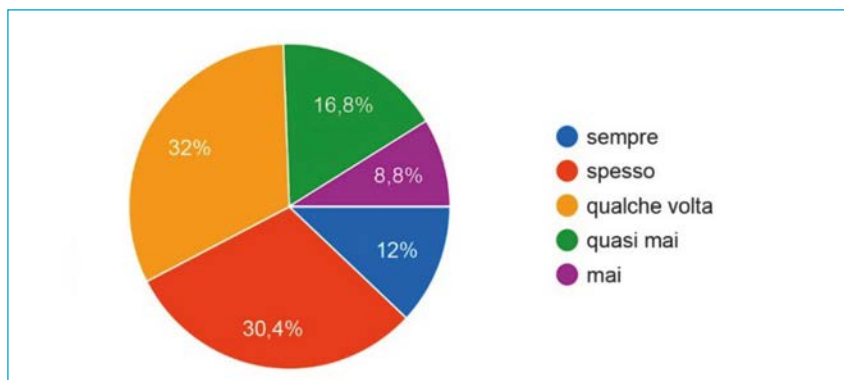
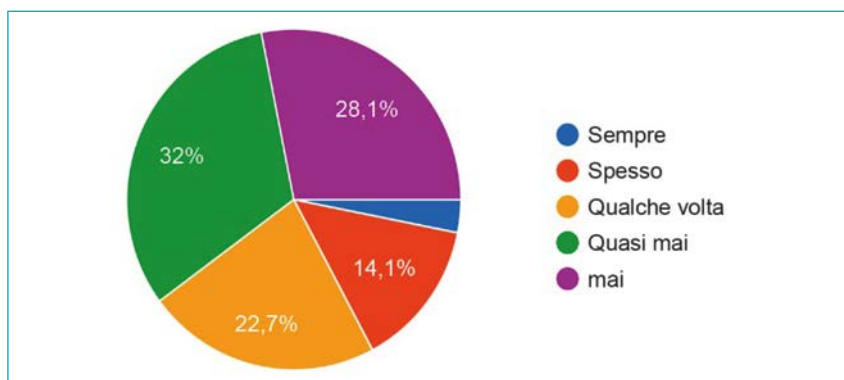


FIGURA 11.

Quanto spesso ti capita nella tua pratica clinica di utilizzare strumenti validati come indice di Karnofsky e/o SPIKE e/o SPICT? 128 risposte.



sentate in Abruzzo e solo l'11,9% ha dichiarato di lavorare in una struttura complessa. Il resto dei partecipanti si divide piuttosto equamente e con percentuali minime tra lavoro di reparto, centro di terapia del dolore, 118, PS, ospedale, studenti.

- **Figura 7: Quanto ti senti sicuro nel dare supporto psicologico ai tuoi pazienti e ai caregiver nell'ambito del fine vita?**

Il 54,6% si dichiara sicuro o abbastanza sicuro nel dare un supporto psicologico ai pazienti e ai caregiver nell'ambito del fine vita, mentre un 36,9% è poco sicuro e un 8,5% insicuro.

Da notare che rispetto a terapie farmacologiche come mostrato nelle Figure 3 e 4 i colleghi si sentono più sicuri nel dare supporto psicologico rispetto a

impostare terapia antalgica e/o palliativa e di fine vita.

- **Figura 8: Ritieni che i metodi da te usati fin'ora per il controllo del dolore e cure palliative diano risultati soddisfacenti?**

Oltre la metà dei colleghi Abruzzesi dichiara di essere qualche volta soddisfatto dai metodi usati per controllo del dolore e cure palliative e il 40,3% è spesso soddisfatto; 3 colleghi non hanno risposto.

- **Figura 9: Quanto spesso ti capita di utilizzare scale come NRS, VAS o altro per valutare intensità del dolore nella tua pratica clinica?**

Sei partecipanti non hanno risposto. Il 32,5% usa qualche volta le scale validate, il 26,2% spesso, mentre il 23 e

l'8,7% non le usano quasi mai o mai. Il 9,5% valuta sempre l'intensità del dolore e probabilmente la registra.

- **Figura 10: Quanto spesso ti capita di impostare la terapia antalgica in base al riconoscimento del meccanismo fisiopatologico sottostante e in base quindi al tipo di dolore: nocicettivo, neuropatico, meccanico strutturale, misto?**

7 colleghi non hanno risposto, tra le 125 risposte date il 42,4% imposta una terapia antalgica solo dopo aver riconosciuto sempre o spesso il meccanismo fisiopatologico sottostante, mentre il 32% lo fa solo qualche volta e infine il 25,6% non lo fa quasi mai o mai.

- **Figura 11: Quanto spesso ti capita nella tua pratica clinica di utilizzare strumenti validati come indice di Karnofsky e/o SPIKE e/o SPICT?**

- 4 colleghi non hanno risposto. Delle 128 risposte il dato da attenzionare è rappresentato dal 28,1% e il 32% che non usa mai o quasi mai gli strumenti suddetti. Molti pazienti restano quindi senza una valutazione adeguata. Solo un 14,1% dei medici usa spesso il Karnofsky, SPICT, SPIKE e solo il 3,1% li usa sempre nell'identificazione dei bisogni assistenziali dei loro pazienti.

Alla domanda se vengano utilizzate le DAT (disposizioni anticipate di trattamento) per condividere con il paziente il percorso assistenziale, quasi la metà dei colleghi, il 43,8%, non le usa mai, il 35,9% quasi mai, solo il 14,1% qualche volta e il restante esiguo 6,2% le usa sempre o spesso.

Nell'ultima domanda si è chiesto quanto spesso venissero utilizzate dai colleghi le strutture complesse come Hospice per inviare i loro pazienti; il 41,9% ha risposto qualche volta, il 17,8% spesso, mentre il 19,4 e il 17,1% quasi mai o mai.

Discussione e conclusioni

Con questo questionario di 21 domande si è cercato di avere una percezione della reale situazione della terapia del dolore e

alle cure palliative a dieci anni dalle norme regionali abruzzesi sulla realizzazione delle due Reti.

Rileviamo che la maggior parte dei colleghi lavora ancora da solo o al massimo con un operatore di studio, che quasi la metà ha seguito lezioni su terapia del dolore o sulle cure palliative solo durante il corso di laurea in medicina, che tutti ritengono utile o molto utile migliorare le loro conoscenze sulla terapia antalgica e uso degli oppiacei e sulla terapia palliativa di fine vita.

Per quanto riguarda la pratica clinica, pochi colleghi si sentano sicuri nell'utilizzo degli

oppiacei e ancora meno sulla terapia palliativa e di fine vita. È da rimarcare che questa mancanza riguarda molti MMG, ma non risparmia i colleghi specialisti e MCA.

Quasi nessuno usa strumenti validati o le DAT per identificare i bisogni del malato e della famiglia e che solo un terzo circa dei colleghi riconosce il meccanismo fisiopatologico del dolore e su questo basi poi la prescrizione della terapia antalgica.

La conoscenza e la corretta applicazione della Legge 38/2010 richiede formazione specifica degli operatori sanitari che gestiscono i malati necessitanti di cure antalgiche

che e/o palliative al fine di implementare la competenza di ciascuno come richiesto dagli stessi.

Bibliografia

Walter Ricciardi, Il dovere di "salvare" il SSN. Analisi, proposte, speranze. L'Arco di Giano, N° 89/2016.

Global Atlas of Palliative Care at the end of life, WPCA and WHO 2014.

Il malato terminale nella rete delle cure palliative: dall'ospedale al domicilio. Linee guida regionali regione Abruzzo 2012.

Applicazione dell'ecografia polmonare in Medicina Generale per migliorare l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici nelle infezioni delle basse vie respiratorie

Carmine Malzone¹, Maurizio Lucarelli²

¹ Medico di Continuità Assistenziale, ASL Salerno (Campania); ² Medico Medicina Generale, ASL Umbria 1 (Umbria)

Riassunto

Introduzione: ormai è chiara l'associazione tra l'uso di antibiotici e l'aumento delle resistenze batteriche; il volume più consistente di tali prescrizioni si verifica in Medicina Generale e riguarda i pazienti con infezioni respiratorie acute (ARI). Numerosi studi hanno dimostrato che solo una minoranza dei pazienti con una sintomatologia per ARI presenta una polmonite acquisita in comunità (CAP), che richiede una terapia antibiotica. L'assenza di segni e sintomi specifici per la CAP rende difficile l'identificazione di questi pazienti. In questo contesto, la presenza di un nuovo infiltrato alla radiografia del torace supporta la diagnosi definitiva. L'RX torace presenta diverse limitazioni: non è sempre prontamente disponibile a livello di assistenza primaria ed espone i pazienti al rischio radioattivo. L'ecografia polmonare (LUS) si è rivelata efficace nell'identificare i pazienti affetti da CAP, definita secondo i criteri di evidenza internazionali, come aree sub-pleuriche con alterazioni dell'ecostruttura polmonare e/o aumento focale delle linee B, e ipotizziamo che il suo utilizzo potrebbe ridurre la prescrizione inopportuna di antibiotici, senza compromettere la sicurezza del paziente in ambito di assistenza primaria. Questo intervento non sostituisce la valutazione clinica del paziente, ma si affianca a essa, completandola con l'utilizzo di nuovi strumenti diagnostici.

Metodi: sono stati analizzati i risultati dell'attività di due medici di medicina generale (MMG) di una stessa medicina di gruppo del Distretto Sanitario di Ponte Felcino (PG); in particolare, uno dei due MMG ha introdotto nel suo ambulatorio l'uso dei LUS, avvalendosi dell'ausilio di una sonda *Butterfly IQ* in affiancamento alla valutazione clinica, per effettuare una diagnosi differenziale e procedere all'eventuale prescrizione antibiotica in caso di sospetta CAP; l'altro MMG ha continuato a utilizzare il suo abituale metodo diagnostico, basato sulla valutazione clinica e sulla storia anamnestica dei pazienti. I pazienti sono stati selezionati in base alla presenza di clinica suggestiva per ARI, secondo le più recenti linee guida europee: tosse acuta (da < 21 giorni), febbre, dispnea, tachipnea (> 22 atti respiratori/min.), rumori patologici focali all'auscultazione del torace. Sono stati analizzati outcome di tipo clinico, quali la percentuale di pazienti a cui è stata prescritta terapia antibiotica relativa alla sintomatologia polmonare, fino a 30 giorni successivi alla visita; le complicanze insorte fino a 30 giorni dalla visita quali: morte, ricovero ospedaliero, assenza di miglioramento/peggioramento dei sintomi rilevati. Inoltre, è stata eseguita una valutazione di applicabilità della procedura in merito alla tempistica di esecuzione.

Risultati: abbiamo osservato una riduzione significativa della prescrizione di antibiotici nel primo gruppo MMG Eco (35%) rispetto al secondo gruppo MMG non Eco (69,5%), risultando la prescrizione antibiotica nel secondo gruppo sovrapponibile ai dati di letteratura. La valutazione statistica dei risultati, mediante l'analisi della varianza (ANOVA), ha confermato che tale riduzione della prescrizione è statisticamente significativa (valore F 5,46 rispetto all'F critico 4,07). I risultati del gruppo 1 sono stati "non inferiori" ai risultati del gruppo 2 in termini di prevenzione delle complicanze a 30 giorni, in quanto non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi per questo outcome. Il tempo medio impiegato per effettuare un esame ecografico polmonare, risultato essere di 12,15 minuti, è perfettamente compatibile, in termini d'impegno di tempo, con una visita medica all'interno degli ambulatori della Medicina Generale.

Conclusione: sicuramente l'ecografia polmonare può rappresentare una diagnostica di I livello, applicabile negli ambulatori della Medicina Generale come ausilio al medico per ridurre la prescrizione inopportuna di antibiotici nelle infezioni delle basse vie respiratorie, prevenendo così il fenomeno dell'antibiotico resistenza. Tale metodica risulta, inoltre, sicura in termini di prevenzione delle complicanze e compatibile con i tempi di visita nell'ambulatorio del MMG. Dato il numero esiguo del campione in esame, tali risultati attendono sicuramente una conferma da parte di nuovi e più accurati studi.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Malzone C, Lucarelli M. Applicazione dell'ecografia polmonare in Medicina Generale per migliorare l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici nelle infezioni delle basse vie respiratorie. Rivista SIMG 2021;28(3):23-28.

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



OPEN ACCESS

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

Introduzione

L'antibiotico-resistenza rappresenta una delle principali problematiche di salute pubblica a livello globale. La perdita di efficacia degli antibiotici attualmente disponibili rischia di mettere in crisi i sistemi sanitari, causando sia l'aumento della mortalità per infezioni che maggiori costi sanitari e sociali. Poiché l'antibiotico-resistenza è un fenomeno multifattoriale e multisetoriale, gli interventi singoli e isolati hanno un impatto limitato. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), riconoscendo che si tratta di un problema complesso e da affrontare esclusivamente con interventi coordinati e globali, ha presentato già nel 2015 un Piano d'Azione Globale, in un'ottica *One Health*, ovvero un approccio mirato a promuovere un uso appropriato degli antibiotici, che coinvolga in modo integrato sia l'ambito umano che veterinario¹. In merito all'utilizzo degli antibiotici in Italia, circa l'80-90% viene prescritto dai MMG e PLS. Pertanto, la Medicina Generale rappresenta il punto focale per il monitoraggio del consumo di questa classe di farmaci, nonché il punto su cui è importante agire per migliorarne l'appropriatezza prescrittiva. Le condizioni cliniche per le quali si osserva più frequentemente un impiego inappropriato di antibiotici nella popolazione adulta sono le infezioni acute delle vie respiratorie (IAR) e le infezioni acute non complicate delle basse vie urinarie (IVU)². La metà della popolazione è colpita annualmente da almeno un episodio di IAR, che rappresenta circa il 75% degli interventi medici nella stagione invernale, oltre a essere una delle principali cause di morbilità e di mortalità nel mondo. Difatti, polmoniti e bronchiti rappresentano, rispettivamente, il 20% e il 13% delle cause di morte dei soggetti sopra i 55 anni a "rischio elevato"³. È stato stimato che oltre l'80% delle IAR abbia un'etiologia virale: pertanto gli antibiotici non sono solitamente indicati per il loro trattamento. Ne consegue dunque la possibilità di individuare macro-indicatori di un uso non corretto degli antibiotici nella popolazione adulta in carico alla Medicina Generale^{4,5}. La polmonite acquisita in comunità (CAP) è un processo infiammatorio a decorso acuto o subacuto del tessuto pol-

monare, causato da un agente patogeno, che interessa gli spazi alveolari, il tessuto interstiziale o entrambi. La specifica etiologia microbica rimane spesso indeterminata e per questo motivo viene spesso intrapresa una terapia antibiotica empirica ragionata, senza l'ausilio di ulteriori indagini diagnostiche^{6,7}. La clinica delle CAP è molto eterogenea e i sintomi comprendono: malessere, brividi, mialgie, febbre, tosse, dispnea e dolore toracico. La tosse è di solito produttiva nei bambini più grandi e negli adulti e secca nei neonati, nei bambini piccoli e negli anziani. La dispnea generalmente è lieve e da sforzo e raramente è presente a riposo. Il dolore toracico è di tipo pleurico ed è contiguo all'area infetta. La polmonite si può manifestare con un dolore nei quadranti addominali superiori, quando l'infezione del lobo inferiore irrita il diaframma. I sintomi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea) sono altrettanto comuni. Alle età estreme, i sintomi diventano variabili: nei neonati, le infezioni si possono manifestare come irritabilità aspecifica e irrequietezza; nell'anziano, la manifestazione può essere confusione e obnubilamento. La diagnosi viene sospettata sulla base della manifestazione clinica e delle infiltrazioni presenti nella RX torace; quando vi è un alto sospetto clinico di polmonite e la RX torace non rivela un infiltrato, è raccomandato eseguire una TC torace, che rappresenta il *gold standard* per quanto riguarda la diagnosi della CAP^{8,9}. Le polmoniti sono visualizzabili all'ecografia a condizione che esse raggiungano il mantello pleurico, in quanto l'interposizione di aria tra la linea pleurica e la lesione sottostante all'interno del parenchima ne impedirebbe la visualizzazione ecografica. La polmonite rappresenta un problema di facile applicazione per l'ecografia polmonare, in quanto circa il 70-80% delle CAP presenta una localizzazione subpleurica e nel 30-40% dei casi si associa a versamento pleurico, che permette un miglioramento significativo della finestra acustica per visualizzare il parenchima polmonare ed eventuali consolidazioni al suo interno¹⁰⁻¹⁷. Gli elementi ecografici che ci permettono di porre una diagnosi di CAP sono: un aumento focale delle linee B (> 3 per spazio intercostale), la presenza di un addensamento polmonare

subpleurico, la presenza di un versamento pleurico, consensuale o meno all'addensamento¹⁸.

Metodi

Abbiamo valutato l'effettiva utilità dell'ecografia polmonare, eseguita nell'ambulatorio del MMG, nel confermare il sospetto clinico di polmonite, per ridurre la percentuale di prescrizione inappropriata di antibiotici, e la sua applicabilità anche in termini di tempo d'impiego per la visita. *Outcome* primario è stato la percentuale di pazienti, sottoposti a ecografia polmonare, a cui è stata prescritta una terapia antibiotica entro 30 giorni dalla visita, rispetto ai pazienti non sottoposti a ecografia. Sono stati inoltre valutati diversi *outcome* secondari, tra cui *outcome* clinici e *outcome* di processo:

- *outcome* clinico: percentuale di pazienti con insuccesso clinico a 30 giorni, definito come decesso, ricovero ospedaliero, assenza di miglioramento o peggioramento dei sintomi (febbre e/o dispnea);
- *outcome* di processo: tempo medio impiegato per effettuare una visita con esecuzione di LUS.

Da dicembre 2019 a marzo 2020 sono stati valutati 43 pazienti adulti, che accedevano agli ambulatori MMG della medicina di gruppo di Ponte Felcino (PG) con sospetto clinico di polmonite. I pazienti sono stati differenziati in due gruppi, in base al MMG che aveva in carico il paziente: gruppo 1 (MMG Eco) e gruppo 2 (MMG Non Eco). L'arruolamento di pazienti ai fini del seguente studio è stato sospeso in seguito all'emanazione del DPCM del 09/03/20. I segni e i sintomi considerati come suggestivi, in accordo con le linee guida internazionali⁸ sono stati: tosse acuta (< 21 giorni), febbre (> 3 giorni), dispnea, tachipnea (> 22 atti per minuto), anomalie focali all'EO del torace, altro (dolore toracico pleurico).

Caratteristiche dei pazienti

Durante i 3 mesi di osservazione, sono stati valutati 43 pazienti (20 pazienti nel gruppo 1 e 23 pazienti nel gruppo 2), di cui 20 uomini (46,5%) e 23 donne (53,5%), con un'età media di 52,7 anni (DS 19,7). I pazienti, in

TABELLA I.

Principali caratteristiche dei pazienti con sospetta polmonite.

	Gruppo 1 (MMG Eco)		Gruppo 2 (MMG Non Eco)	
	N°(DS)	%	N°(DS)	%
Pazienti totali	20	46,5	23	53,5
Età media (anni)	54,9 (19,3)	-	50,8 (20,2)	-
Maschi	9	45	11	48
Femmine	11	55	12	52
Sintomi principali				
Tosse acuta	18	90	21	91
Febbre	8	40	11	48
Dispnea	11	55	14	61
Tachipnea	4	20	4	17
EOT positivo	8	40	11	48
Altro	4	20	2	9
Patologie concomitanti				
BPCO	3	15	3	13
Cardiovascolare/DM	2	10	4	17
Epatopatie	1	5	0	-
Tumori/immunodepressione	2	10	1	4
Autoimmunità	1	5	2	9

generale, si sono presentati alla nostra osservazione con un quadro clinico eterogeneo, caratterizzato da diversi segni e sintomi variamente combinati e, più in particolare, 39 casi di tosse (90,7%), 19 casi di febbre (44,2%), 25 casi di dispnea (58,1%), 8 casi di tachipnea (18,6%), 19 casi di anomalie focali all'EO del torace (44,2%) e 6 casi di altra sintomatologia, rappresentata soprattutto da dolore toracico pleuritico (13,9%). I pazienti in esame presentavano diverse comorbidità, anche coesistenti nella stessa persona; in particolare 6 pazienti risultavano affetti da BPCO, 3 da patologie oncologiche o stato di immunodepressione, 6 da patologie cardiovascolari o diabete mellito (che conferiva loro un elevato rischio cardiovascolare), 3 erano affetti da malattie autoimmuni e 1 paziente presentava epatopatia da HCV. Nella Tabella I sono specificate nel dettaglio tutte le caratteristiche dei pazienti.

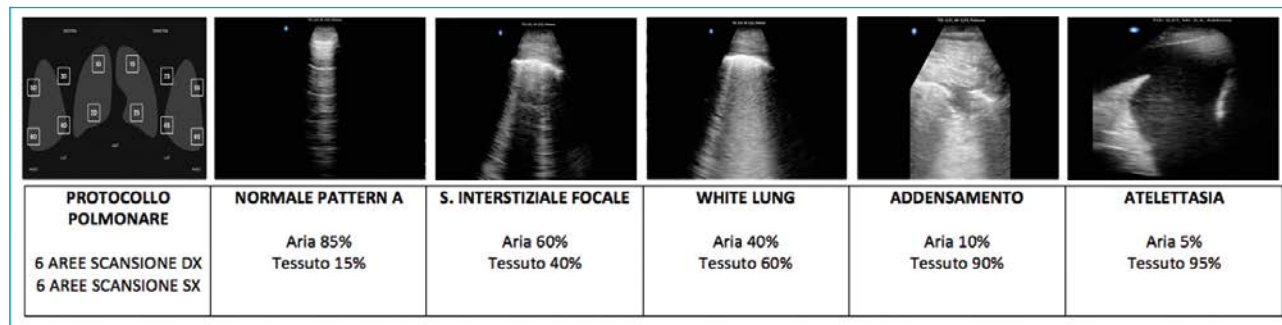
Protocollo ecografia polmonare

La valutazione ecografica è stata eseguita, dopo un'ideale preparazione teorica e tecnica, usando una apparecchiatura *Butterfly IQ*. Le regioni da scansionare sono state scelte in base alle indicazioni promosse da Volpicelli et al. nella *Consensus Conference Internazionale* per l'ecografia toracica del 2012 (Fig. 1). Dopo aver creato le condizioni ambientali idonee, il paziente è stato posto in posizione seduta e supina, il torace è stato suddiviso idealmente in 12 regioni in maniera bilaterale e sono state condotte su ogni emitorace, dall'alto verso il basso, delle scansioni longitudinali (lungo le linee anatomiche verticali: parasternale, emiclavare, ascellare anteriore e media ascellare posteriore, paravertebrale) e delle scansioni trasversali lungo gli spazi intercostali, procedendo medio-lateralmente. Sono stati

valutati il *pleural sliding*, la presenza delle linee A, l'eventuale presenza e numero delle linee B, gli eventuali segni di versamento pleurico e l'eventuale presenza di un consolidamento polmonare subpleurico. È stata posta diagnosi di CAP in presenza di un addensamento polmonare subpleurico, associato o meno a un versamento pleurico; inoltre, abbiamo considerato come indicativa una regione che presentava tre o più linee B in un piano longitudinale interposto fra due coste (sindrome interstiziale focale). Per ogni paziente risultato positivo all'ecografia polmonare è stata richiesta una RX Torace di conferma. Le decisioni diagnostico-terapeutiche dei MMG coinvolti non sono state in alcun modo limitate dallo studio: ogni MMG è stato libero di richiedere ulteriori accertamenti diagnostici di *imaging* o laboratoristici, al fine di porre la diagnosi. Inoltre, non vi sono state limitazioni nella

FIGURA 1.

Variazioni del quadro ecografico nelle CAP al variare del rapporto aria/tessuto.



prescrizione terapeutica, anche qualora l'ecografia polmonare fosse risultata negativa ma il sospetto clinico fosse stato molto forte, o l'anamnesi patologica remota del paziente avesse richiesto tale prescrizione (BPCO, elevato rischio cardiovascolare, malattia oncologica o stato di immunodepressione, malattia autoimmune, insufficienza renale, insufficienza epatica).

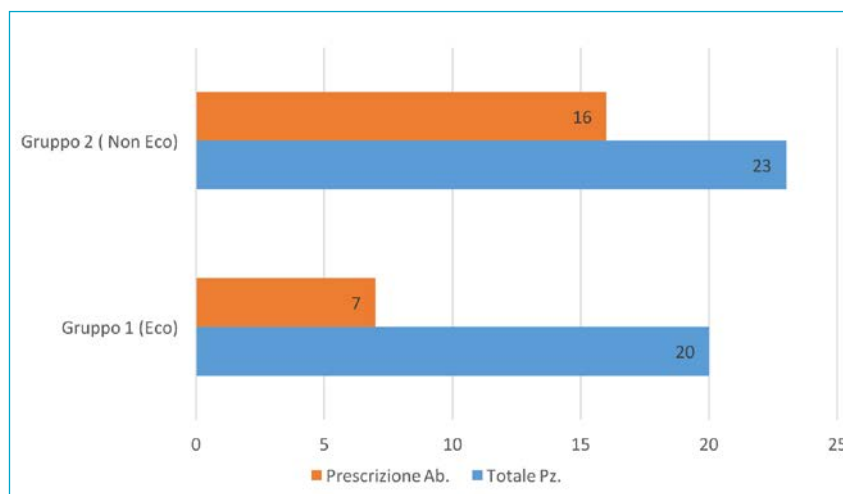
Risultati

Nel primo gruppo (MMG Eco), tutti i 20 pazienti sono stati dapprima sottoposti a un accurato esame clinico e successivamente sono stati sottoposti a un'ecografia polmonare, che ha evidenziato un addensamento subpleurico in 5 pazienti (25%) – in un singolo caso associato anche a versamento pleurico – e una sindrome interstiziale focale in 2 pazienti (10%), mentre nei restanti 13 pazienti (65%) l'esame non ha evidenziato nessuna anomalia ecografica a livello polmonare. Ai 7 pazienti (35%) risultati positivi all'esame ecografico è stata successivamente prescritta una RX torace, che ha confermato la presenza di polmonite in soli 6 pazienti (86%); in particolare, l'Rx è risultata positiva in tutti e 5 i pazienti che presentavano un franco addensamento subpleurico all'ecografia polmonare, mentre, nei casi che presentavano una sindrome interstiziale focale, è risultata positiva solo in 1 dei 2 pazienti.

Anche nel secondo gruppo (MMG non Eco), tutti e 23 i pazienti sono stati sottoposti in prima istanza a un accurato esame clinico, ma solo per 5 pazienti (22%) è stato richiesto un approfondimento diagno-

FIGURA 2.

Prescrizione antibiotica a 30 giorni nei due gruppi.



stico con RX torace, che ha evidenziato la presenza di polmonite in 4 pazienti (80%); nei restanti pazienti la decisione della prescrizione antibiotica è stata basata solo sulla valutazione clinico-anamnestica. In nessuno dei due gruppi sono stati richiesti degli esami laboratoristici, al fine di porre una diagnosi differenziale. La prescrizione di antibiotici a 30 giorni, considerato l'outcome primario di questo studio, è stata del 35% (7 pazienti) nel primo gruppo, mentre nel secondo gruppo è stata del 69,5% (16 pazienti) (Fig. 2).

Più nel dettaglio, le molecole prescritte ai 22 pazienti che in totale tra i due gruppi hanno ricevuto una prescrizione antibiotica sono: amoxicillina (23%), amoxicillina/clavulanato (18%), claritromicina (18%), ceftriaxone (14%), cefixima (9%), levofloxa-

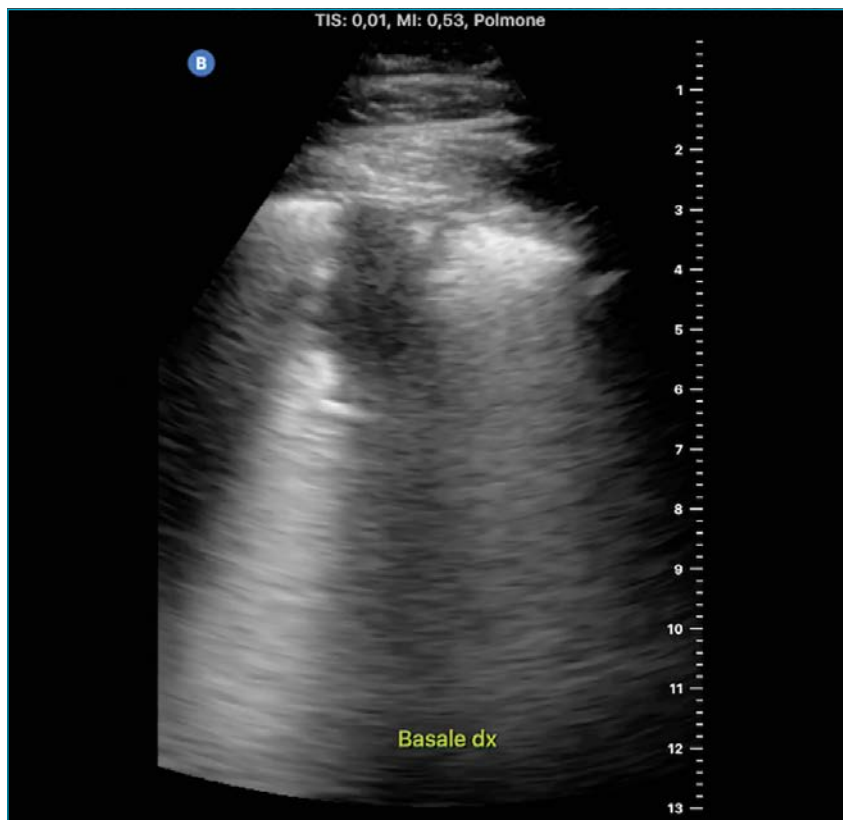
cina (9%) e ceftriaxone/azitromicina (5%). A ogni paziente è stato associato un codice alfanumerico ed è stato invitato a ripresentarsi in visita, salvo complicanze, dopo 30 giorni. Le complicanze a 30 giorni, outcome clinico secondario dello studio, sono state rappresentate nel primo gruppo da 1 caso di mancato miglioramento e 1 caso di peggioramento dei sintomi; in quest'ultimo caso è stato necessario effettuare un HRTC, su consiglio specialistico, anche alla luce dell'anamnesi patologica remota del paziente. Nel secondo gruppo, invece, sono stati osservati 1 caso di mancato miglioramento clinico e 1 caso di ricovero ospedaliero. L'impiego di tempo per effettuare un'ecografia polmonare, outcome secondario di processo, è stato in media di 12,15 minuti (min. 10 - max. 16).

TABELLA II.
Analisi della varianza.

Analisi varianza						
Origine della variazione	SQ	gdl	MQ	F	Valore di significatività	F crit
Tra gruppi	1,278109	1	1,278109	5,56315244	0,023190442	4,078546
In gruppi	9,419565	41	0,229745			
Totale	10,69767	42				

Riepilogo				
Gruppi	Conteggio	Somma	Media	Varianza
Gruppo 1 (Medico Eco)	20	7	0,35	0,23947368
Gruppo 2 (Medico non Eco)	23	16	0,695652	0,22134387

FIGURA 3.
Addensamento polmonare subpleurico in corso di CAP.



Discussione

Il quadro ecografico predominante è quello di consolidamenti subpleurici di dimensioni variabili, unifocali, a ecostruttura disomogenea con possibile presenza nel contesto di lesioni iperecogene mobili con gli atti del

respiro (broncogramma aereo). Tali consolidamenti sono spesso associati ad altre alterazioni, quali un aumento focale delle linee B (> 3 per spazio intercostale), più o meno confluenti, con la scomparsa delle fisiologiche linee A, oppure una linea pleurica irregolare e focalmente ispessita con

possibili interruzioni. I consolidamenti non presentavano attività all'esame eco-color doppler, anche se tale reperto non aggiunge utilità nella differenziazione eziologica delle lesioni. Sono stati inoltre osservati piccoli versamenti pleurici consensuali ai consolidamenti subpleurici. Tutte le alterazioni ecografiche sono state più comunemente visualizzate a livello del campo postero-inferiore destro (Fig. 3). Infine, l'ecografia polmonare ha rappresentato una valida metodica per seguire il follow-up delle CAP, mostrando la graduale riduzione dei consolidamenti con la scomparsa delle linee B e la ricomparsa delle linee A, in fase di risoluzione della malattia; tuttavia, la variazione del quadro ecografico è risultato essere più tardivo rispetto al miglioramento delle condizioni cliniche dei pazienti.

Analisi semplice

Abbiamo dapprima analizzato i due gruppi per età e sesso, risultando perfettamente omogenei tra loro. Tali dati sono risultati sovrapponibili ai dati di letteratura, perciò ci è stato possibile confrontare tra di loro i dati osservati nei due gruppi. Abbiamo quindi eseguito un calcolo semplice relativo alla differenza in percentuale della prescrizione antibiotica a 30 giorni tra i due gruppi e da questa si è osservata una riduzione significativa della prescrizione di antibiotici nel primo gruppo (35%) rispetto al secondo gruppo (69,5%); inoltre la prescrizione antibiotica nel secondo gruppo risulta sovrapponibile ai dati di letteratura.

Analisi statistica

È stata eseguita una valutazione statistica dei risultati mediante l'analisi della varianza (ANOVA), ovvero un insieme di tecniche statistiche facenti parte della statistica inferenziale, che permettono di confrontare due o più gruppi di dati confrontando la variabilità interna a questi gruppi con la variabilità tra i gruppi. L'ipotesi nulla solitamente prevede che i dati di tutti i gruppi abbiano la stessa origine, ovvero la stessa distribuzione stocastica, e che le differenze osservate tra i gruppi siano dovute solo al caso. In questo caso l'analisi della varianza si usa per determinare se più gruppi possono essere in qualche modo significativamente diversi tra loro (la varianza *between* contribuisce significativamente alla varianza totale – il fenomeno è legato a caratteristiche proprie di ciascun gruppo) o se, viceversa, risultano omogenei (la varianza *within* contribuisce significativamente alla varianza totale – il fenomeno è legato a caratteristiche proprie di tutti i gruppi). Dai calcoli effettuati, la riduzione della prescrizione di antibiotici nel gruppo 1 risulta statisticamente significativa, in quanto il valore F osservato per i gruppi è maggiore del valore F critico (variabile casuale di Fischer-Snedecor), come risulta dalla Tabella II. Pertanto, l'ipotesi nulla viene rigettata.

I risultati del gruppo 1 sono stati "non inferiori" ai risultati del gruppo 2 in termini di prevenzione delle complicanze a 30 giorni, in quanto non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi per questo outcome. Il tempo medio impiegato per effettuare un esame ecografico polmonare – risultato essere di 12,15 minuti – è perfettamente compatibile, in termini d'impegno di tempo, con una visita medica all'interno degli ambulatori della Medicina Generale.

Conclusioni

Sicuramente l'ecografia polmonare può rappresentare una diagnostica di I livello applicabile negli ambulatori della Medicina Generale, al fine di aiutare il medico a ridurre la prescrizione inopportuna di antibiotici nelle infezioni delle basse vie respiratorie, prevenendo così il fenomeno dell'antibiotico resistenza. Tale metodica risulta, inoltre, sicura in termini di prevenzione delle complicanze e compatibile con i tempi di visita nell'ambulatorio MMG. Dato il numero esiguo del campione in esame, tali risultati attendono sicuramente una conferma da parte di nuovi e più accurati studi.

Bibliografia

- 1 A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR).
- 2 The Medicines Utilisation Monitoring Centre. National Report on antibiotics use in Italy. Year 2018. Rome: Italian Medicines Agency 2019.
- 3 Kolditz M, Ewig S. Community-Acquired Pneumonia in adults. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114:838-848. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0838>
- 4 Jain S. Epidemiology of viral pneumonia. *Clin Chest Med* 2017;38:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.11.012>
- 5 Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving understanding of the causes of pneumonia in adults, with special attention to the role of *Pneumococcus*. *Clin Infect Dis* 2017;65:1736-1744. <https://doi.org/10.1093/cid/cix549>
- 6 Lee MS, Oh JY, Kang CI, et al. Guideline for antibiotic use in adults with Community-acquired Pneumonia. *Infect Chemother* 2018;50:160-198. <https://doi.org/10.3947/ic.2018.50.2.160>
- 7 Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care*

Med 2019;200:e45-e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>

- 8 NICE guideline. Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing. Published date: September 2019.
- 9 Olson G, Davis AM. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *JAMA* 2020;323:885-886. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.21118>
- 10 Chavez MA, Naithani N, Gilman RH, et al. Agreement Between the World Health Organization Algorithm and Lung Consolidation Identified Using Point-of-Care Ultrasound for the Diagnosis of Childhood Pneumonia by General Practitioners. *Lung* 2015;193:531-538. <https://doi.org/10.1007/s00408-015-9730-x>
- 11 Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, et al. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1640-1646.
- 12 Lichtenstein DA, Lascols N, Mezière G, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004;30:276-28.
- 13 Lichtenstein DA. *General Ultrasound in the Critically Ill*. Berlin: Springer Verlag 2007.
- 14 Rambhia SH, D'Agostino CA, Noor A, et al. Thoracic ultrasound: technique, applications, and interpretation. *Curr Probl Diagn Radiol* 2017;46:305-316. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2016.12.003>
- 15 Soldati G, Smargiassi A, Demi L, Inchingolo R. Artfactual Lung Ultrasonography: It Is a Matter of Traps, Order, and Disorder. *Appl Sci* 2020;10:1570.
- 16 Via G, Storti E, Gulati G, et al. Lung ultrasound in the ICU: from diagnostic instrument to respiratory monitoring tool. *Minerva Anestesiol* 2012;78:1282-1296.
- 17 Vignon P, Chastagner C, Berkane V, et al. Quantitative assessment of pleural effusion in critically ill patients by means of ultrasonography. *Crit Care Med* 2005;33:1757-1763.
- 18 Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012;38:577-591.

Epistemologia della sindrome alzheimeriana

Marco Prastaro

Medico Specializzando presso UOC di Nutrizione Clinica, Policlinico Universitario “Mater Domini”, Catanzaro;
MU2 in diagnosi e terapia dei disturbi del movimento e delle malattie neurologiche degenerative, Università Cattolica del Sacro Cuore

La mente umana compendia un microcosmo, le cui possibilità abbracciano un dominio invero insondabile. A lungo si è disquisito circa la sua esatta ubicazione, i suoi confini, i suoi limiti, la sua funzione; tutti quesiti probabilmente tesi a non avere pareri risolutivi. Malgrado, tuttora, non siano appieno note le mirabili virtù ingenite alla mente dell'uomo, è prassi stimarle perspicua estrinsecazione della dinamicità olistica che coinvolge e vivifica la fitta compagine sinaptica delle reti neurali; dalle cui reciproche interazioni sublima l'ecpirosi della potenza intelligibile: la sola adatta a divellere i misteri che la natura in sé ghermisce.

Poiché è compito disagevole profilare organicamente i termini e le funzioni proprie dell'attività mentale, non appaia peregrino ragionare, a scopo esegetico, sul suo opposto patologico/semasiologico. Solo così, per logica inversa, avremo forse chiara nozione dei costrutti ad essa connotati.

In conflitto con l'opinione comune, non la schizofrenia costituirebbe il “negativo” della matrice mentale, bensì la demenza; infatti, mentre la schizofrenia, distorcendo i confini dell'esperito, imporrebbe alla mente una “dimensione altra” in cui erroneamente dimorare, i disturbi demenziali, sofisticando le connessioni neurali, lederebbero fino ad annullare la psicobiologia dell'individuo.

In un'ottica che spinge, con impeto appassionato, verso le differenze sostanziali

intrinseche al concetto di “medicina di genere”, le demenze, dal DSM-5 ribattezzate “disordini neurocognitivi”, identificano forse il paradigma più facondo di “patologia di specie”, giacché, devastando le facoltà mentali, derubano l'uomo della sua qualità più peculiare: l'intelletto.

Le demenze costituiscono una classe pleomorfa di patologie, avente quale denominatore comune una progressiva involuzione delle facoltà mentali precedentemente acquisite, donde scaturisce una significativa menomazione socio-relazionale.

La malattia di Alzheimer configura l'archetipo delle patologie demenziali, essendo, da sola, responsabile di oltre il 50% dei disordini neurocognitivi. In nessun'altra categoria sindromica è possibile riscontrare un coinvolgimento così serrato e penetrante del tessuto neurale, tale da snaturare non già le funzioni mentali, bensì la mente in ogni sua funzione. La malattia di Alzheimer, infatti, ha in sé la chiave di volta dell'ermeneutica semantica e semeiotica del termine “demenza”. La particella “*de*”, antecedente la radice “*mens*”, ha valenza sottrattiva, non già difettiva, poiché indica volontarietà nell'atto di spogliare la mente della sua proprietà più singolare, acquisita attraverso l'esperienza: la memoria, “il sentire di aver sentito”, citando Hobbes. D'altronde, l'etimo di mente è da ricondurre ad “*ἀναμνησῶ*”, verbo greco con significato di “rimembrare”.

Nonostante sia ormai acclarata l'importanza sottesa alla funzione mnesica, è invece opportuno sottolineare il ventaglio composito che le neuroscienze cognitive le hanno recentemente conferito. A livello concettuale, pertanto, sarebbe più consona parlare di “memorie” piuttosto che di “memoria”. Particolarmente colpita, nelle prime fasi della malattia di Alzheimer, sono l'*on-going memory* e la memoria prospettica. L'evoluzione della sindrome ricalca i postulati di Ribot: dapprima, il processo degenerativo interessa la memoria anterograda (con la memoria episodica maggiormente compromessa rispetto a quella semantica); quindi, anche quella retrograda.

Fenomenologicamente, la formazione dell'engramma – la traccia mnesica stocata nel magazzino dei ricordi – segue un percorso a tre tappe:

1. *Encoding* (decodifica), massimamente svolto dall'ippocampo, per mezzo del circuito di Papez;
2. *Storage* (immagazzinamento), fase in cui l'engramma, appena costruito, raggiunge il deposito neopalliale;
3. *Retrieval* (richiamo), processo fluido e iperdinamico, in cui si attinge ai ricordi precedentemente acquisiti.

La malattia di Alzheimer distrugge primariamente l'*encoding*, sgretolando il cuore anatomico del sistema mnemogenico: l'ippocampo.

Principali fattori di rischio sono: età, geno-

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Prastaro M. Epistemologia della sindrome alzheimeriana. Rivista SIMG 2021;28(3):29-31.

© 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>

tipo APO E4, familiarità, sesso, stile di vita e regime alimentare inadeguati, malattie cardiovascolari, traumi cranici; infine, una bassa scolarità, fenomeno direttamente proporzionale al concetto di “riserva sinaptica”.

L'esordio è prevalentemente senile, con le donne più colpite rispetto agli uomini, con netta prevalenza delle forme sporadiche rispetto a quelle geneticamente determinate.

L'eziopatogenesi è da ricondurre alla formazione di placche senili e di grovigli neurofibrillari. I primi, derivano da un anomalo clivaggio proteolitico della glicoproteina transcellulare APP. I secondi, noti anche come “*tangles*”, sono aggregazioni intracellulari di proteine tau iperfosforilate, che ostacolano l'attività endoneuronica, modificando il traffico molecolare all'interno della cellula nervosa.

Macroscopicamente, la malattia di Alzheimer, nella sua fase conclamata, consta di una rarefazione globale del manto neopalliale, esito della degenerazione neuronale. Nessuna delle tre cortecce – donde l'attività mentale trasuda – è risparmiata dalla malattia; lentamente ma inesorabilmente, la progettualità creativa, che si giova della valentia mnesica per allestire e modellare, dal passato, un futuro ad essa più congeniale, si affievolisce.

Semeiologicamente, oltre al deficit di memoria, la malattia di Alzheimer riconosce un incipiente disorientamento spaziotemporale, cui si embrica la frantumazione delle abilità strumentali: agnosia, afasia anomica e aprassia, sono tra le manifestazioni cliniche più precoci e imponenti, con consequenziale disfacimento dei rapporti sociali e interpersonali. Complicano il quadro neurologico le numerose affezioni psichiatriche che, sovente, accompagnano il decorso della malattia, culminando nella sindrome discomportamentale. La malattia di Alzheimer, in estrema analisi, demolisce ogni dinamica appercettiva tesa alla ricerca nomotetica ovvero all'epagoge, deformando infine le sovrastrutture neurali preposte alle capacità logico-analitiche e di sintesi.

Nella malattia di Alzheimer si creano, dunque, i presupposti perché sussista un cervello senza mente, venendo meno gli attri-

buti precipui che le sono conformi: apprendimento, logica, pragmatismo finalistico, linguaggio, simbolismo e astrazione.

La filosofia, con il suo metodo, che nel dubbio incensa la capacità di trascendere ogni argomento altrimenti insoluto, a buon diritto si colloca quale scienza emblematica, idonea ad interpretare la natura e i suoi segreti. Eppure, persino la filosofia vacilla di fronte all'imperscrutabilità che avviluppa la natura della mente umana, divina, nella sua capacità di coagulare e avvalorare l'intricato complesso dei contenuti intellettuali e spirituali che dirigono la condotta pratica dell'individuo (cfr. Dante: “Amor che ne la mente mi ragiona”). Così intenso, così profondo è il legame che vincola la mente, entità pura, alla materia umana, fatta di sostanza corporea!

L'aporia circa il costruito mente-corpo è vetusta almeno quanto l'origine della gnoseologia. Nel Fedro, Platone pone in essere un'allegoria poderosa, impernata sulle prerogative dell'anima: l'auriga – vale a dire la mente – stringe le redini – il raziocinio – per domare i sentimenti – i cavalli – in un lavoro articolato e incessante:

«Si raffiguri l'anima come la potenza d'insieme di una pariglia alata e di un auriga. Ora, tutti i destrieri degli dèi e i loro aurighi sono buoni e di buona razza; invece, non ugualmente validi sono quelli degli altri esseri. Innanzitutto, per noi uomini, l'auriga conduce la pariglia; poi, dei due destrieri, uno è nobile, buono e di buona razza; l'altro, invece, è tutto il contrario ed è di razza opposta. Nel nostro caso, quindi, il compito di siffatta guida è davvero difficile e penoso».

Platone, Fedro, 246 a-b

Codesta concezione simbolica presta il fianco a interessanti elaborazioni psicoanalitiche: l'lo, al pari del cocchiere, adempie al suo ruolo di guida in ragione del contrasto tra l'*Es* (la parte istintiva e libidica dell'inconscio, simile agli irruenti stalloni che trainano la biga) e il Super-lo (la struttura etico-morale di riferimento, cioè le redini

che saldamente l'auriga cinge in mano), in una lotta senza fine, che rievoca, in alcuni tratti, la dottrina eracleitea.

Platone identifica l'attività mentale, nella sua guisa più pura, con la noesi, cioè l'inclinazione a carpire la pienezza delle cose avvalendosi della mera intuizione, in antitesi alla dianoià, fautrice della conoscenza razionale discorsiva. Parimenti, in Aristotele assistiamo a un'esaltazione dell'intelletto umano, garante designato della comprensione dell'*archè*, che è primordio e meta di ogni natura. Nel tentativo di superare il classico dualismo mente-corpo, Cartesio propone una nuova frattura diadica, individuando una *res extensa* solo idealmente affrancata da una *res cogitans*. Le due sovrastrutture, infatti, avrebbero a ricomporsi nell'epifisi, ghiandola responsabile della modulazione del ciclo nictemerale.

Se ostico appare cogliere l'afflato che alimenta il fuoco dell'attività mentale, non così è tentare di localizzare le macroaree nodali in cui essa può essere esaminata. Già McLean aveva postulato un'organizzazione gerarchico-funzionale in seno alla neuroanatomia comportamentale, segmentando l'encefalo in tre zone basilari, cui collimano altrettante indoli; distinguiamo così un cervello di rettile, uno di paleo-mammifero, un altro, infine, di mammifero evoluto.

- Il cervello rettiliano, evolutosi circa 300-400 milioni di anni fa, consiste fondamentalmente di tronco encefalico e nuclei della base. Esso presiede ai processi legati alla sopravvivenza. Tale sezione dell'encefalo pone la comunicazione sociale in forma di sfida, dando vita ad atteggiamenti di predazione, territorialità, accoppiamento e riproduzione.
- Il cervello paleo-mammaliano, evolutosi circa 250 milioni di anni fa, è abitualmente assimilato al sistema limbico. Esso costituisce il centro emozionale dell'organismo. Tale regione dell'encefalo è auspicce del transito dalla vita solitaria dei rettili a quella sociale e relazionale tipica dei mammiferi.
- Il cervello neo-mammaliano, infine, evolutosi circa 5 milioni di anni fa, è formato del neopallio, che media i processi

mentali superiori. Grazie alla corteccia, particolarmente sviluppata nell'uomo, è possibile pianificare e programmare i comportamenti. Sue peculiari espressioni sono: introspezione, ponderazione, immaginazione, concettualizzazione, significazione.

Le configurazioni cerebrali dianzi esposte hanno un'intelligenza, una memoria e uno schema incedente dedicato, sebbene non autonomo. I sistemi motivazionali propri dei livelli rostrali (paralimbici e neocorticali), infatti, sostengono i sistemi vitali dei livelli caudali (rettiliani e limbici), senza però invalidarli ovvero sostituirli. Come lo stesso McLean ebbe a scrivere: "non si sottolineerà mai abbastanza che questi tre tipi fondamentali di cervello presentano fra loro grosse differenze strutturali e chimiche. Eppure, devono fondersi e funzionare tutti e tre insieme come un cervello uno e trino. La cosa straordinaria è che la natura sia stata capace di collegarli fra di loro e di stabilire

una qualche sorta di comunicazione dall'uno all'altro".

Qualsiasi la prospettiva da noi adottata, non possiamo prescindere dal ravvisare, analizzando la mente, i tre naturali aspetti di cui essa consiste:

1. emotività, facente capo prevalentemente al cervello rettiliano, dominata dalle pulsioni ormiche, figura di Achille, piè veloce;
2. affettività, sinossi della reciprocità funzionale tra neopallio e sistema limbico, simboleggiata dall'amore, figura di Enea, il pio;
3. raziocino, appannaggio della corteccia associativa multimodale, personificato dall'ingegno, figura di Ulisse, dalla mente politropa.

La mente è vera entelechia della materia cerebrale, nonché epifania del principio divino che alberga costitutivamente nell'animo umano. Come i fotoni realizzano un raggio di luce, così le sfumature insite nella

materia cerebrale si avvalgono del prisma mentale, acciocché siano colte, decodificate, enucleate e infine utilizzate. Tale visione fu profusamente illustrata in "la creazione di Adamo", allorché Michelangelo sintetizzò ed elevò l'incontro sublime tra corporeo ed empireo, tratteggiando, con mano ferma e fermezza di spirito, il primo *trait d'union* fra teleonomia ed escatologia. L'indice puntato, immagine della potestà creatrice, nonché il volto di Dio, figurazione di onnipotenza, non a caso ricadono internamente alla cornice del lobo prefrontale, sede elettiva di ogni raffinata speculazione metacognitiva.

Concludendo, quale disposizione originale custodisce la mente, che – nell'uomo soltanto – esterna orgogliosa la sua foggia più adamantina e compiuta, avvezza ad asserire gli enigmi che la natura tenta, invano, di occultarle? Presumibilmente, senza oltre importunare le neuroscienze, il privilegio di apparecchiare un finale alternativo all'apologo di Buridano.

Errata Corrige

Arterite temporale o polimialgia?

Silvia Dubini, Massimo Monti, Andrea Montonati

Rivista SIMG 2021;28(2):32-32

ERRATA

Presentazione del caso

....

Si richiedono degli esami ematici, che vengono eseguiti in data 19/10/2020 (Tab. I) e si imposta una terapia con prednisone 25 mg al dì con beneficio in pochi giorni. A novembre 2020 viene effettuata una valutazione reumatologica, che conferma il sospetto di una polimialgia secondaria a neoplasia del colon. La paziente continua ad assumere prednisone con beneficio fino a **gennaio 2020**, quando va incontro a una cachessia neoplastica con persistenza di indici di flogosi elevati e iponatriemia paraneoplastica (Tab. II);

....

CORRIGE

Presentazione del caso

....

Si richiedono degli esami ematici, che vengono eseguiti in data 19/10/2020 (Tab. I) e si imposta una terapia con prednisone 25 mg al dì con beneficio in pochi giorni. A novembre 2020 viene effettuata una valutazione reumatologica, che conferma il sospetto di una polimialgia secondaria a neoplasia del colon. La paziente continua ad assumere prednisone con beneficio fino a **gennaio 2021**, quando va incontro a una cachessia neoplastica con persistenza di indici di flogosi elevati e iponatriemia paraneoplastica (Tab. II);

....



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

HS-Newsletter



Health Search

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

(Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie)

N.3 Vol.28 Maggio-Giugno 2021

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Epidemiologia e trattamento farmacologico delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) in Medicina Generale	2
Identificazione e predizione del morbo di Alzheimer: uno studio basato sulla popolazione della Medicina Generale	12
Collaborazioni e Progetti Nazionali/Internazionali	14-16
Health Search Dashboard	17

ANALISI IN MEDICINA GENERALE

Epidemiologia e trattamento farmacologico delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) in Medicina Generale

La malattia di Crohn (MC) e la colite ulcerosa (CU) appartengono ad un gruppo di patologie definite come malattie infiammatorie croniche Intestinali (MICI).

A cura di *Riccardo Scoglio* e *Alessandra Belvedere*

[continua a pag. 2](#)



RICERCA INTERNAZIONALE

Identificazione e predizione del morbo di Alzheimer: uno studio basato sulla popolazione della Medicina Generale

La demenza rappresenta una sfida importante per una società che come la nostra sta progressivamente andando incontro ad invecchiamento.

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

[continua a pag. 12](#)



CONTATTI

HEALTH SEARCH (SIMG)

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

IQVIA (Contact Center) Assistenza Tecnica

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

Epidemiologia e trattamento farmacologico delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) in Medicina Generale

A cura di **Riccardo Scoglio**¹ e **Alessandra Belvedere**²

¹ MMG SIMG Messina

Panorama

La malattia di Crohn (MC) e la colite ulcerosa (CU) appartengono ad un gruppo di patologie definite come malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI). L'infiammazione della mucosa e della parete intestinale presente in tali condizioni è causa di dolore addominale, diarrea cronica, sangue nelle feci e perdita di peso. Inoltre, sono spesso presenti sintomi sistemici, quali febbre, manifestazioni cutanee, articolari, oculari. Le MICI hanno un notevole impatto sia sul Sistema Sanitario Nazionale (SSN), che sulla qualità della vita dei pazienti, con esiti negativi in termini di capacità relazionali, lavorative, sociali e sullo stato fisico ed emozionale. **La MC è una patologia infiammatoria cronica dell'intestino, a decorso intermittente**, che può interessare qualunque tratto dell'apparato digerente in modo discontinuo. **Si classifica sulla base della localizzazione, del "pattern" di malattia (infiammatorio, fistolizzante o stenosante) e dell'età di insorgenza.**

L'andamento della malattia è **cronico-ricidivante** e può essere complicato da stenosi del tratto intestinale, perforazioni delle anse intestinali, formazione di accessi endoaddominali e di fistole.

La CU è caratterizzata da una

infiammazione cronica e continua (iperemia, fragilità, sanguinamento spontaneo ed ulcerazioni) a partire dal retto e con un'estensione variabile nel colon. Come per la MC, anch'essa si caratterizza da fasi di attività alternate a fasi di remissione completa. **In base all'estensione delle lesioni si può parlare di: i) proctite (interessamento limitato al solo retto); ii) colite sinistra (interessamento del retto-sigma fino alla flessura sinistra); iii) pancolite (interessamento oltre la flessura sinistra). Considerate rare fino alla metà del XX secolo, l'incidenza e la prevalenza di tali condizioni sono notevolmente aumentate nella seconda metà del XX secolo e dall'inizio del XXI secolo.** Queste si manifestano solitamente in età giovanile sia nei maschi che nelle femmine. **In Italia, diversi studi che hanno coinvolto i Medici di Medicina Generale (MMG), mostrano un'incidenza di MC tra l'1,9 e 6,6 casi per 100.000 abitanti/anno e di 3,4-10,5 casi su 100.000 abitanti/anno per la CU. La prevalenza della MC si attesta intorno a 290 casi/100.000 abitanti e della CU su 60-70 casi/100.000 abitanti.**

Sebbene le cause rimangano ancora tutt'oggi sconosciute, la MC e la CU riconoscono una eziologia multifattoriale

in cui genetica, ambiente e dieta interagiscono nell'insorgenza e nelle manifestazioni cliniche. **Si aggiungono alcuni fattori di rischio modificabili, quali: fumo, appendicectomia, microbioma, assunzione di farmaci e lo stile di vita (sonno, stress ed esercizio fisico).**

La gestione delle forme lievi-moderate è prevalentemente ambulatoriale, mentre il ricovero ospedaliero può essere indicato nei casi di malattia attiva moderata-severa.

La severità della malattia si valuta in base ad alcuni predittori quali il fumo, l'interessamento rettale, la presenza di malattia perianale e l'insorgenza al di sotto dei 25 anni di età.

L'approccio terapeutico si deve basare sugli obiettivi da raggiungere considerando anche alcune variabili legate: i) alla malattia: sede, estensione, tipo delle lesioni, decorso e durata di malattia, complicanze, precedente chirurgia; ii) al paziente: età, sesso, abitudini di vita, fattori di rischio, status sociale, adesione al trattamento; iii) alla responsività o refrattarietà individuale a terapie specifiche.

Nella pratica clinica i pazienti in fase attiva di malattia vengono trattati inizialmente con corticosteroidi e salicilati (sulfasalazina e mesalazina),

con lo scopo di indurre remissione dei sintomi e prevenire le complicanze.

La mesalazina ha la funzione di inibire l'infiammazione ed è di fatto considerato il trattamento di prima scelta nei periodi di remissione, mentre nelle forme attive e steroide-dipendenti sono consigliati gli immunosoppressori azatioprina, 6-Mercaptopurina e metotrexate.

I farmaci biologici (citochine ricombinanti, anticorpi monoclonali, antagonisti specifici di citochine e recettori solubili coinvolti nella modulazione dell'infiammazione) hanno sostanzialmente modificato la storia naturale della malattia determinando una

più rapida guarigione della mucosa e un prolungato mantenimento della fase di remissione, con particolare efficacia in pazienti con malattia steroide-dipendente, steroide-refrattaria o fistolizzante, dove si registra solitamente il fallimento delle terapie convenzionali.

Gli antibiotici trovano indicazione esclusivamente nelle complicanze settiche, nella gestione dei sintomi correlati alla sovra crescita batterica e nella malattia perianale. La gestione delle MICI rappresenta un problema rilevante per il MMG, in quanto, oltre a coinvolgere solitamente pazienti in giovane età, sia la MC che la CU

sono caratterizzate da un andamento evolutivo con possibili complicanze a livello di diversi organi e apparati.

Analizzare l'impatto delle MICI sull'attività lavorativa del MMG permetterebbe di valutare il reale carico di lavoro associato alla gestione clinico-terapeutica di tali condizioni nonché di metterne in luce eventuali criticità.

Il seguente studio si è posto l'obiettivo di descrivere la prevalenza e l'incidenza delle MICI ed il loro trattamento in Medicina Generale analizzando i dati presenti all'interno del database Health Search (HS).

Costruzione degli indicatori

A partire dalla popolazione attiva al 31 dicembre 2019, in carico agli 800 MMG del network HS, validati per la qualità del dato registrato, sono stati calcolati i seguenti indicatori.

Prevalenza (%) delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI), calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti con una diagnosi di MICI (ICD9 CM: 555x; 556x) al 31 dicembre 2019;
- **denominatore:** numero di pazienti presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS e attivi al 31 dicembre 2019.

Incidenza (‰) delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

(MICI), calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti con una "nuova" diagnosi di MICI (ICD9 CM: 555x; 556x) tra il 1° gennaio 2019 ed il 31 dicembre 2019;
- **denominatore:** numero di pazienti presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, privi della malattia al 1° gennaio del 2019.

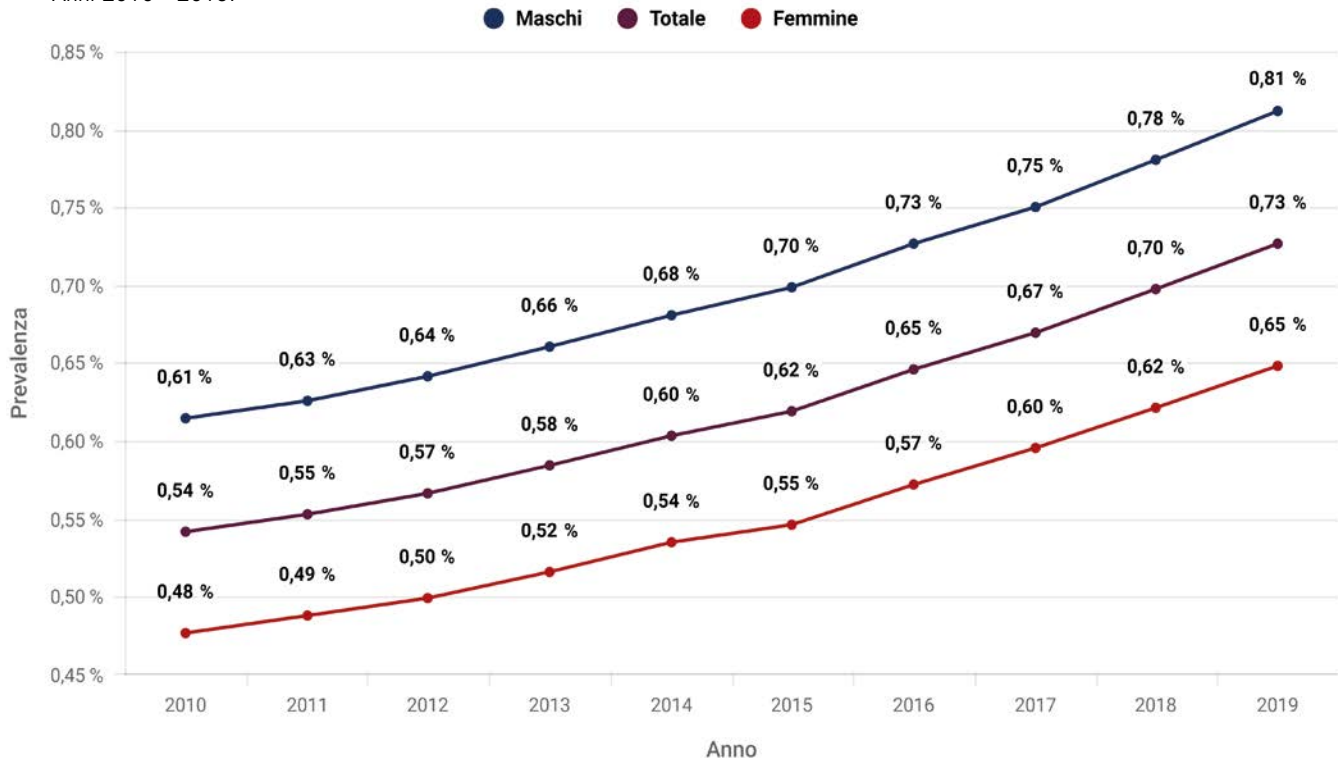
Proporzione (%) di pazienti affetti da Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) ed in corso di trattamento farmacologico con Aminosalicilati (sulfasalazina e mesalazina), Steroidi sistemici (betametasona, metilprednisolone, prednisone), corticosteroidi ad azione locale (budesonide e beclometasona), Immunosoppressori (azatioprina,

mercaptopurina e ciclosporina), Antibiotici (rifaximina, ciprofloxacina, levofloxacina, metronidazolo) e Biologici nel 2019 calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti con almeno due prescrizioni nei sei mesi precedenti il 31 dicembre 2019;
- **denominatore:** numero di pazienti presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS e con una diagnosi di MICI (ICD9 CM: 555x; 556x) al 31 dicembre 2019.

Tutte le analisi sono state stratificate per fascia d'età e regione di residenza. Inoltre, verrà calcolata e riportata anche la prevalenza e l'incidenza per la MC e per la CU.

Figura 1. Prevalenza (%) delle MICI nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso. Anni 2010 - 2019.



Risultati dell'analisi

A partire dalla popolazione di assistiti degli 800 MMG ricercatori HS attivi al 31 Dicembre 2019 sono stati identificati

7.324 pazienti con una diagnosi di MICI, per una prevalenza pari allo 0,73% (M: 0,81% vs. F: 0,65%). Questa mostrava un trend crescente negli ultimi 10 anni,

passando dallo 0,54% nel 2010 allo 0,73% nel 2019 (Figura 1).

Analizzando il dato di prevalenza relativamente al MC e alla CU, questo

Figura 2. Prevalenza (%) di CU nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso. Anni 2010 - 2019.

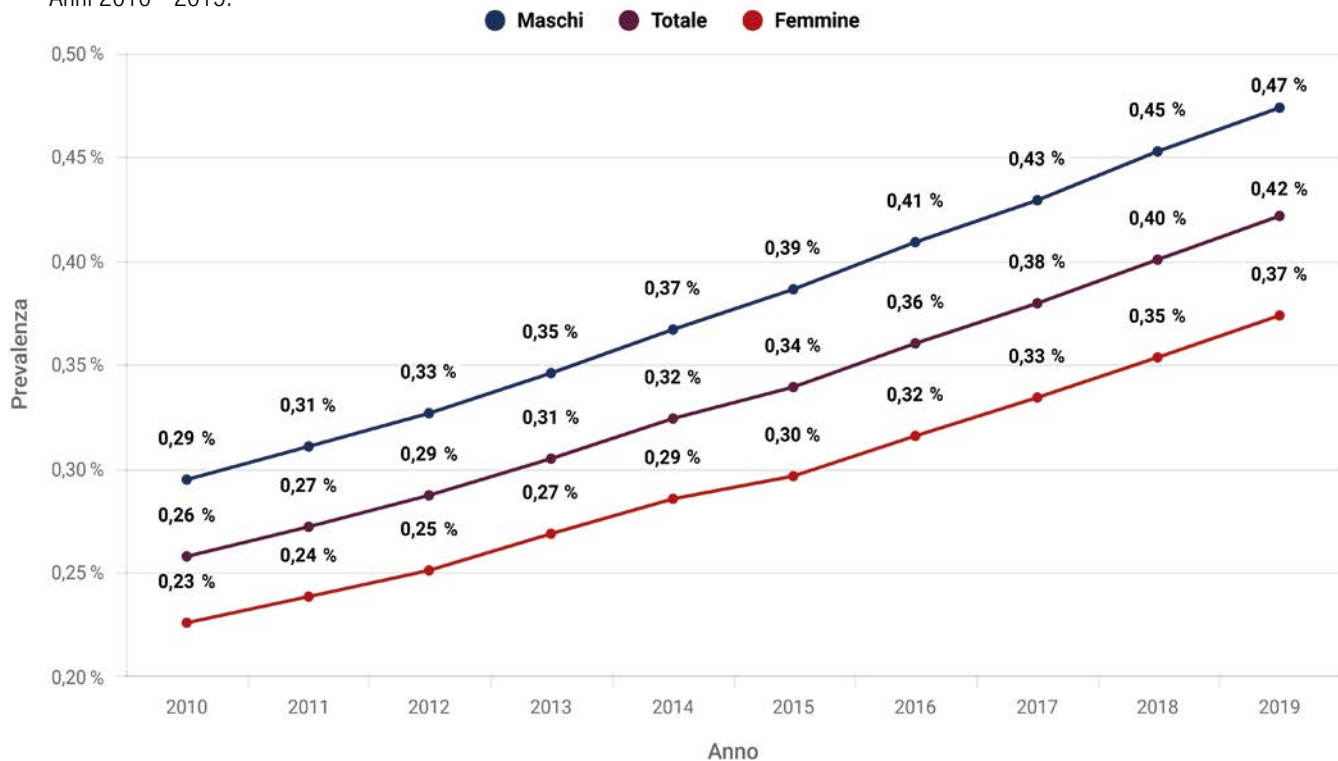
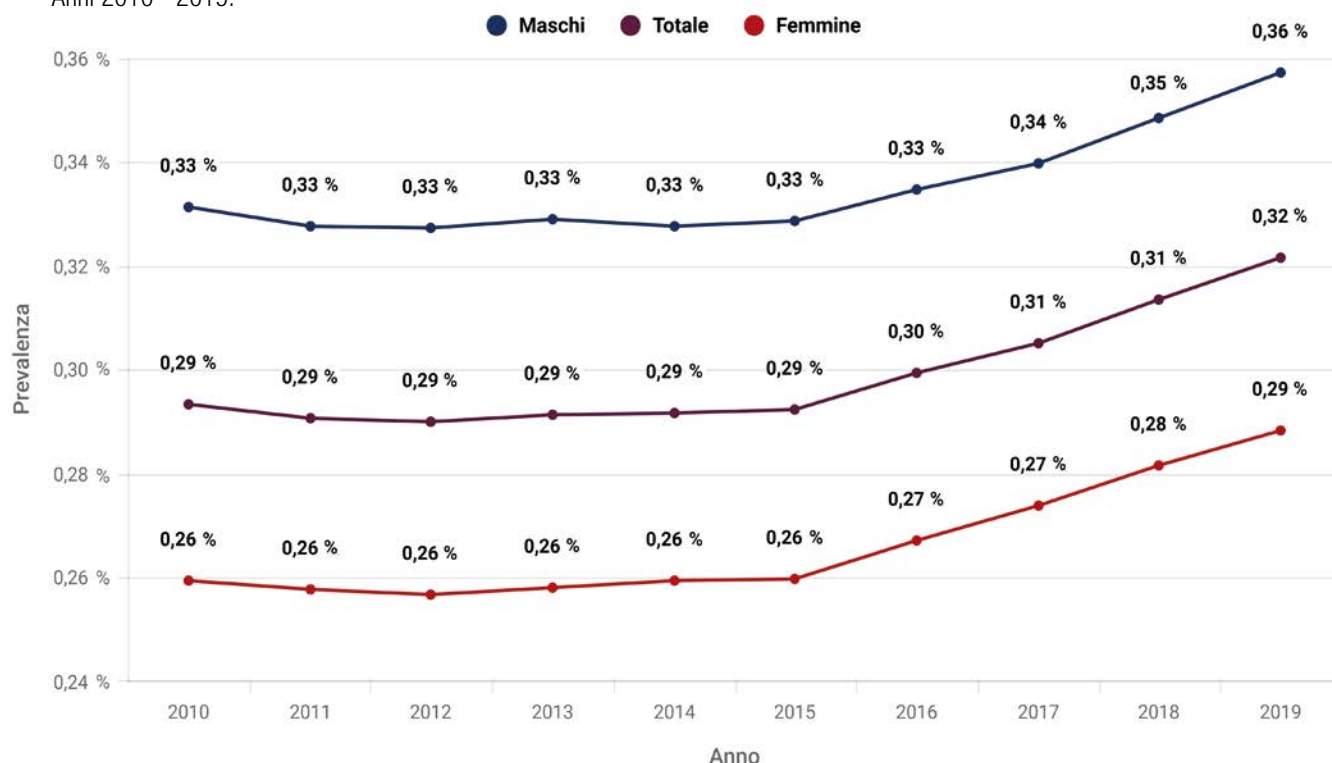


Figura 3. Prevalenza (%) di MC nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso. Anni 2010 - 2019.



risultava pari rispettivamente allo 0,32% e allo 0,42%. Per entrambe le condizioni, le prevalenze mostravano un trend crescente dal 2010 al 2019, con il sesso maschile

caratterizzato da stime superiori rispetto al femminile (Figura 2-3).

Analizzando la prevalenza delle MICI nelle varie fasce d'età, per entrambi i sessi si

osservava un progressivo incremento della stima all'aumentare dell'età, con il picco nella fascia d'età compresa tra i 65 ed i 74 anni (Figura 4).

Figura 4. Prevalenza (%) delle MICI nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso e classi d'età. Anno 2019.

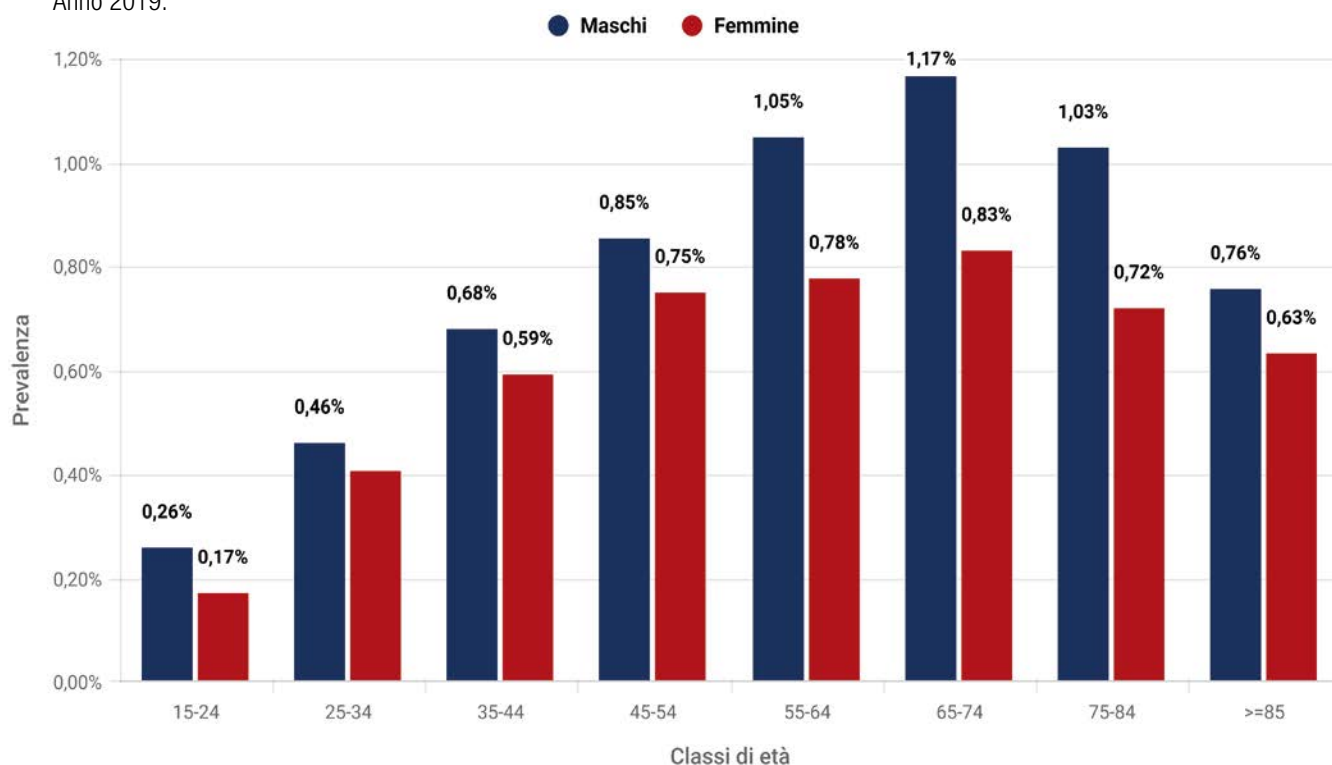


Figura 5. Prevalenza (%) delle MICI nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per regione. Anno 2019.

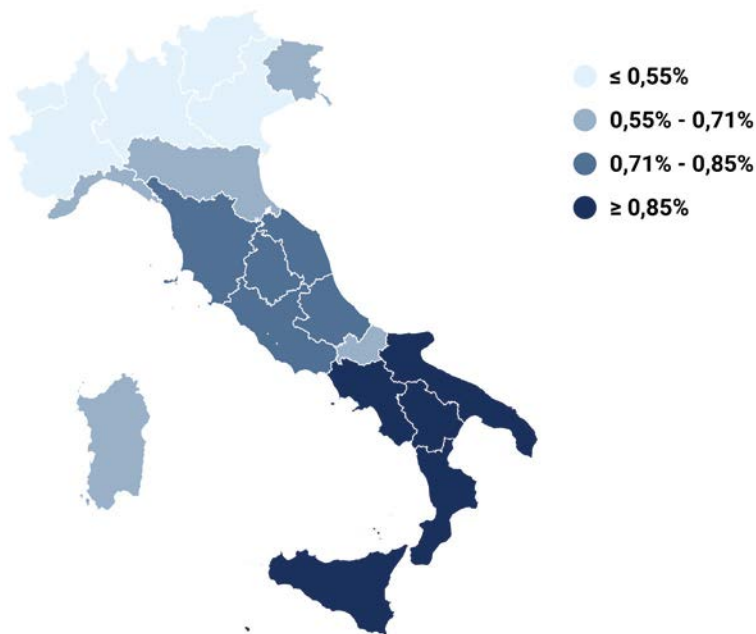
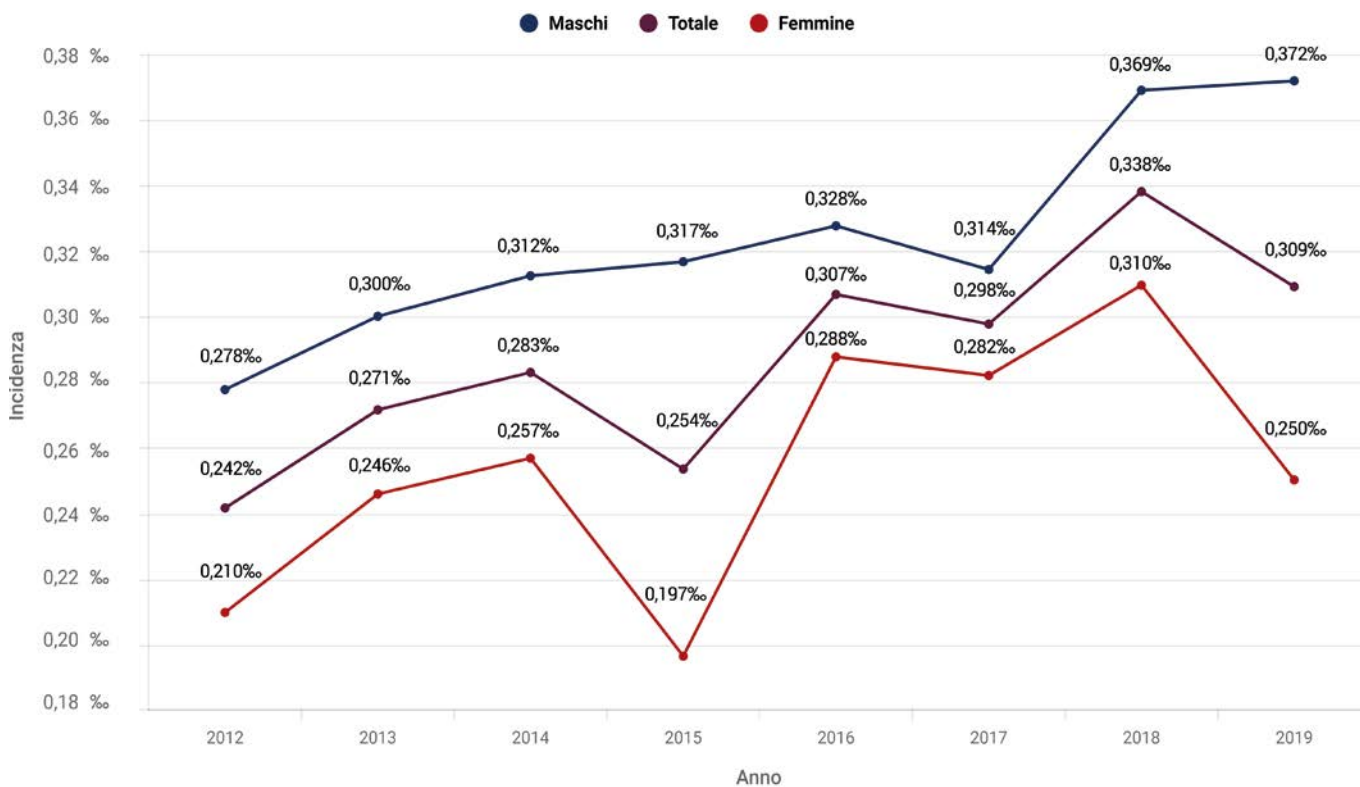


Figura 6. Incidenza (‰) delle MICI nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso. Anni 2010 - 2019.



Nota: il trend annuale dell'incidenza potrebbe risentire di variazioni dovute a: i) differenze nella modalità di registrazione della data di insorgenza della patologia, ossia data del primo contatto con il medico oppure data effettiva della diagnosi; ii) differenze nella sensibilizzazione verso la registrazione di alcune patologie; iii) differenze nell'accuratezza di registrazione dei codici ICD9.

L'analisi della prevalenza a livello regionale evidenziava una maggiore localizzazione della patologia principalmente nelle regioni del Sud (Figura 5). La regione che ha mostrato la stima più elevata è risultata essere la Sicilia (1,04%), seguita dalla Calabria (0,92%), dalla Campania (0,89%), dalla Basilicata

(0,88%) e dalla Puglia (0,86%). Per quanto riguarda l'incidenza delle MICI nel 2019, emergevano 309 nuovi casi, per una incidenza pari allo 0,31‰. L'incidenza si è mantenuta sostanzialmente stabile tra il 2012 ed il 2015, mostrando solo lievi variazioni nel corso del periodo (Figura 6).

Come per la prevalenza, l'incidenza risultava più elevata nei maschi rispetto alle femmine (M: 0,37‰ vs. F: 0,25‰). Stratificando l'analisi anche per fasce d'età questa risultava più elevata tra i 65 ed i 74 anni per i pazienti di sesso maschile (0,49‰), e tra i 55 ed i 64 anni per le femmine (0,38‰) (Figura 7).

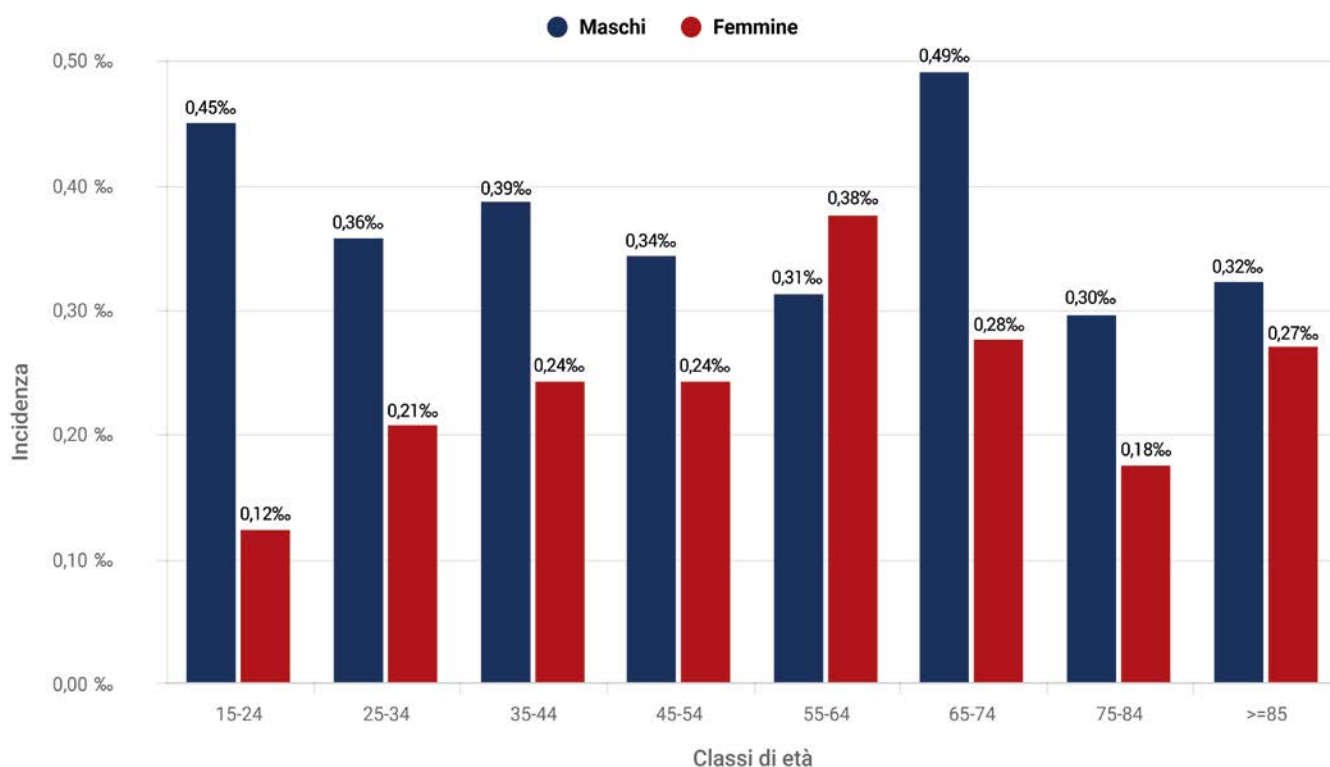


Figura 7. Incidenza (%) delle MICI nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso e classi d'età. Anno 2019.

Figura 8. Incidenza (%) di CU nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso. Anni 2010 - 2019.

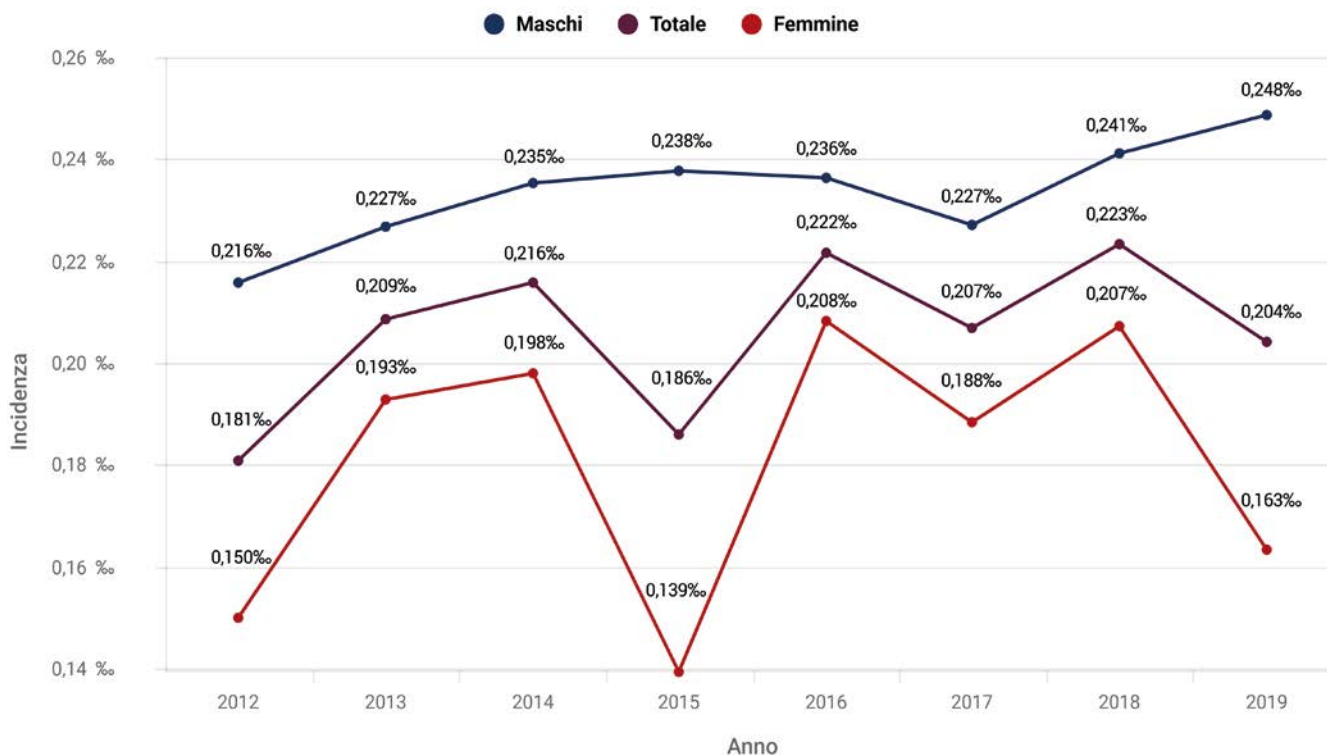
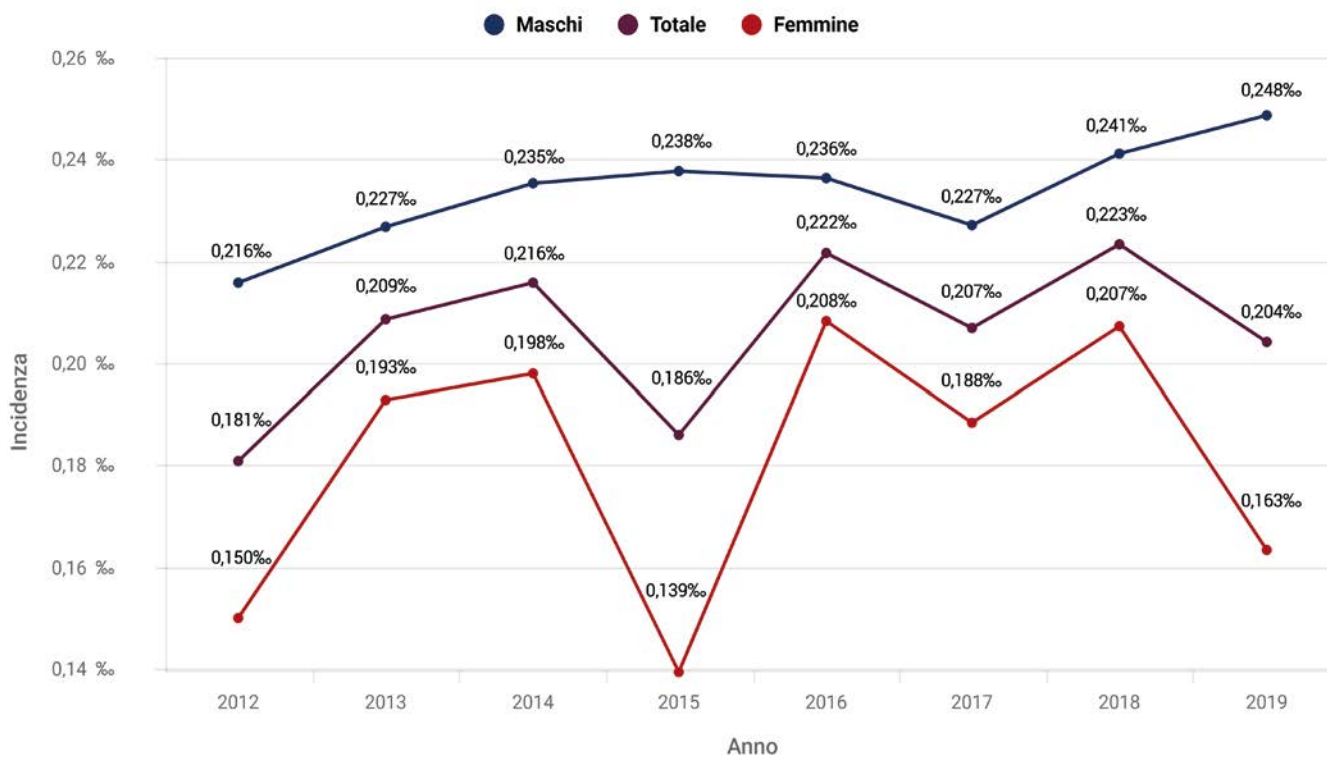


Figura 9. Incidenza (%) di MC (Malattia Cronica) nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso. Anni 2010 - 2019.



Nota per Fig. 8,9: il trend annuale dell'incidenza potrebbe risentire di variazioni dovute a: i) differenze nella modalità di registrazione della data di insorgenza della patologia, ossia data del primo contatto con il medico oppure data effettiva della diagnosi; ii) differenze nella sensibilizzazione verso la registrazione di alcune patologie; iii) differenze nell'accuratezza di registrazione dei codici ICD9.

Relativamente all'incidenza di MC e CU, questa si attestava, rispettivamente, allo 0,10‰ e allo 0,20‰ (Figura 8-9).

Analizzando l'incidenza delle MICI su base regionale, questa risultava maggiore in Campania (0,48‰), in Trentino-Alto Adige (0,36‰), Toscana (0,34‰) Sicilia (0,32‰) e Marche (0,24%) (Figura 10).

Infine, sono state analizzate le proporzioni di pazienti affetti da MICI ed in corso di trattamento farmacologico nel 2019 come sopra riportato. Tale analisi è stata inoltre stratificata per fasce d'età e per tipologia di molecola. In particolare, **le tipologie di trattamento più frequentemente**

riscontrate erano gli Aminosalicilati (23,92%), seguiti dai Corticosteroidi ad azione locale (2,99%), dagli Immunosoppressori (1,93%), dagli Antibiotici (1,75%) e dagli Steroidi sistemici (1,39%). Infine, solo lo 0,07% dei pazienti risultava essere in corso di trattamento con un farmaco biologico nel 2019.

Stratificando tale analisi in funzione della fascia d'età e tipologia di molecola, si osservava come una **bassa proporzione di pazienti**, per tutte le fasce d'età considerate, **fosse in corso di trattamento nel 2019**. Inoltre, questo fenomeno risultava più evidente all'aumentare dell'età dei pazienti.

Per tutte le fasce d'età il farmaco più utilizzato risultava essere la mesalazina, con valori compresi tra il 20,2% nei pazienti tra i 15 ed i 24 anni e il 23,1% negli over85enni.

Complessivamente, i pazienti affetti da MICI erano in trattamento, oltre che con mesalazina o sulfasalazina, principalmente con beclometasone, per quanto riguarda gli Steroidi sistemici, nonché con budesonide, azatioprina e con rifaximina. Infine, emergeva una **proporzione molto bassa di pazienti in trattamento con farmaci biologici, mai al di sopra dello 0,1%** (Tabella 1 a pagina seguente).

Figura 10. Incidenza (‰) delle MICI nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per regione. Anno 2019.

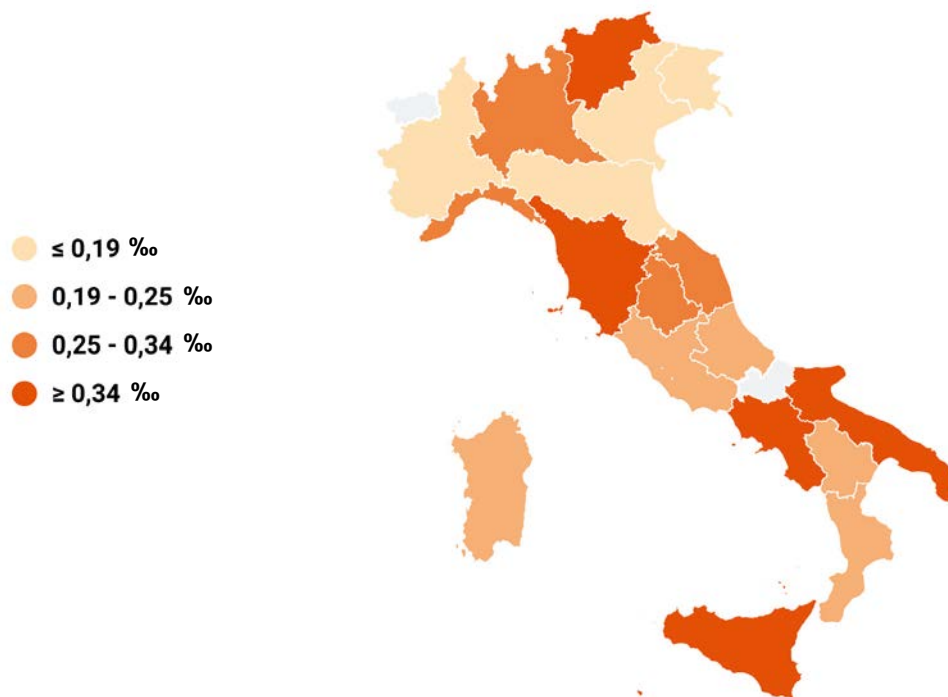


Tabella 1. Distribuzione (%) dei pazienti in funzione delle terapie farmacologiche indicate per il trattamento delle MICI, nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per classi d'età e tipologia di molecola. Anno 2019.

Fascia di età	Sulfasalazina	Mesalazina	Betametazone	Metilprednisolone	Prednisone	Budesonide	Beclometasone
15-24	6 (0.7%)	164 (20.2%)	1 (0.1%)	0 (0%)	11 (1.4%)	8 (1%)	23 (2.8%)
25-34	13 (1%)	249 (19.5%)	0 (0%)	5 (0.4%)	14 (1.1%)	20 (1.6%)	24 (1.9%)
35-44	15 (1%)	341 (22.9%)	2 (0.1%)	4 (0.3%)	16 (1.1%)	9 (0.6%)	21 (1.4%)
45-54	16 (1.1%)	358 (25.7%)	0 (0%)	2 (0.1%)	19 (1.4%)	17 (1.2%)	30 (2.2%)
55-64	11 (0.9%)	316 (27%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	13 (1.1%)	15 (1.3%)	23 (2%)
65-74	1 (0.1%)	174 (23.1%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (0.9%)	3 (0.4%)	14 (1.9%)
75-84	0 (0%)	53 (20.6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	7 (2.7%)
>=85	0 (0%)	12 (23.1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)

Fascia di età	Azatioprina	Mercaptopurina	Ciclosporina	Rifaximina	Ciprofloxacina	Levofloxacina	Metronidazolo	Biologici
15-24	28 (3.5%)	2 (0.2%)	0 (0%)	5 (0.6%)	5 (0.6%)	0 (0%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)
25-34	26 (2%)	2 (0.2%)	0 (0%)	11 (0.9%)	5 (0.4%)	0 (0%)	8 (0.6%)	1 (0.1%)
35-44	23 (1.5%)	2 (0.1%)	0 (0%)	6 (0.4%)	2 (0.1%)	0 (0%)	5 (0.3%)	1 (0.1%)
45-54	30 (2.2%)	2 (0.1%)	0 (0%)	15 (1.1%)	4 (0.3%)	0 (0%)	4 (0.3%)	1 (0.1%)
55-64	16 (1.4%)	0 (0%)	0 (0%)	22 (1.9%)	4 (0.3%)	0 (0%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
65-74	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0 (0%)	17 (2.3%)	1 (0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
75-84	1 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	0 (0%)	1 (0.4%)	0 (0%)
>=85	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Il parere del medico di medicina generale

Le MICI sono patologie multifattoriali complesse che si sviluppano in soggetti geneticamente predisposti e sono caratterizzate da un decorso cronico-ricidivante. In quanto patologie invalidanti, che colpiscono soggetti socialmente attivi ed essendo associate a comorbidità e complicanze severe, esse rappresentano un importante carico assistenziale per il MMG.

L'attività del MMG e la sua capacità di identificare senza eccessive dilazioni temporali i sintomi che possono indurre al sospetto di MICI, risultano pertanto strategiche ai fini di una diagnosi precoce e consentono di migliorare la gestione clinica e terapeutica dei

pazienti, al fine di limitare l'evoluzione della malattia verso stadi di complessità clinica che implicano per il paziente il rischio di severe e irreversibili complicanze con un'importante compromissione della Qualità di Vita.

Il ritardo diagnostico nelle MICI rappresenta infatti ancora oggi un problema rilevante, soprattutto nei casi con attività clinica lieve o con sintomi tipici della forma funzionale (IBS).

Il riconoscimento tempestivo di tutte le condizioni che possono far sospettare una MICI consentirebbe di ridurre la latenza di tempo che oggi ancora intercorre tra la comparsa dei sintomi e il momento in cui viene effettuata la conferma diagnostica.

Dall'analisi dei nostri dati si rileva un

progressivo aumento della prevalenza sia di MC che di CU, specie nelle regioni meridionali, con un trend in continua crescita negli ultimi anni. Questo è confermato dai dati di incidenza che sono espressione di una maggiore attenzione da parte del MMG verso una diagnosi precoce. La conoscenza delle MICI, la più facile accessibilità alla colonscopia rispetto ad alcuni anni fa, e l'aumentata prevalenza delle malattie autoimmuni nella popolazione generale hanno probabilmente contribuito alla crescita di questi dati.

Le MICI sono generalmente considerate patologie dei soggetti giovani adulti, ed i nostri dati confermano una loro maggiore distribuzione in queste fasce d'età con un picco d'incidenza

nella seconda/terza decade di vita e una prevalenza maggiormente rappresentata tra i 55 e i 74 anni.

Occorre comunque sottolineare come ci sia una significativa proporzione di nuovi casi di MC e CU diagnosticati negli individui più anziani e tale numero è destinato ad aumentare se si considera l'elevato numero di pazienti giovani affetti da tali patologie e l'impatto trascurabile delle MICI sulla mortalità.

Analizzando le informazioni sulla gestione terapeutica dei pazienti notiamo che gran parte di loro sono in trattamento con mesalazina, mentre appare limitato l'utilizzo dei farmaci biologici. Ciò conferma la buona conoscenza da parte del MMG per quanto riguarda l'utilizzo di mesalazina, farmaco tutto sommato maneggevole e quasi privo di effetti collaterali importanti.

Al contrario, vi è scarsa familiarità e confidenza relativamente all'uso di terapia con immunosoppressori e soprattutto con farmaci biologici.

Verosimilmente, questi farmaci, attualmente in gestione prescrittiva ai centri specialistici ospedalieri, sono poco maneggevoli e il loro monitoraggio

tende a sfuggire al controllo del MMG. Pertanto, il loro utilizzo non può essere correttamente pesato dall'analisi dei nostri dati e richiederebbe una valutazione condivisa con i registri di patologia dei centri specialistici prescrittori.

La gestione del paziente affetto da MICI, ed in particolare della relativa gestione terapeutica, rappresenta una barriera per il MMG, riflettendo un certo disagio nella sua completa presa in carico. Ciò deriva dalla limitata consapevolezza e disponibilità in merito alla gestione clinica che inevitabilmente richiede il ricorso ad indagini specialistiche e alla corretta applicazione dei protocolli farmacologici per una patologia complessa e di grande impatto nella vita dei pazienti che ne sono affetti.

Per approfondire...

- Guan Q., **A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease.** J Immunol Res. 2019 Dec 1;2019:7247238
- S. C. Ng, H. Y. Shi, N. Hamidi et al., **Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies.** Lancet, vol. 390, no. 10114, pp. 2769–2778, 2018.
- Yeshi K, Ruscher R, Hunter L et al., **Revisiting Inflammatory Bowel Disease: Pathology, Treatments, Challenges and Emerging Therapeutics Including Drug Leads from Natural Products.** J Clin Med. 2020 Apr 28;9(5):1273
- M. Gajendran, P. Loganathan, A. P. Catinella, and J. G. Hashash, **A comprehensive review and update on Crohn's disease.** Disease-a-Month, vol. 64, no. 2, pp. 20–57, 2018.
- Coordinamento nazionale delle Associazioni dei Malati Cronici (CnAMC). **Il percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) nelle malattie infiammatorie croniche dell'intestino, malattia di crohn e colite ulcerosa.** <https://amiciitalia.eu/sites/default/files/RapportoPDTAMICI.pdf>

RICERCA INTERNAZIONALE

Identificazione e predizione del morbo di Alzheimer: uno studio basato sulla popolazione della Medicina Generale

Giulia Grande¹, **Davide L. Vetrano**^{1,2,3}, **Francesco Mazzoleni**⁴, **Valeria Lovato**⁵, **Mario Pata**⁵, **Claudio Cricelli**⁴, **Francesco Lapi**⁶

¹ Aging Research Center, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet and Stockholm University, Stockholm, Sweden. ² Department of Geriatrics, Catholic University of Rome, Rome, Italy. ³ Centro di Medicina dell'Invecchiamento, Fondazione Policlinico "A. Gemelli" IRCCS, Rome, Italy. ⁴ Italian College of General Practitioners and Primary Care, Florence, Italy. ⁵ Roche S.p.A, Monza, Italy. ⁶ Health Search, Italian College of General Practitioners and Primary Care, Florence, Italy.

Tratto da: ***Dementia and Geriatric Cognitive Disorders***

Sito web: <https://www.karger.com/Article/Abstract/509379>

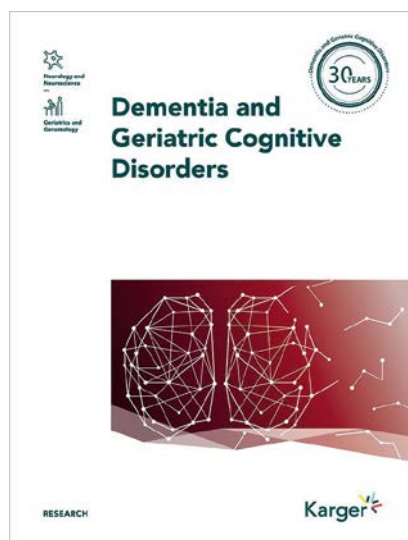
Il contesto

La demenza rappresenta una sfida importante per una società che come la nostra sta progressivamente andando incontro ad invecchiamento. Si prevede infatti che nel 2050 circa 130 milioni di persone saranno affette da demenza, con un conseguente aumento nell'impatto della condizione sul Sistema Sanitario Nazionale (SSN). In questo contesto, il Medico di Medicina Generale (MMG) sarà sempre di più una delle figure centrali a disposizione del SSN. Difatti, i MMG sono solitamente i primi operatori sanitari ai quali i pazienti o le loro famiglie si rivolgono in merito al loro stato di salute. Tutto ciò vale anche in seguito alla prima insorgenza dei disturbi della memoria.

I MMG hanno il compito di promuovere un approccio di tipo preventivo all'insorgenza di disfunzioni cognitive legate all'età e di indirizzare i pazienti verso lo specialista in modo da garantire e favorire una diagnosi tempestiva della condizione. **Ad oggi, tuttavia, vi è una carenza di Linee Guida (LL.GG.) che siano in grado di guidare e migliorare**

l'approccio diagnostico alla malattia di Alzheimer (AD) nel setting delle cure primarie.

Su tali premesse, utilizzare i dati della Medicina Generale come quelli presenti nel database Health Search (HS), permette di quantificare e



caratterizzare tale condizione così da porre le basi per pianificare le migliori strategie preventive e garantire una migliore assistenza alle persone a rischio di AD.

Lo studio

In tale scenario, il seguente studio si è posto l'obiettivo di investigare l'epidemiologia della AD, in termini di prevalenza e incidenza, nonché di identificarne i possibili predittori, attraverso l'utilizzo dei dati della medicina generale italiana.

Per valutare l'impatto epidemiologico di tale condizione è stata selezionata una coorte di pazienti con età ≥ 60 e presenti (attivi) nel database al 31 dicembre 2016. Mediante specifici codici ICD9-CM sono stati identificati tutti i pazienti affetti da AD. Diversamente, per l'identificazione dei predittori è stato utilizzato un approccio dinamico basato sulla selezione di tutti i pazienti attivi tra l'inizio dell'anno 2002 e la fine del 2016. All'interno di questo periodo sono stati identificati tutti i casi di AD, nonché i rispettivi controlli (pazienti sani), tramite i quali è stato possibile identificare i potenziali fattori predittivi l'insorgenza della patologia. Tali fattori comprendevano variabili sociodemografiche e sullo stile di vita nonché variabili cliniche, trattamenti farmacologici riportati in cartella clinica,

oltre a segni e sintomi tipici della fase prodromica della malattia. Infine, sono stati considerati i dati relativi al Mini-Mental State Examination (MMSE) e sulle menomazioni nelle attività di base (ADL) e strumentali (IADL) della vita quotidiana. **Lo studio ha rilevato che, al 31 dicembre 2016, la prevalenza di AD fosse pari allo 0,8%, con un range compreso tra lo 0,1% tra i sessantenni ed il 2,4% tra i nonagenari. Complessivamente sono stati identificati 1.889 casi incidenti di AD, per un tasso di incidenza dello 0,09% (valori compresi tra lo 0,02% nei sessantenni e lo 0,2% negli ottantenni).**

Tali stime risultavano inferiori rispetto a quanto previsto nella popolazione generale. **Tuttavia, i pochi studi pubblicati su dati delle cure primarie, stimavano la prevalenza e l'incidenza della demenza, mentre nessuno di questi analizzava l'impatto epidemiologico specificatamente dell'AD.** Inoltre, la bassa incidenza riscontrata in questo studio poteva dipendere anche da altri elementi, tra i quali il fatto che **l'AD è una malattia cronica progressiva caratterizzata da un declino cognitivo spesso sottile, e che conseguentemente la sua individuazione può essere difficile per i MMG durante l'attività clinica quotidiana.** Allo stesso modo, come dimostrato in altri studi, **i MMG potrebbero avere una maggiore difficoltà nel segnalare i casi lievi di demenza, essendo più inclini a diagnosticare quei pazienti con stadi di malattia da moderati a gravi.** Infine, in Italia, **la diagnosi, la gestione delle terapie farmacologiche, i servizi socio-assistenziali offerti alle persone con demenza e alle loro famiglie sono principalmente ad opera dei centri specialistici.**

Per quanto concerne i segni e sintomi riscontrati dai MMG per molti dei casi con AD identificati nel database, questi risultavano essere molto spesso antecedenti a quelli riscontrati nei referti

specialistici, se si considerava il periodo compreso tra 1-2 anni prima della diagnosi. Tuttavia, solo una quota ridotta di **casi riportava i primi segni e sintomi e/o erano stati visitati da uno specialista da 3 fino a più di 10 anni prima la diagnosi di AD.** Tutto ciò, può essere dovuto alla mancanza di indicazioni e/o di LL.GG. per la valutazione del deterioramento cognitivo nel setting delle cure primarie, con una conseguente riduzione nella possibilità per i MMG di effettuare diagnosi tempestive e indirizzare i pazienti verso un'assistenza specialistica.

Per quanto riguarda l'identificazione dei predittori di insorgenza di AD, molti di quelli considerati risultavano essere fortemente associati con la diagnosi di tale condizione. In particolare, **la presenza di allucinazioni, agitazione, ansia, comportamento motorio aberrante e deficit di memoria mostravano una forte associazione con l'insorgenza di AD.** Alcuni di questi possono essere inquadrati nel contesto di un deterioramento cognitivo lieve, il quale può riflettere una diagnosi clinica precoce della demenza prodromica.

In merito alle comorbidità e ai trattamenti farmacologici, la presenza di una precedente diagnosi di depressione e diabete, nonché l'uso di aspirina a basso dosaggio e di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) risultavano essere tutti fattori associati ad una maggiore probabilità di diagnosi di AD. I sintomi neuropsichiatrici, sono comuni nel paziente con AD e possono far parte del quadro clinico della demenza, anche nelle sue fasi iniziali. **In particolare, la depressione sembra determinare uno squilibrio a livello ormonale, ridurre i volumi dell'ippocampo e compromettere il rilascio dei neurotrasmettitori che sono cruciali non solo nella regolazione dell'umore ma anche di diverse funzioni cognitive, come la memoria.**

Relativamente all'associazione tra

uso di aspirina a basso dosaggio e diabete con l'insorgenza di AD, è ben noto come le patologie cardiovascolari determinino lesioni cerebrovascolari, le quali contribuiscono all'atrofia cerebrale, alla neuro-degenerazione e alla deposizione di amiloide tipica dell'AD.

Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

Lo studio dimostra l'importanza del database HS nel valutare l'impatto epidemiologico di una condizione complessa come l'AD, nonché di poterne analizzare e identificare i predittori a livello della popolazione generale, risultando, di fatto, uno strumento utile a favorire un'identificazione e presa in carico precoce di tali pazienti.

I risultati di questa analisi mostrano, ancora una volta, l'unicità del database HS che avendo a disposizione anche più di 10 anni di storia medica registrata, consente di individuare i predittori di una patologia a lenta insorgenza come l'AD.

Nonostante dallo studio emerga la necessità di migliorare ulteriormente l'identificazione e la registrazione di tale condizione, **è possibile giungere alla conclusione che i dati della Medicina Generale rappresentano una fonte preziosa e affidabile per lo studio della AD.**

Quanto emerso dallo studio supporta l'idea che i dati inclusi nel database HS e raccolti da MMG qualificati siano in grado di fornire informazioni utili per l'implementazione delle migliori strategie preventive e per garantire la migliore assistenza possibile alle persone a rischio di AD.

Collaborazioni e Progetti Nazionali



CEIS Tor Vergata

www.ceistorvergata.it

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



IQVIA Italia

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

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



ISTAT

www.istat.it

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



Istituto Superiore di Sanità

www.iss.it

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



Ministero della Salute

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

www.ot11ot2.it/dfp-organismo-intermedio/progetti/analisi-dei-fattori-di-produzione-resilienza-e-sviluppo-del-ssn

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

OsMed (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali)



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

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

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

OsMed (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali)



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

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

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

Osservatorio Nazionale sulla Salute delle Regioni Italiane

www.osservasalute.it



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

Collaborazioni e Progetti Internazionali



EMIF - Platform (European Medical Information Framework)

www.emif.eu

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



European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance

www.encepp.eu

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



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

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

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



The PHARMO Insitute

www.pharmo.nl

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



Health Search Dashboard

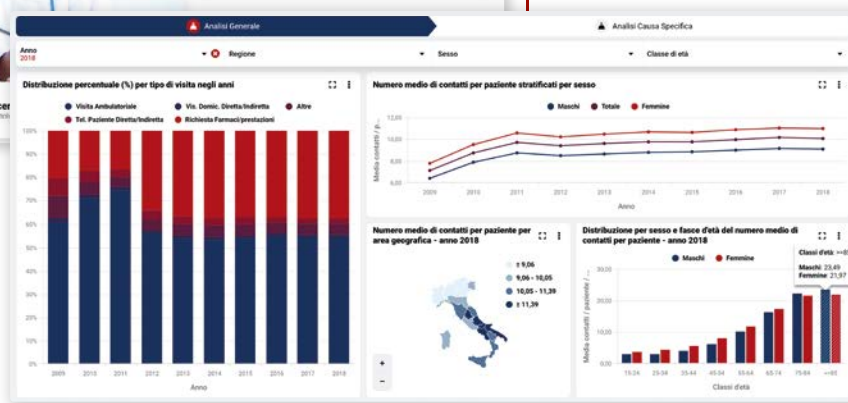
Health Search Dashboard

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

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

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

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

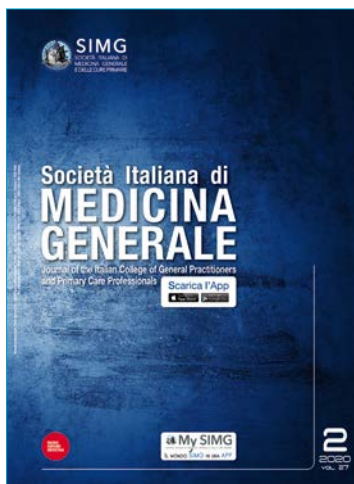


- Problematiche Pneumologiche
- Problematiche Dermatologiche e Osteomuscolari
- Problematiche Cardiocircolatorie
- Problematiche Renali e Urologiche
- Problematiche Andrologiche
- Problematiche Gastroenterologiche
- Problematiche del Sonno
- Problematiche Endocrinologiche
- Problematiche Metaboliche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

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



www.healthsearch.it/dashboard



Informativa Regolamentare

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

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

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

Istruzioni per gli Autori



<https://goo.gl/P5PNws>

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

Le richieste di pubblicazione devono essere indirizzate a:
rivista@simg.it.

Articoli

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

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

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

Casi Clinici

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

Iconografia

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

Bibliografia Essenziale

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

Esempi di corretta citazione bibliografica per:
articoli e riviste:

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

libri:

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

capitoli di libri o atti di Congressi:

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

L'ANGOLO DELLO SPECIALISTA

Farmaci oppiacei: esploriamo questo mondo

Le risposte agli interrogativi del medico di medicina generale – Parte 3

Introduzione

Alberto Magni

Medico di Medicina Generale, Responsabile delle Politiche Giovanili SIMG

Un corretto e appropriato utilizzo dei farmaci oppiacei richiede una conoscenza da parte del medico di medicina generale dei principali effetti collaterali al fine di prevenire gli stessi qualora possibile, e monitorare l'insorgenza di effetti collaterali attraverso un monitoraggio del paziente. In questo articolo verranno presi in analisi i meccanismi farmacologici che determinano la comparsa di effetti collaterali, la gestione degli effetti indesiderati con un particolare focus sulla *opioid-induced bowel dysfunction*. L'aderenza alla terapia con farmaci oppiacei è strettamente correlata alla tollerabilità degli stessi da parte del paziente e una corretta gestione degli effetti indesiderati consente un miglior raggiungimento degli effetti terapeutici.

Gli oppiacei non agiscono solo come analgesici, ma hanno anche degli effetti centrali e periferici che sono responsabili di effetti collaterali noti. Qual è il meccanismo con cui questi farmaci determinano questi effetti collaterali?

Diego Fornasari

Professore Associato di Farmacologia, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslationale, Università degli Studi di Milano

I recettori μ oppioidi, che sono il bersaglio molecolare principale degli oppiacei usati in terapia, sono ampiamente diffusi nel sistema nervoso centrale e periferico, ma anche nei tessuti extraneuronali, come alcuni tipi di cellule infiammatorie. Questi recettori sono fisiologicamente stimolati dagli oppioidi endogeni e regolano delle importanti funzioni, inclusa l'analgesia. I farmaci oppiacei

utilizzati a scopo analgesico non distinguono tra i diversi recettori μ coinvolti nei diversi circuiti e, oltre alla stimolazione dei recettori coinvolti nell'analgesia, stimolano anche tutti gli altri, causando degli effetti indesiderati. Pertanto, effetti avversi quali la nausea, il vomito, la stipsi e la depressione respiratoria possono essere facilmente spiegati in questa prospettiva. Per esempio,

la nausea e il vomito dipendono dalla stimolazione dei recettori oppioidi espressi nella "trigger zone" del tronco cerebrale, mentre la depressione respiratoria dipende dall'attività inibitoria che i recettori μ esercitano sui centri respiratori del tronco cerebrale. In alcuni casi, alcuni effetti si riducono nel tempo fino a scomparire, un fenomeno noto come "tolleranza", in buona parte

Conflitto di interessi

Alberto Magni dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento con Angelini, Grünenthal, Pfizer, Ibsa Farmaceutici e Alfasigma, Luca Miceli e Renato Vellucci dichiarano nessun conflitto di interessi. Diego Fornasari dichiara di aver ricevuto finanziamenti o hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento con Abiogen, Grünenthal, Molteni, SPA e Zambon.

How to cite this article: Magni A, Fornasari D, Luca Miceli L, et al. Farmaci oppiacei: esploriamo questo mondo. Le risposte agli interrogativi del medico di medicina generale – Parte 3. Rivista SIMG 2021;28(3):34-36.

© 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>

dipendente dalla desensitizzazione e dalla internalizzazione (rimozione dalla superficie delle cellule) dei recettori μ . Per tali motivi, la nausea e il vomito, dopo i primi giorni, tendono a diminuire. Tuttavia, per ragioni non ancora chiaramente comprese, alcuni eventi avversi non vanno in tolleranza e, quando possibile, richiedono di essere trattati per garantire l'aderenza dei pazienti al trattamento. È questo il caso della stipsi. I recettori μ oppioidi sono abbondantemente espressi nei plessi mioenterico e sottomucoso, rispettivamente di Auerbach e Messner, che innervano tutto il tratto gastroenterico e ne controllano la motilità e le secrezioni. Il ruolo dei recettori μ è complesso sulle attività del tratto gastro-enterico, ma in condizioni di stimolazione generalizzata, come nel caso di una terapia con oppiacei, prevale l'effetto inibitorio sia sulla peristalsi che sulle secrezioni, con l'instaurarsi della stipsi. Questo importante e debi-

litante effetto avverso può essere contrastato dalla co-somministrazione di farmaci antagonisti dei recettori μ , che non passino la barriera emato-encefalica e quindi non interferiscano con l'analgesia. Antagonisti come il naloxone possono essere utilizzati in associazione fissa con l'agonista, in questo caso l'ossicodone, o essere somministrati separatamente. Quest'ultima classe di farmaci prende il nome di PAMORA (*peripherally acting μ -opioid receptor antagonists*) e include naldemedina e naloxegol. Più complesso è invece il problema dell'instaurarsi della dipendenza psichica da oppioidi ("addiction" nella letteratura anglosassone, dal latino "abducere", che significa distogliere o impossessarsi). I recettori μ oppioidi sono localizzati lungo le vie mesostriali coinvolte nella "gratificazione" e certamente sono coinvolti nei meccanismi di dipendenza. Tuttavia, i dati sperimentali hanno dimostrato che gli individui con un

dolore cronico vanno incontro a una riduzione, se non addirittura a una deplezione, di questi recettori in queste aree, escludendo di fatto che la semplice stimolazione possa indurre la dipendenza. D'altra parte, il numero di soggetti che sviluppano una dipendenza psichica tra i pazienti con un dolore cronico, oncologico o non oncologico, è comunque limitata. Gli studi clinici hanno evidenziato che esistono dei fattori predisponenti allo sviluppo di una dipendenza, che, soprattutto nel dolore non oncologico, devono essere presi in considerazione prima dell'inizio di una terapia antalgica basata sull'uso di oppioidi.

Riferimenti bibliografici

- 1 Labianca R, Sarzi-Puttini P, Zuccaro SM, et al. Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain. *Clin Drug Investig* 2012;32(Suppl 1):53-63.

Per ottimizzare la terapia con gli oppiacei, è importante anche saper gestire gli effetti collaterali correlati. Quali sono le categorie di pazienti in cui è necessario avere un diverso approccio nell'impiego di oppiacei?

Luca Miceli

Responsabile Medicina del Dolore Clinica e Sperimentale, IRCCS CRO, Aviano (PN)

I farmaci oppiacei hanno degli effetti collaterali che, il più delle volte, possono essere gestiti agevolmente. La confusione mentale, la nausea e il vomito sono generalmente transitori e confinati ai primi giorni di terapia, specialmente se si incrementano i dosaggi con gradualità. L'insufficienza renale, relativamente diffusa tra la popolazione anziana, richiede un'adeguata idratazione e la scelta di molecole possibilmente diverse dalla morfina, poiché essa produce metaboliti attivi che potrebbero accumularsi nell'organismo di tale popolazione. Farmaci utili all'uopo sono il fentanile e la buprenorfina¹, disponibili in Italia per lo più in formulazioni transdermiche. In caso di un'insufficienza epatica, occorre invece cautela con pressoché tutte le molecole di oppiacei. Un effetto collaterale di particolare rilevanza è la stipsi, per la quale difficilmente si sviluppa una tolleranza e che una volta instaura-

tasi tende quindi a persistere; tale effetto richiede l'utilizzo di lassativi di vario genere (ad es. osmotici), ma spesso, soprattutto a delle posologie elevate di oppiacei, si rende necessario l'utilizzo di associazioni dell'oppiaceo con un'antagonista (ad es. associazioni di ossicodone/naloxone) o l'utilizzo di specifiche sostanze denominate PAMORA (*Peripherally acting μ -opioid antagonist*), utilizzabili per via orale e capaci di antagonizzare l'effetto degli oppiacei a livello intestinale (ad es. naloxegol e naldemetina)². Per quanto riguarda gli altri effetti collaterali (ad es. nausea/vomito, confusione mentale), il trattamento prevede un'adeguata idratazione del paziente e, se necessario, una rivalutazione della posologia del farmaco e/o della sua formulazione (*short acting versus long acting*). In taluni casi può essere necessario ricorrere alla somministrazione di farmaci specifici (ad es. dei

procinetici, come la metoclopramide, oppure degli antiemetici, come l'ondansetron in caso di nausea e/o vomito). Ricordiamo che alcuni oppiacei (ad es. tramadolo) possono potenziare l'effetto (cosiddetta "sindrome serotoninergica") degli antiserotonergici e deve quindi essere utilizzata una particolare cautela nell'utilizzare, ad esempio, l'ondansetron come antiemetico in concomitanza con essi.

Bibliografia

- 2 Raina R, Krishnappa V, Gupta M. Management of pain in end-stage renal disease patients: short review. *Hemodial Int* 2018;22:290-296. <https://doi.org/10.1111/hdi.12622>
- 3 Pergolizzi JV Jr, Christo PJ, LeQuang JA, et al. The use of peripheral mu-opioid receptor antagonists (PAMORA) in the management of opioid-induced constipation: an update on their efficacy and safety. *Drug Des Devel Ther* 2020;14:1009-1025. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S221278>

Con l'impiego degli oppiacei si possono presentare alcuni effetti collaterali che possono interferire con l'impiego dei farmaci analgesici; come si identificano e come si trattano gli effetti collaterali più frequenti?

Renato Vellucci

Professore a Contratto Università di Firenze, Dirigente Medico, SODc di Cure Palliative e Terapia del Dolore, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Gli oppioidi sono dei farmaci spesso indispensabili nella cura del dolore acuto o cronico e il loro utilizzo comporta il rischio di effetti indesiderati (EA), che potrebbero ridurre la qualità della vita dei pazienti e aumentare i costi dell'assistenza sanitaria. Gli EA più comunemente osservati durante la terapia con gli oppiacei sono la sedazione e quelli inerenti all'apparato gastrointestinale, identificati come una disfunzione intestinale indotta da oppioidi – OIBD, *opioid-induced bowel dysfunction* – (Tab. I). La stipsi e un'evacuazione incompleta (OIC) sono i sintomi più frequenti nel contesto dell'OIBD. La prevalenza dell'OIC varia tra il 60 e il 90% nei soggetti affetti da cancro, tra il 40 e il 60% nei pazienti con un dolore non oncologico e fino al 91,7% nei pazienti in terapia sostitutiva oppioidea. A differenza di altri effetti indesiderati, quali nausea e sedazione, raramente si sviluppa una tolleranza verso l'OIC (Tab. II). Circa un terzo dei pazienti affetti da OIC riduce o salta le dosi di farmaco o, nel 35% dei casi, interrompe la terapia per migliorare i movimenti intestina-

li, con un conseguente aumento del dolore (90% dei casi). Il trattamento con i lassativi è molto comune, ma, oltre a non agire sul meccanismo determinante l'OIC ed essere inefficaci in più del 50% dei pazienti, il loro uso è gravato da alcuni effetti indesiderati. Secondo diverse linee guida i lassativi sono raccomandati come terapia di prima linea per la gestione dell'OIC, mentre nell'OIC non risolta sono consigliati gli antagonisti del recettore μ degli oppioidi ad azione periferica (PAMORA, *peripherally acting μ -opioid receptor antagonists*). I PAMORA sono una classe di farmaci che prende di mira il meccanismo alla base dell'OIC, senza influenzare gli effetti analgesici degli oppiacei. Il PAMORA di più recente introduzione sul mercato è la naldemedina, la quale possiede una struttura chimica che le impedisce di attraversare la barriera emato-encefalica (non modifica l'analgesia). La naldemedina

può essere assunta con o senza cibo e in combinazione o meno con i lassativi, anche nei pazienti con un'insufficienza renale grave e con un'insufficienza epatica lieve o moderata. I dati disponibili dimostrano che la naldemedina è un'opzione terapeutica efficace e generalmente ben tollerata per l'OIC nei pazienti oncologici e non, affetti da dolore cronico. In forza della recente revisione della "Nota 90", la naldemedina può essere prescritta a tutti i pazienti in terapia cronica con oppiacei che soffrono di OIC, trattati in precedenza con almeno due lassativi (Tab. III), indipendentemente dal tipo di patologia, oncologica o meno.

Approfondimenti bibliografici

https://www.researchgate.net/publication/342393154_annuo_iii_-_n_1_marzo_2020_patient_and_clinical_practice_naldemedina_e_trattamento_della_stipsi_indotta_da_oppioidi

TABELLA I.

Eventi avversi dell'apparato gastrointestinale indotti da oppioidi OIBD.

Costipazione ed evacuazione incompleta (OIC) (81%)
 Reflusso gastroesofageo
 Gonfiore
 Dolore addominale
 Anoressia
 Secchezza delle fauci
 Nausea
 Vomito

TABELLA II.

Criteri Roma IV per l'OIC.

1. Sforzo in più di un quarto (25%) delle defecazioni
2. Feci granulose e dure (BSFS 12) in più del 25% delle defecazioni
3. Sensazione di evacuazione incompleta in più del 25% delle defecazioni
4. Sensazione di ostruzione/blocco anorrettale in più del 25% delle defecazioni
5. Manovre manuali per facilitare in più del 25% delle defecazioni (ad es. evacuazione digitale, supporto del pavimento pelvico)
6. Meno di tre evacuazioni spontanee a settimana

TABELLA III.

Nuova nota 90.

Metilnaltrexone
 Naldemedina
 Naloxegol

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni: soggetti in terapia cronica con oppiacei e con una diagnosi di costipazione indotta da oppiacei secondo i criteri di ROMA-IV, che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche:

- terapia cronica e continuativa con oppiacei
- resistenza al trattamento con almeno due lassativi, di cui uno ad azione osmotica (la resistenza è definita come la mancata risposta dopo 3 giorni)

Levotiroxina: dagli estratti purificati di tiroide animale, alle nuove formulazioni liquida e soft-gel

Carolina Di Somma

Dipartimento di Endocrinologia, AOU Federico II di Napoli

La levotiroxina è la terapia standard per i pazienti con una riduzione dei livelli degli ormoni tiroidei (ipotiroidismo), una fra le malattie endocrine più comuni che colpisce circa il 5% delle persone in tutto il mondo¹. Anche se la terapia con levotiroxina – dalla sua introduzione nel 1949 – ha sostanzialmente migliorato la vita di milioni di pazienti ipotiroidici, rimane aperto il problema della complessità del trattamento per il mantenimento dell'eutiroidismo biochimico e clinico dei pazienti¹.

Breve storia della levotiroxina^{1,2}

La tiroxina fu isolata il *giorno di Natale del 1914 da Kendall*. La sua struttura chimica fu determinata nel 1926 da Harington e sintetizzata nel 1927 da Harington e Barger. La molecola era inizialmente ottenuta da *estratti parzialmente purificati di tiroide bovina o di tiroide essiccata di ovini e suini*¹. *L'acidità della tiroxina naturale*, che comportava un ridotto assorbimento con conseguente bassa biodisponibilità, ha rappresentato un problema irrisolto per oltre 20 anni dopo la sua scoperta. Finalmente, *nel 1949 fu elaborato un prodotto a base di tiroxina sodica* completamente di sintesi, commercializzato dapprima negli Stati Uniti e alcuni anni dopo in Europa, segnando una nuova era nel trattamento dell'ipotiroidi-

smo. La tiroxina sodica (levotiroxina) forniva infatti un composto ormonale tiroideo più stabile ed efficace¹.

Assorbimento della levotiroxina: circa il 62-82% della levotiroxina viene assorbito dopo la somministrazione orale. Questo assorbimento avviene entro le prime 3 ore dall'ingestione ed è localizzato principalmente nel digiuno e nell'ileo. Poiché l'assorbimento di levotiroxina è massimo quando lo stomaco è vuoto, si comprende quindi l'importanza dell'acidità gastrica in questo processo².

Come dosare la levotiroxina¹

Il *dosaggio iniziale di levotiroxina* dipende principalmente da 3 fattori del paziente:

- funzione tiroidea residua;
- peso corporeo o massa magra;
- livello di tirotropina o ormone stimolante la tiroide (TSH).

Ulteriori fattori, come età e sesso del paziente o stato menopausale per le donne, hanno solitamente importanza sebbene di entità minore. Anche altri fattori fisiologici, come gravidanza e funzionalità gastro-intestinale, possono essere rilevanti.

La dose iniziale di levotiroxina può variare notevolmente da un minimo di 12,5-25 mcg a 100-175 mcg, in base alla funzione tiroidea residua, all'età e alla durata della patologia.

Il dosaggio iniziale di levotiroxina va poi solitamente adeguato – indipendentemente dal metodo utilizzato per stimare la dose iniziale – in relazione a molteplici fattori, tra cui:

- caratteristiche individuali del paziente;
- possibili variazioni di assorbimento di levotiroxina;
- effetti di concomitanti terapie o condizioni cliniche.

Data l'emivita della levotiroxina (~1 settimana), la **rivalutazione** dello stato tiroideo in base ai livelli sierici di TSH – ed eventualmente di tiroxina libera (FT4) – è indicata **dopo 6 settimane di terapia**, quando è raggiunto lo *steady state* farmacocinetico. Se il TSH non va a *target*, si aumenta o si riduce la dose di levotiroxina. Quando il valore desiderato di TSH è raggiunto, può essere opportuna una conferma con un test di laboratorio dopo 3-6 mesi e, successivamente, una volta l'anno, a seconda delle condizioni cliniche.

Il dosaggio di mantenimento va poi costantemente monitorato. Poiché la levotiroxina viene solitamente somministrata per tutta la vita, vanno considerate diverse situazioni che possono intervenire negli anni, in grado di indurre la necessità di adattare il dosaggio del farmaco per mantenere l'eutiroidismo. Per esempio:

- cambiamenti fisiologici del paziente nel corso degli anni;
- condizioni cliniche concomitanti;

Conflitto di interessi

L'Autrice dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite: Di Somma C. Levotiroxina: dagli estratti purificati di tiroide animale, alle nuove formulazioni liquida e soft-gel. Rivista SIMG 2021;28(3):37-40.

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



OPEN ACCESS

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

- interazione con determinati farmaci;
- pazienti che hanno subito cambiamenti di peso o ormonali;
- donne in gravidanza.

Questi aggiustamenti devono essere gestiti con cautela. *Dosaggi eccessivi* dovrebbero essere evitati, in particolare negli anziani e nei pazienti con un rischio cardiovascolare, per evitare gli effetti deleteri della tireotossicosi iatrogena. I *dosaggi inadeguatamente bassi* devono essere riconosciuti ed evitati, in quanto il trattamento insufficiente dell'ipotiroidismo è associato a una ridotta qualità della vita correlata alla salute (HRQoL).

Situazioni particolari di aggiustamento dei dosaggi di levotiroxina ^{1,3-5}

Gravidanza: un aumento fisiologico del fabbisogno di levotiroxina durante la gravidanza e una conseguente diminuzione nel post-partum. La ragione dell'aumento del fabbisogno è dovuta alle più alte concentrazioni di globulina legante la tiroxina e all'espansione del volume plasmatico. L'aumento della dose di levotiroxina si rende necessario in circa il 50-85% delle donne in gravidanza, in genere all'inizio del primo trimestre, con una stabilizzazione nel corso del secondo e terzo trimestre ¹.

Cambiamenti di peso e cambiamenti ormonali: la maggior parte degli studi mostra che una perdita di peso è associata a un ridotto fabbisogno di levotiroxina, probabilmente a causa delle modifiche della composizione corporea. Per quanto riguarda i cambiamenti ormonali, le donne in premenopausa possono richiedere dosi di levotiroxina più elevate rispetto alle donne in postmenopausa. Al contrario, la terapia con estrogeni è associata alla necessità di dosi più elevate di levotiroxina, per mantenere un buon compenso funzionale tiroideo ¹.

Invecchiamento: diversi studi hanno dimostrato che il fabbisogno di levotiroxina diminuisce negli individui anziani. Uno studio recente suggerisce che questa diminuzione del fabbisogno può essere mediata dai cambiamenti della composizione corporea che accompagnano l'invecchiamento.

Pertanto, sarebbe opportuno regolare la dose di levotiroxina in relazione ai valori *target* di TSH adeguati all'età, più elevati negli individui anziani ¹.

Problemi gastro-intestinali: la levotiroxina viene assorbita principalmente nel digiuno e nell'ileo dopo la solubilizzazione del sale sodico nell'ambiente acido dello stomaco. Pertanto, molte patologie e farmaci possono alterare il fabbisogno della dose della levotiroxina. Tra le *condizioni gastro-intestinali che possono essere associate a un ridotto assorbimento di levotiroxina* e quindi a livelli sierici di TSH più elevati vi sono *gastrite, celiachia e intolleranza al lattosio*. Ad esempio, la celiachia, inducendo malassorbimento, è associata a un elevato fabbisogno di levotiroxina, che viene risolto dal trattamento dietetico. Lo stesso è stato dimostrato per l'intolleranza al lattosio. In particolare, *sembra che in queste condizioni l'assorbimento della levotiroxina sia migliore quando viene utilizzata la levotiroxina liquida* ¹.

Farmaci: molti farmaci possono alterare il fabbisogno di levotiroxina di un paziente attraverso una varietà di meccanismi. Un classico esempio di farmaco che causa un aumento del fabbisogno di levotiroxina è la terapia estrogenica, che è associata a livelli aumentati di globulina legante la tiroxina ^{1,3} (Tabb. I, II).

Cibo: le linee guida dell'*American Thyroid Association (ATA)* indicano chiaramente che la levotiroxina dovrebbe essere assunta a digiuno almeno 30 minuti prima di colazione, o prima di coricarsi almeno tre ore dopo il pasto serale, per ottenere un assorbimento ottimale e consistente ⁴. Questa indicazione è riportata anche in tutte le schede tecniche dei prodotti in commercio. Tuttavia, ci sono studi che suggeriscono di aumentare la latenza ad almeno 1 ora tra l'assunzione della compressa di levotiroxina e la colazione, per un miglior risultato terapeutico ^{2,5}.

Se invece la levotiroxina viene ingerita con cibo, caffè o fibre e prodotti a base di soia, è associata a un minore assorbimento del farmaco stesso ⁴.

Importanza della collaborazione del paziente ¹

Il trattamento ottimale dell'ipotiroidismo richiede una *collaborazione tra il paziente e il medico*. L'obiettivo è il mantenimento costante dell'eutiroidismo, senza che il paziente subisca eventi avversi e conseguenze negative per la salute derivanti dall'assunzione di quantità eccessive o insufficienti di levotiroxina:

- il medico ha il compito di effettuare un'*approfondita valutazione clinica e di*

TABELLA I.

Alcuni farmaci comunemente utilizzati che influenzano il fabbisogno di levotiroxina ¹.

Farmaco	Alterazione della richiesta di levotiroxina
Estrogeni	↑
Androgeni	↓
Glucocorticoidi	↓
Fenobarbital	↑
Sertralina	↑
Amiodarone	↑ ↓
Litio	↑ ↓
Calcio carbonato	↑
Inibitori di pompa protonica	↑

TABELLA II.

Meccanismi di alcuni farmaci che influenzano la funzione tiroidea³.

Farmaci che riducono la secrezione di TSH	Dopamina Glucocorticoidi Octreotide
Farmaci che riducono la secrezione di ormoni tiroidei	Litio Ioduro Amiodarone Aminoglutetimide
Farmaci che aumentano la secrezione di ormoni tiroidei	Litio Amiodarone
Farmaci che riducono l'assorbimento di tiroxina (T4)	Colestipolo Colestiramina Idrossido di alluminio Solfato ferroso Sucralfato
Farmaci che aumentano i livelli di globulina legante la tiroxina (TBG)	Estrogeni Tamoxifene Eroina Metadone Mitotano Fluorouracile
Farmaci che riducono i livelli di TBG	Steroidi anabolizzanti (ad es. danazolo) Acido nicotinicco a lento rilascio Glucocorticoidi
Farmaci che causano uno spiazzamento dai siti di legame proteico, alterando il trasporto di T4 e triiodotironina (T3) nel siero	Furosemide Fenclofenac Acido mefenamico Salicilati
Farmaci che alterano il metabolismo epatico di T4, T3	Fenobarbital Rifampicina Fenitoina Carbamazepina
Farmaci che causano una ridotta attività della T4 5'-deiodinasi	Propiltiouracile Amiodarone Farmaci antagonisti beta-adrenergici glucocorticoidi

laboratorio del paziente, definendo un appropriato dosaggio della terapia con levotiroxina;

- il paziente ha a sua volta il compito di aderire alla terapia e riportare al medico qualsiasi cambiamento nella sua situazione clinica.

Vantaggi della formulazione liquida e in capsule soft-gel⁴⁻⁶

Come già accennato, le attuali linee guida raccomandano di assumere le compresse

di levotiroxina a digiuno, ma l'incapacità di aderire a tale indicazione da parte del paziente causa spesso una scarsa compliance alla terapia⁶.

Lo studio **TICO** (crossover randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo) suggerisce che una formulazione liquida di levotiroxina può essere ingerita direttamente a colazione, migliorando così potenzialmente la compliance terapeutica. Questa osservazione è di notevole rilevanza clinica, poiché è più probabile che la non aderenza ai requisiti della terapia con levotiroxina

causi variabilità nell'assorbimento della stessa e quindi nelle concentrazioni sieriche di TSH⁶.

Lo studio è stato condotto su 77 pazienti (64 femmine, età media $45,4 \pm 3,7$ anni) ipotiroidici non trattati in precedenza, assegnati in modo casuale a ricevere una soluzione orale di levotiroxina almeno 30 minuti prima della colazione o direttamente al momento della colazione. Ogni paziente ha completato 2 periodi di trattamento di 6 settimane, con tempi diversi di somministrazione di levotiroxina: placebo prima della colazione e levotiroxina attiva a colazione, o viceversa. Alla fine di ogni periodo, sono state misurate la tirotropina (TSH), la tiroxina libera (fT4) e la triiodotironina libera (fT3). Al termine dello studio non sono state osservate differenze statisticamente significative nei livelli sierici di TSH, fT4 o fT3 se levotiroxina era stata assunta a colazione o 30 minuti prima a digiuno⁶.

Un'estensione dello studio **TICO**, che ha ampliato la popolazione studiata a 761 pazienti (età media $46,2 \pm 10,8$ anni), ha confermato che alla fine del periodo di studio non si osservano delle differenze significative nel livello sierico di TSH se la levotiroxina viene ingerita a colazione o 30 minuti prima a digiuno⁴.

Una caratteristica importante di questo studio è il suo approccio alla vita reale. Infatti, lo studio non ha escluso alcun paziente con trattamento farmacologico concomitante (inclusi inibitori della pompa protonica, sucralfato, integratori di calcio o ferro) o pazienti che assumevano fibre e prodotti a base di latte di soia a colazione. Gli unici soggetti esclusi sono stati quelli che hanno introdotto metformina durante lo studio, in considerazione dell'effetto di riduzione del TSH indotto dalla metformina⁴.

Inoltre, una indagine retrospettiva italiana ha mostrato che l'uso di levotiroxina liquida orale non è associato a un aumento dei dosaggi giornalieri prescritti, rispetto alla formulazione in compresse, durante l'esposizione a potenziali interazioni farmaco-farmaco⁴.

Analoghi risultati di ridotta interferenza col cibo vengono ottenuti con la preparazione in capsule soft-gel, contenenti levotiroxina disciolta in glicerina. In particolare, questa

formulazione, a differenza di quella tradizionale in compresse di levotiroxina, ha mostrato di non subire alterazioni nell'assorbimento con la contemporanea assunzione di caffè e farmaci inibitori di pompa protonica. Le capsule *soft-gel* sembrano essere in grado di bypassare il meccanismo sequestrante di levotiroxina all'interno del lume intestinale e mostrano un migliore profilo di dissoluzione dipendente dal pH rispetto alle compresse. Ciò può essere di beneficio per quei pazienti con ridotta secrezione di acido gastrico. Questo accade ai pazienti con atrofia gastrica e/o con infezione da *Helicobacter pylori* (il 30% dei pazienti nei paesi occidentali ha un'infezione da *H. pylori* e gli inibitori di pompa protonica sono tra i farmaci più prescritti). Per questi pazienti sia le capsule *soft-gel* sia la formulazione di levotiroxina liquida possono rappresentare una favorevole opzione terapeutica ^{4,5}.

Questi dati, così come la preferenza unanime espressa dai pazienti per l'assunzione del farmaco direttamente a colazione, possono rappresentare un vantaggio significativo per le nuove formulazioni liquida e *soft-gel* di levotiroxina (rispetto alle tradizionali compresse LT4), massimizzando la compliance terapeutica dei pazienti ⁴.

Nuova formulazione di levotiroxina liquida con siringa per uso orale: recen-

temente, come ulteriore sviluppo della tecnologia farmaceutica per l'attenzione all'aderenza del paziente al trattamento e per una maggiore facilità di assunzione, è stata realizzata una nuova formulazione di levotiroxina sodica liquida con siringa da 5 ml per somministrazione orale, con una graduazione da 0,1 ml (2 mcg).

Ai vantaggi della formulazione liquida (un assorbimento più rapido rispetto alle compresse, che consente una minore interferenza con il cibo e quindi con la colazione del mattino) ⁶, la nuova formulazione con siringa dosatrice offre i seguenti vantaggi:

- assenza di alcool: maggiore sicurezza per bambini, donne in gravidanza e anziani;
- assenza di lattosio fra gli eccipienti;
- siringa dosatrice: facilita la selezione dell'esatto dosaggio e la sua assunzione.

La possibilità di selezionare dosaggi molto precisi (2 mcg in 2 mcg) mediante la siringa dosatrice può offrire un'utile arma terapeutica sia nelle fasi iniziali di titolazione del dosaggio per i pazienti naïve, sia quando i dosaggi fissi di altre formulazioni costringono il paziente a degli schemi posologici che rendono difficile la compliance. Inoltre, potrebbe rivelarsi un valido aiuto quando è richiesta una fine calibrazione della dose, in particolari condizioni metaboliche o patologiche o in caso di interazioni con farmaci

che ne modificano l'assorbimento. A tale proposito, va ricordato che la levotiroxina ha di per sé un basso indice terapeutico: piccolissime variazioni di dosaggio possono pertanto condurre a eventi clinici rilevanti ⁷.

Bibliografia

- ¹ Duntas LH, Jonklaas J. Levothyroxine dose adjustment to optimise therapy throughout a patient's lifetime. *Adv Ther* 2019;36:30-46.
- ² Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:781-792.
- ³ Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 1995;333:1688-1694.
- ⁴ Pirola I, Gandossi E, Brancato D, et al. TSH evaluation in hypothyroid patients assuming liquid levothyroxine at breakfast or 30 min before breakfast. *J Endocrinol Invest* 2018;41:1301-1306.
- ⁵ Centanni M. Thyroxine treatment: absorption, malabsorption, and novel therapeutic approaches. *Endocrine* 2013;43:8-9.
- ⁶ Cappelli C, Pirola I, Daffini L, et al. A double-blind placebo-controlled trial of liquid thyroxine ingested at breakfast: results of the TICO study. *Thyroid* 2016;26:197-202.
- ⁷ Wartofsky L. Levothyroxine: therapeutic use and regulatory issues related to bioequivalence. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:727-732.