



IN QUESTO NUMERO



**Editoriale:
correggiamo la sarcopenia**

PAG. 2



**Sarcopenia, una condizione
pericolosa**

PAG. 3

**Considerazioni sulla qualità
delle proteine nella sarcopenia**

PAG. 11



**Vaccini COVID: informazioni a
confronto**

PAG. 15



**NOTA AIFA N. 97: ruolo del MMG
tra nuovi modelli organizzativi
e bisogni formativi**

PAG. 19

Attualità in terapia:

Delafloxacin

PAG.24

Nuove entità terapeutiche

Dal 15 Dicembre 2020 al 15 Marzo 2021

PAG.26

Nuovi farmaci della L.648/96

Dal 15 Dicembre 2020 al 15 Marzo 2021

PAG.31

Correggiamo la Sarcopenia

di Prof. Luigi G. Grezzana

Geriatra e gerontologo. Direttore della Scuola

Medica Ospedaliera di Verona

L'EDITORIALE

La paura di cadere è uno dei grandi problemi degli anziani. La caduta è infatti una vera e propria sindrome geriatrica. I fattori che entrano in gioco sono molti: l'apparato visivo, l'apparato uditivo, il sistema nervoso, ma soprattutto mi preme sottolineare l'importanza dell'apparato locomotore. La riduzione di massa e forza muscolare riconducibile alla Sarcopenia ha un ruolo determinante. È vero che il fattore ambientale è di per sé sufficiente a causare le cadute ben sapendo che il 70% delle stesse avviene in casa e che almeno la metà è riconducibile a un fattore ambientale quali gli ostacoli dimenticati sul pavimento, i tappeti, la mancanza di corrimano e le calzature non idonee.

Però l'attenzione che si deve porre sulla paura di cadere deve essere tenuta in grande considerazione. È una costante che accompagna l'anziano e che lo porta a evitare molte attività che in realtà potrebbe svolgere tranquillamente. Nasce da un disagio interiore. La paura non sarebbe giustificata ma si accende a causa delle insicurezze che crea la vita di ogni giorno. L'anziano reagisce aggrappandosi a ciò che ha intorno e si irrigidisce. La rigidità che ne consegue porta a un peggioramento della situazione. Di fatto nei soggetti in cui si realizza la paura di cadere si ha una limitazione della funzione fisica. Si raccomanda sempre alla persona anziana "stai attenta a come ti muovi" "stai attenta quando fai le scale". In realtà questa attenzione aumenta il rischio. L'attenzione non va curata così ma prevenendo la rigidità.

Si registra un importante calo di autostima e un aumento di stress. Quando una persona non è più sicura, quando cade, magari non ha il coraggio di dirlo, non ha il coraggio di ammetterlo e quindi perde fiducia in se stessa e comincia a realizzare delle barriere. L'anziano tende a limitare l'attività fisica, fa più fatica a muoversi. Tende a limitare gli incontri con altre persone. Arriva a trovare tutto inutile e si chiude nel suo mondo. Questo porta ad ansia e depressione, decade la qualità della vita, si relaziona di meno con le altre persone.

Per questo si deve dare tanta importanza al problema della Sarcopenia nell'anziano perché è certo che correggendo la perdita di massa e forza muscolare aumenta l'autostima, si riduce la paura di cadere e le cadute. È importante insistere sul movimento che è salute, non sulla fatica che è usura. Altresì si deve porre attenzione alla dieta ben sapendo che gli anziani tendono ad assumere meno proteine del loro fabbisogno giornaliero. Certamente la soluzione non va ricercata negli integratori ma negli alimenti che la dieta mediterranea tutti i giorni ci mette a disposizione.

Infine dobbiamo imparare dai tassisti che riescono a percorrere con le loro automobili molta più strada di quanta noi tutti saremmo capaci. Infatti il tassista non stressa mai il suo automezzo: lo usa molto ma con dolcezza. Parimenti noi dobbiamo usare il nostro apparato locomotore come loro usano le macchine: molto ma con dolcezza.

Rischia di cadere soprattutto chi è già caduto. La caduta, la disabilità, la depressione e la paura di cadere innescano un circolo vizioso. La paura di cadere aumenta il rischio di caduta. Il paziente mette in atto tutta una serie di strategie come guardare prima, stare attento prima, testare prima il terreno. Tutto ciò aumenta l'ansia e cambia la qualità del passo. Che fare? L'esercizio fisico è fondamentale. La correzione della Sarcopenia è molto, molto importante, soprattutto ricordandosi che non è mai troppo tardi.

I suggerimenti riportati nell'articolo per correggere la Sarcopenia sono certamente utili. Non dimentichiamoci, però, anche prudenza nell'uso delle benzodiazepine che deprimono la memoria e facilitano le cadute.

SARCOPENIA, UNA CONDIZIONE PERICOLOSA

Può provocare affaticamento, disabilità, riduzione della funzione motoria, cadute, fragilità, morte.

Prof L. G. Grezzana¹ e dott. L. Bozzini²

1. Geriatra e gerontologo. Direttore della Scuola Medica Ospedaliera di Verona; 2. Farmacista. Verona

Definizione

La definizione di sarcopenia è di particolare rilevanza per delineare la sua fisiopatologia. Essa origina da un diverso modo di concepire la massa muscolare, ora intesa come un organo a sé stante, per cui la sarcopenia è da considerarsi come una sindrome e un'insufficienza d'organo, alla stessa stregua dell'insufficienza renale per il rene o quella respiratoria per il polmone¹.

I punti chiave del documento de l'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) del 2018 sulla sarcopenia⁵

Di seguito sono riportati i quattro obiettivi principali postulati dal gruppo di lavoro europeo EWGSOP² sulla sarcopenia.

Primo La sarcopenia è stata a lungo associata all'invecchiamento e alle persone anziane, mentre ora si riconosce che il suo sviluppo può iniziare molto prima nel corso della vita e che, oltre alla senescenza, concorrono molte altre cause.

Secondo La sarcopenia è da considerarsi una patologia del muscolo (insufficienza muscolare), con determinante principale una scarsa forza che supera il ruolo di una bassa massa muscolare.

Terzo La sarcopenia si associa a una scarsa quantità e qualità muscolare, parametri attualmente utilizzati soprattutto nel campo della ricerca, in quanto tecnicamente difficili da valutare con precisione in ambito clinico.

Quarto Nella pratica corrente la sarcopenia è stata trascurata e sottotrattata probabilmente a causa della complessità di determinare quali variabili misurare, come misurarle, quali punti di cut-off sono più predittivi per guidare a diagnosi e trattamento, e per valutare al meglio gli effetti degli interventi terapeutici. A tal fine, EWGSOP² mira a fornire il razionale per la selezione ed identificazione delle modalità diagnostiche e dei valori di cut-off importanti per la pratica clinica.

Sarcopenia primaria e secondaria

Nell'approccio clinico alla sarcopenia è importante tenere presente quanto di seguito riportato e bene evidenziato nella Figura 1 sottostante. In alcuni individui la perdita della massa muscolare è in gran parte attribuibile alla senescenza (sarcopenia primaria).

Quando invece sono manifeste altre condizioni in grado di provocare e peggiorare quantità e qualità della muscolatura, quali malattie (v. Fig1) la sarcopenia è detta secondaria⁵.

E anche la sarcopenia può presentarsi in forma cronica o acuta; in questo secondo caso, la compromissione della funzione muscolare si sviluppa tipicamente in breve tempo (meno di 6 mesi).

Le conseguenze della sarcopenia⁶

1) In termini di benessere e di qualità della vita:

- induce astenia e stanchezza permanente;
- porta a disturbi della mobilità;
- compromette la capacità di svolgere le normali attività quotidiane;
- contribuisce a perdita di indipendenza;
- necessità di assistenza a lungo termine.

2) In termini di salute:

- influenza negativamente l'andatura e l'equilibrio aumentando il rischio di cadute e fratture;
- si associa a patologia cardiocircolatoria, respiratoria e a deterioramento cognitivo;
- aumenta il rischio di patologie autoimmunitarie; aumenta la mortalità.

3) In termini finanziari:

- accresce il rischio di ripetute ospedalizzazioni;
- determina aumento del costo dell'assistenza territoriale e nosocomiale.

Diagnosi

A partire dalla constatazione che nella pratica clinica la sarcopenia non è frequentemente diagnosticata, e che tuttavia non è possibile uno screening di massa per carenza di strumenti di indagine validati e condivisi, EWGSOP² raccomanda la pratica del case-finding, vale a dire la ricerca della patologia quando un soggetto segnala sintomi rilevanti per identificarla⁵. Nella pratica clinica si può operare secondo l'iter di seguito riportato (Tabella 1).

In sintesi, per una corretta diagnosi di sarcopenia sono da valutare tre criteri⁵:

1. bassa forza muscolare
2. bassa quantità o qualità della muscolatura
3. bassa performance fisica

La probabile sarcopenia è identificata dal criterio 1; la diagnosi è confermata dalla documentazione aggiuntiva del criterio 2; se alla presenza dei criteri 1, 2 si aggiunge il risultato negativo del criterio 3, la sarcopenia è considerata grave.

Figura 1: Quantità e qualità dei muscoli possono essere alterati da più fattori, classificabili in primari (invecchiamento) e secondari (malattie, inattività e malnutrizione), che possono interagire tra loro inducendo numerose modificazioni negative della muscolatura.

INVECCHIAMENTO	Perdita muscolare associata all'età
MALATTIA	Condizioni infiammatorie (es: danno d'organo, malattia neoplastica) osteoartrite Malattie neurologiche
INATTIVITA'	Sedentarismo (limitata mobilità, allettamento) Inattività fisica
MALNUTRIZIONE	Sottonutrizione o malassorbimento Anoressia correlata a farmaci Sovranutrizione/obesità

Tabella 1. Algoritmo diagnostico della sarcopenia

1	Nel corso di una visita il paziente segnala condizioni di debolezza, stanchezza, perdita di resistenza, lentezza nel deambulare, difficoltà ad alzarsi da una sedia o nello svolgimento di attività della vita quotidiana, scarso equilibrio e tendenza alle cadute, riduzione del peso o della muscolatura.	In presenza di questi segni o sintomi, a partire dal sospetto clinico, si consiglia di agire a partire dal punto 2.
2	Avvalersi di SARC-F ⁷ , questionario di dimostrata validità, facile utilizzo, bassa sensibilità ma elevata specificità, autogestito dal paziente. Il test è costituito da cinque domande riguardanti forza muscolare, necessità di assistenza nel deambulare, difficoltà nell'alzarsi da una sedia, problemi nel salire le scale, cadute nell'ultimo anno.	SARC-F è considerato il primo step per la diagnosi di sarcopenia in età >65 anni o in caso di eventi nella storia clinica del paziente, come cadute o ricoveri ^{5,8} ; gli elementi del test e i punteggi sono in Tabella 2 .
3	Ad ogni risposta ai cinque quesiti posti è assegnato un valore da 0 a 2, per un punteggio massimo complessivo di 10; valori di SARC-F uguali o superiori a 4 sono predittivi di sarcopenia	La conferma diagnostica richiede la misurazione di tre parametri: forza muscolare, massa muscolare, performance fisica.
4	Per primo si misura la forza muscolare, di solito la forza di presa della mano: un basso valore di presa è altamente predittivo di una serie di eventi avversi. Se tale forza è inferiore ai valori di riferimento per sesso (Tabella 3) allora la sarcopenia va sospettata.	Il test si esegue mediante un dinamometro portatile (differenze significative di risultati tra vari tipi di dinamometri)
5	Come indicatore della forza muscolare delle gambe può essere utilizzato il test "alzarsi dalla sedia": è probabile che un paziente che richiede l'uso delle braccia per stare in piedi, o esegua il test in >15 secondi, abbia una riduzione della forza degli arti inferiori (Tabella 3).	Il test si esegue chiedendo al paziente di sedersi su una sedia e quindi di alzarsi per 5 volte consecutive.
6	E' necessaria una diagnosi differenziale (vedi avanti) al fine di escludere altre cause di scarsa forza muscolare: condizione attività-correlata (stile di vita sedentario, decondizionamento marcato, allettamento più o meno forzato); patologie in atto (artrosi, neoplasie, insufficienza d'organo, disturbi neurologici); nutrizione inadeguata (generale o specifica proteica, malassorbimento, uso anoressizzanti)	Escluse altre possibili cause della scarsa forza muscolare, lo step diagnostico successivo prevede la misurazione strumentale della massa muscolare.
7	L'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA), che stima la massa magra, è ad oggi la tecnica più efficace; esistono però altre tecniche (ad es., bioimpedenziometria-BIA) tutte con notevoli limiti (impiego diversificato dei punti di cut-off, variabilità dei risultati, ecc) ⁵ . Anche DXA presenta alcuni svantaggi: mancanza di portabilità, risultati che possono essere influenzati dallo stato di idratazione, ecc.	DXA è preferibile se si dispone di apparecchio, mentre le misurazioni in precedenza ricordate sono facili da attuare in medicina primaria come screening iniziale di pazienti da inviare poi a specialisti.
8	Le prestazioni fisiche possono essere valutate in base alla velocità dell'andatura, ai test SPPB (Short Physical Performance Battery) e TGGT (Timed Up and Go Test).	La velocità è lenta se necessitano >5 sec per percorrere almeno 4 metri; SPPB e TUGT sono piuttosto complessi in medicina generale.

Tabella 2. Questionario SARC-F⁷

Elementi del test	Quesiti	Punteggio SARC-F
Forza muscolare	Hai difficoltà a sollevare o trasportare un peso di 4-5 kg?	Nessuna = 0 Qualche = 1 Molte o incapace = 2
Assistenza nella deambulazione al risveglio	Hai difficoltà a camminare attraverso la stanza?	Nessuna = 0 Qualche = 1 Molte, chiedo aiuto, incapace = 2
Alzarsi da una sedia	Hai difficoltà ad alzarti da una sedia o dal letto?	Nessuna = 0 Qualche = 1 Molte o incapace senza aiuto = 2
Salire una scala	Hai difficoltà nel salire una scala di 10 gradini?	Nessuna = 0 Qualche = 1 Molte o incapace = 2
Numero di cadute	Quante volte sei caduto durante l'ultimo anno?	Mai = 0 1-3 volte = 1 4 o più volte = 2

Per riassumere, nella pratica clinica, si procede nel modo seguente⁵:

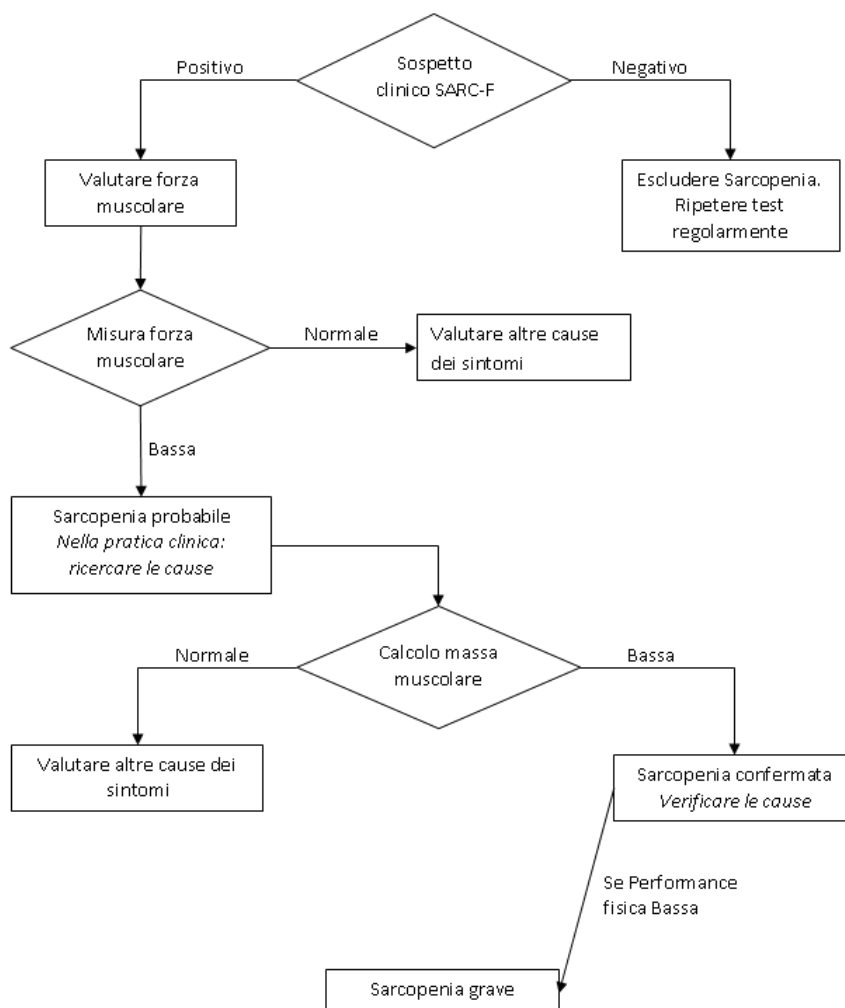


Tabella 3: Valori di riferimento per la diagnosi di sarcopenia secondo EWGSOP2⁵

Parametro	Uomo	Donna
Forza di presa (<i>hand grip</i>)	< 27 kg	< 16 kg
Alzata dalla sedia (<i>5-time chair stand test</i>)	> 15 sec	> 15 sec
Massa muscolare scheletrica appendicolare (<i>Appendicular Skeletal Mass - ASM</i>)	< 20 kg	< 15 kg
Massa muscolare scheletrica appendicolare divisa per l'altezza	< 7 kg/m ²	< 5,5kg/m ²
Velocità andatura (<i>gait speed</i>)	≤ 0,8 m/sec	≤ 0,8m/sec
<i>Short Physical Performance Battery</i>	≤ 8	≤ 8
<i>Timed UP and Go test - (TUG)</i>	≥ 20 sec	≥ 20 sec
Tempo cammino 400 m (<i>400 m walk test</i>)	≥ 6 min o incapace	≥ 6 min o incapace

Diagnosi differenziale

Per una diagnosi differenziale di sarcopenia sono tre le condizioni principali da valutare: malnutrizione, cachessia e fragilità⁵. Secondo *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM), la riduzione della massa muscolare è uno dei tre criteri fenotipici della **malnutrizione** (gli altri due sono calo di peso non intenzionale, basso BMI), mentre nella definizione di sarcopenia di EWGSOP2 l'interesse principale è focalizzato sulla funzione muscolare. Ne consegue che un riscontro di massa muscolare ridotta con normale forza muscolare mostra di essere più suggestivo di malnutrizione piuttosto che di sarcopenia, mentre una riduzione sia di massa che di funzionalità muscolare appare più indicativo di diagnosi di sarcopenia.

Gli studi sulla sarcopenia nel contesto di altre condizioni (come le neoplasie), in cui è valutata solamente la massa muscolare senza indagare sulla sua funzionalità, potrebbero riferirsi a malnutrizione o cachessia piuttosto che a sarcopenia⁵.

La **cachessia** è un termine utilizzato da decenni per descrivere una grave perdita di peso e atrofia muscolare conseguenti a coesistenti comorbidità, quali neoplasie, HIV e AIDS, insufficienza d'organo allo stadio terminale, diabete mellito. Tale condizione è caratterizzata da una fisiopatologia complessa, che include catabolismo e infiammazione eccessivi, alterazioni endocrine e neurologiche del tutto diverse da quelle descritte per la sarcopenia⁵.

Secondo l'OMS, la **fragilità** è uno stato di vulnerabilità fisiologica senescenza-dipendente, conseguente a un declino di molteplici sistemi ed a una ridotta capacità dell'organismo di far fronte a stress come le malattie acute.

Si caratterizza per perdita di peso involontaria, affaticamento, riduzione della forza muscolare, riduzione della velocità di deambulazione e dell'attività fisica, deficit cognitivo. Pertanto, fragilità fisica e sarcopenia sono strettamente correlate e la sarcopenia è stata descritta come il substrato biologico della fragilità fisica⁵.

Trattamento

Non si sa esattamente in quale momento preciso della vita i muscoli inizino ad invecchiare. Sulla base di stime di popolazione, la persona adulta perde in media circa il 3-5% della massa muscolare entro i 50 anni e, successivamente, l'1-2% ogni anno, mentre la perdita della forza muscolare è l'1-3% per anno^{3,4}. Tale trend induce in circa il 40% dei soggetti un dimezzamento del patrimonio muscolare entro i 75 anni di età, con una prevalenza leggermente maggiore negli uomini rispetto alle donne.

La quarta decade di vita potrebbe pertanto essere interpretata come il momento in cui inizia il processo di invecchiamento muscolare, con una lenta ma progressiva transizione da una condizione preclinica ad una possibile disabilità muscolare franca⁹. E' per tale motivo che, per prevenire o ritardare il declino di massa, forza e capacità funzionale della muscolatura, è probabilmente questo il tempo ottimale per iniziare una corretta attività fisica ed attuare opportuni cambiamenti dietetici.

Attività e alimentazione, sono attivatori indipendenti e sinergici della sintesi proteica muscolare e della conservazione/guadagno della massa e forza muscolare, in grado di rallentare o arginare la transizione dalla disabilità preclinica alla successiva disabilità sarcopenica franca¹¹. Da ciò si intuisce

che le strategie per attenuare il più possibile e precocemente il declino della funzione muscolare presentano maggiori probabilità di successo, e un impatto molto maggiore nella traiettoria di salute e benessere dell'invecchiamento, rispetto a tentativi finalizzati a salvare e restituire grandi perdite di massa magra e deficit funzionali.

Attività fisica

La mancanza di attività fisica accelera la perdita muscolare ed è uno dei principali fattori che influenzano lo sviluppo della sarcopenia. È stato osservato che negli anziani che svolgono livelli consistenti di attività fisica si assiste a una minore perdita di massa e forza muscolare rispetto ai più sedentari, fenomeno evidenziato anche da indagini ad hoc progettate¹².

È stato dimostrato che l'esercizio negli anziani, oltre ai benefici fisiologici, migliora la qualità della vita e il benessere psicologico e si associa a una migliore salute mentale e integrazione sociale. Un'attività fisica regolare può anche ridurre il rischio di sviluppare molte malattie croniche, oltre che di cadute. Rispetto ai loro coetanei sedentari gli adulti fisicamente più attivi hanno maggiori probabilità di sopravvivere fino all'età di 80 anni o oltre e circa la metà del rischio di morire con una disabilità¹³. L'attività aerobica comporta movimenti ripetitivi di grandi gruppi muscolari per periodi prolungati, quali camminare a ritmo sostenuto, fare jogging, salire le scale, nuotare. Il training di resistenza, che può essere aerobico o anero-bico, richiede ai muscoli di generare forza per muoversi o resistere al carico. In questo genere di attività fisica sono inclusi: sollevamento pesi, esercizi con il peso corporeo (addominali, flessioni), lavoro con bande di resistenza (elastiche), ecc.

Sono molte le linee guida generali e specifiche che forniscono forti raccomandazioni su tale materia quale trattamento primario della sarcopenia; a scopo informativo si riportano quelle di recente elaborate dal *National Health Service* inglese¹² (**Tabella 5**).

Apporto proteico

Scompenso tra fabbisogno e apporto proteico negli anziani. La definizione di adeguati apporti proteici nella popolazione anziana assume una particolare importanza per la più alta prevalenza di malnutrizione proteico-energetica che si osserva in questa fascia

d'età, soprattutto nei soggetti >75 anni. È noto che gli anziani, di norma, mangiano meno dei giovani adulti, comprese minori quote di sostanze proteiche, mentre molti di essi ne avrebbero bisogno di maggiori quantità^{18,19}. Le principali ragioni per cui non consumano sostanze proteiche sufficienti a soddisfare il loro fabbisogno e quelle che spiegano la necessità di un maggiore apporto proteico sono riportate in Tabella 620. Una di esse è rappresentata dal fatto che si può sviluppare in modo fisiologico resistenza agli effetti positivi delle proteine alimentari sulla sintesi proteica. Tale fenomeno, noto come resistenza anabolica, è provocato da vari meccanismi, comporta la perdita di massa e forza muscolare in seguito ad alterazione cronica dell'equilibrio tra anabolismo e catabolismo proteico muscolare e induce nell'anziano la necessità di un maggiore apporto di proteine dietetiche²⁰.

Nota 1. A metà dicembre 2020 sono state pubblicate le nuove linee guida dell'OMS su comportamento sedentario e necessità di svolgere attività fisica¹⁶. Quest'ultima ora è superiore ai target fissati nelle raccomandazioni precedenti del 2010, con gli adulti che dovrebbero tendere a un'attività di intensità moderata di 2,5-5 ore la settimana e a un'intensità vigorosa di 1 ora e 15 minuti - 2,5 ore la settimana. Una serie di dati molto attendibili dimostra che negli anziani si osserva un rapporto dose-risposta inverso tra volume di attività fisica e rischio di limitazioni funzionali dell'organismo. Tra i principali cambiamenti nelle nuove linee guida c'è anche la rimozione di una precedente raccomandazione in cui l'attività fisica poteva essere accumulata in sessioni di almeno 10 minuti, e ciò perché l'attività di qualsiasi durata si associa a migliori risultati di salute, inclusa la mortalità per tutte le cause. È poi sottolineata la necessità di attività di potenziamento muscolare, ad esempio con l'uso di pesi, in due o più giorni della settimana¹³.

Nota 2. Si segnala una recente revisione sistematica di studi in cui sono stati indagati vari tipi di esercizi fisici (training di resistenza, training di resistenza più supplementi nutrizionali, allenamenti multimodali, bloodflow restriction training), con l'obiettivo di fornire una panoramica della loro efficacia per contrastare la sarcopenia negli anziani¹⁷. La conclusione a cui giungono gli autori dello studio è la seguente:

“Poiché la sarcopenia colpisce tutti i muscoli scheletrici del corpo, si consiglia il training a favore dei grandi gruppi muscolari in un approccio total body. Sebbene l'allenamento di resistenza a bassa intensità ($\leq 50\%$ 1RM) si mostri sufficiente per favorire aumenti di forza, si raccomandano programmi di training di resistenza ad alta intensità (cioè 80% 1RM) per ottenere i massimi guadagni di forza”¹⁷.

Esiste un notevole gap in merito a dati scientificamente comprovati per raccomandare uno specifico programma di training per la sarcopenia, tanto che attualmente la presenza di un'ampia sua variabilità nella pratica clinica è un fatto normale.

Tabella 4. Linee guida sull'attività fisica degli anziani (oltre 65 anni) secondo NHS¹²

INDICAZIONI
<p>Agli anziani si raccomanda di essere ogni giorno fisicamente attivi. Qualsiasi attività fisica è meglio di niente. Più si fa meglio è, anche se è solo un'attività leggera</p> <p><i>Attività leggera è muoversi piuttosto che stare seduti o sdraiati, alzarsi per fare una tazza di caffè o di tè, muoversi in casa, camminare a passo lento, fare pulizia e spolverare, passare l'aspirapolvere, alzarsi e fare il letto, ecc.</i></p>
<p>Almeno 2 giorni alla settimana, fare esercizi in grado di migliorare forza, equilibrio, resistenza e flessibilità muscolare</p> <p><i>Per ottenere benefici da tali esercizi, si dovrebbero eseguire fino al punto in cui appare opportuno un breve riposo prima di ripetere l'esercizio. Ci sono molti modi per rafforzare i muscoli, a casa o in palestra. Esempi di attività di rafforzamento muscolare possono essere: trasportare borse pesanti della spesa, yoga, pilate, Tai Chi, sollevamento pesi, operare con bande elastiche di resistenza, fare esercizi che sfruttano il proprio peso corporeo come flessioni e addominali, fare giardinaggio pesante come scavare e spalare, ecc.</i></p>
<p>Nell'arco di una settimana svolgere attività aerobica di intensità moderata almeno per 150 minuti suddivisi in periodi di 10 minuti o più; un modo per avvicinarsi a questo valore sono 30 minuti almeno 5 giorni la settimana.</p> <p><i>Un'attività moderata fa aumentare il battito cardiaco, respirare più velocemente, accrescere la produzione corporea di calore. Un modo per capire se si sta lavorando a un livello di intensità moderato è se si può ancora parlare, ma non cantare. Esempi di attività di moderata intensità sono: camminata sostenuta, acquagym, andare in bici, ballare, giocare il doppio a tennis, spingere un tosaerba, fare escursionismo, ecc</i></p>
<p>Per quanti svolgono già regolarmente attività di intensità moderata, è possibile raggiungere benefici comparabili ai precedenti con 75 minuti di attività a intensità vigorosa, distribuiti su tutta la settimana, o mediante una combinazione di attività moderata e vigorosa.</p> <p><i>Un'attività di intensità vigorosa fa respirare velocemente e intensamente. Se si opera a tale livello, non si è in grado di dire più di poche parole senza fermarsi per riprendere fiato. Sono esempi di attività intensa: fare jogging o corsa aerobica, nuotare velocemente, andare in bicicletta velocemente o in salita, giocare a tennis in incontri da singolo, giocare a calcio, fare escursionismo in salita, eseguire danze energiche, praticare le arti marziali.</i></p>
<p>E' opportuno che tutti gli anziani riducano al minimo la quantità di tempo trascorso in modo sedentario per lunghi periodi.</p> <p><i>La riduzione quanto più possibile del comportamento sedentario può comprendere: la riduzione del tempo trascorso a guardare la TV; interrompere la sedentarietà con pause regolari fatte di passeggiate; dividere il tempo di viaggio alternando il passaggio in autobus o in auto con una parte del percorso a piedi, ecc.</i></p>

Tabella 5. Fabbisogno e apporto di proteine negli anziani²⁰

Fattori che determinano nelle persone anziane un minore apporto di proteine	Fattori che inducono nelle persone anziane un maggiore fabbisogno proteico
Predisposizione genetica	Resistenza anabolica
Cambiamenti fisiologici	Minore disponibilità postprandiale di aminoacidi
Condizioni medicali	Minore perfusione postprandiale del muscolo
Disabilità fisiche e mentali	Sarcopenia
Condizioni socioeconomiche	Catabolismo proteico dipendente da patologie (insufficienza cardiaca, BPCO, malattia renale cronica)

Quante proteine al giorno?

Il problema del fabbisogno proteico su base giornaliera e delle modalità più opportune per soddisfarlo è un argomento in continuo dibattito. Nella Tabella 7 sono sintetizzate le raccomandazioni maggiormente seguite riguardanti l'apporto quantitativo di proteine in adulti giovani ed anziani in rapporto al loro stato di salute.

Tabella 6. Apporto di proteine negli adulti giovani ed anziani: minimo, raccomandato, ottimale

Apporto <u>minimo</u> di proteine in adulti di ogni età: 0,7 g/kg/die	Il valore indicato è considerato in grado di soddisfare il fabbisogno medio giornaliero di proteine degli adulti di tutte le età; in Europa, fino al 10% degli anziani residenti in comunità e al 35% di quelli in RSA non soddisfa tale livello minimo ²¹ .
Quota giornaliera <u>raccomandata</u>: 0,8 g/kg/die	In adulti sani di ogni età è stata tradizionalmente fissata allo stesso valore: 0,8 g di proteine per kg di peso corporeo ²² .
Quota <u>ottimale</u> per <u>anziani >65 anni</u>: 1-1,2 g/kg/die	In base a una crescente mole di dati, l'orientamento attuale si mostra favorevole a un aumento della dose giornaliera di proteine considerando ottimale in adulti sani di età superiore ai 65 anni l'assunzione giornaliera di 1-1,2 g per kg di peso corporeo ^{18,20,23,24}
Dose <u>ottimale</u> in caso di malattie acute o croniche: 1,2-1,5 g/kg/die	In alcuni anziani con malattie acute o croniche può essere conveniente un apporto di 1,2-1,5 g di proteine/kg di peso corporeo/giorno, o ancora più elevato in presenza di malattie o lesioni organiche gravi ^{18,20}

Apporto giornaliero in più pasti o in uno solo?

Non è chiaro se la sintesi proteica negli anziani sia meglio stimolata da una quantità soglia di apporto di proteine per pasto²⁵, o se sia linearmente correlata all'apporto complessivo. In realtà, esistono pochi studi clinici in cui sia stata valutata la relazione tra modalità di assunzione del cibo per pasto ed endpoint primari (massa, forza e capacità funzionale della muscolatura), mentre numerosi sono i report osservazionali che ne segnalano la positività. In tale prospettiva, una raccomandazione ragionevole per pasto è di 0,4-0,6 g di proteine/kg di peso corporeo/

pasto per 3 pasti al giorno²⁶. Per altre indagini, invece, il consumo di una dose più elevata di proteine in una sola occasione giornaliera (*pulse feeding*) può stimolare una risposta anabolica più intensa di dosi più piccole durante pasti multipli²⁷⁻²⁹. In entrambi i casi è tuttavia accertato che quanti assumono maggiori quantità di proteine nella giornata sono in grado di conservare più facilmente massa e forza muscolare.

Anche gli studi in merito ad apporti proteici supplementari per preservare negli anziani la massa muscolare sono pochi e hanno prodotto risultati contrastanti.

Riferimenti bibliografici

1. Cruz-Jentoft AJ. Falls, frailty, polypharmacy and sarcopenia conference. In <http://www.gimsi.it/falls-frailty-polypharmacy-and-sarcopenia-conference-ii/>
2. Rosenberg IH. Summary Comments. *Am J Clin Nutr*, 1989; 50:1231-33
3. Cruz-Jentoft AJ et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412-23
4. Anker SD et al. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7:512-14
5. Cruz-Jentoft AJ et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48:16-31
6. Sarcopenia In <https://thehearingaidpodcasts.org.uk/8-01-sarcopenia/>
7. Malmstrom TK and Morley JE SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Assoc*. 2013; 14:531-32
8. Dent E et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22:1148-61
9. Fried LP et al. Preclinical mobility disability predicts incident mobility disability in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M43-52
10. Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2009;13:717-23
11. Fried LP et al. Preclinical mobility disability predicts incident mobility disability in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M43-52
12. Steffl M et al Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2017;12:835-4
13. Phillips SM et al. Nutrient-rich, high-quality, protein-containing dairy foods in combination with exercise in aging persons to mitigate sarcopenia. *Nutrition Reviews* 2019;77: 216-229
14. Molinari C. I muscoli e l'età: la sarcopenia si combatte con l'esercizio-terapia. UPO Aging Project 2020. In <https://www.agingproject.uniupo.it/i-muscoli-e-l-eta-la-sarcopenia-si-combatte-con-l-esercizio-terapia>
15. <https://www.nhs.uk/live-well/exercise/physical-activity-guidelines-older-adults/>
16. Bull FC et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020;54:1451-62
17. Beckwée AD et al. Exercise interventions for the prevention and treatment of sarcopenia. A systematic umbrella review. *J Nutr Health Aging*.2019;23:494-502
18. Bauer J et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE study group. *J Am Med Dir Assoc*. 2013; 14:542-59
19. Gray-Donald K et al. Protein intake protects against weight loss in healthy community-dwelling older adults. *J Nutr*. 2014; 144:321-6
20. Deutz NEP et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr* 2014;33:929-36
21. Tieland M et al. Dietary protein intake in community-dwelling, frail, and institutionalized elderly people: scope for improvement. *Eur J Nutr*. 2012;51:173-9
22. Protein and amino acid requirements in human nutrition. World Health Organ Tech Rep Ser. 2007; (935):1-265
23. Volpi E et al. Is the optimal level of protein intake for older adults greater than the recommended dietary allowance? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 68:677-81
24. Gaffney-Stomberg E et al. Increasing dietary protein requirements in elderly people for optimal muscle and bone health. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57:1073-9
25. Deutz NE et al. Is there a maximal anabolic response to protein intake with a meal? *Clin Nutr*. 2013;32:309-13
26. Moore DR et al, Protein ingestion to stimulate myofibrillar protein synthesis requires greater relative protein intakes in healthy older versus younger men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.2015;70:57-62
27. Arnal MA et al. Protein pulse feeding improves protein retention in elderly women. *Am. J. Clin. Nutr*. 1999;69:1202-208
28. Bouillanne O et al. Impact of protein pulse feeding on lean mass in malnourished and at-risk hospitalized elderly patients: A randomized controlled trial. *Clin. Nutr*. 2013;32:186-92
29. Bouillanne O et al. Long-lasting improved amino acid bioavailability associated with protein pulse feeding in hospitalized elderly patients: A randomized controlled trial. *Nutrition*. 2014;30:544-550

SARCOPENIA: alcune considerazioni sulla qualità delle proteine

Prof L. G. Grezzana¹ e dott. L. Bozzini²

1. Geriatra e gerontologo. Direttore della Scuola Medica Ospedaliera di Verona; 2. Farmacista. Verona

Introduzione

Le proteine sono costituite da aminoacidi presenti a centinaia in natura, anche se solo una ventina di essi, indicati come proteinogenici, sono utilizzati per la sintesi proteica. **Essenziali** sono detti gli aminoacidi che non possono essere sintetizzati nel corpo umano per soddisfare le sue esigenze, che pertanto devono essere derivati da fonti alimentari. All'interno dell'organismo le proteine sono necessarie per l'attività enzimatica, l'immunità, la segnalazione cellulare e il lavoro muscolare. Sono altresì coinvolte in processi di riparazione e trasporto e sono gli elementi costitutivi di diversi elementi strutturali. Quando un alimento con proteine è digerito, si scompone negli aminoacidi utilizzati dall'organismo per scopi tra loro diversi.

E' noto che le persone anziane, dopo l'assunzione di cibo e, in particolare, di proteine, possono sviluppare una resistenza alla sintesi proteica muscolare conseguente ad una alterata capacità di rispondere a stimoli anabolici associati al pasto. Per migliorare tale condizione è stata evidenziata l'importanza di ottimizzare l'apporto di proteine sia in termini quantitativi che qualitativi^{1,2}.

La proteina è l'unico macronutriente che non ha composti inattivi da fungere come loro serbatoio e quindi gli aminoacidi alimentari devono essere incorporati nell'organismo in proteine funzionali. Quelle contrattili del muscolo scheletrico sono il più grande serbatoio di proteine che rispondono anabolicamente all'alimentazione e possono essere utilizzate rapidamente per fornire aminoacidi all'intero organismo durante il digiuno o lo stress.

Un apporto proteico insufficiente per soddisfare il fabbisogno giornaliero porta a un equilibrio proteico negativo, che si traduce in atrofia del muscolo scheletrico, ridotta crescita muscolare e declino funzionale. Pertanto, è importante consumare la giusta quantità di proteine per prevenire l'atrofia muscolare e mantenere la massa e la funzione dei muscoli scheletrici. Praticamente tutti gli alimenti di origine animale o vegetale contengono proteine, sebbene il loro contenuto e la composizione in aminoacidi differiscano ampiamente.

La **quantità** è variabile in entrambi i tipi di alimenti. In **Tabella 1** è riportato il contenuto proteico in quantità decrescente di alcuni tra i più comuni alimenti animali e vegetali (Istituto Superiore di Sanità)³.

La **qualità** delle proteine alimentari è valutata in base alla loro composizione aminoacidica rapportata ai bisogni umani e alla capacità di essere digerite, assorbite, trattenute e utilizzate dall'organismo⁴. Una proteina si dice **completa** o **nobile** quando include tutti gli aminoacidi essenziali. La maggior parte delle fonti proteiche animali contengono proteine complete, così come alcune proteine vegetali. Combinando diversi tipi di proteine vegetali, anche chi non mangia carne può ottenere un apporto proteico completo. Quando una proteina contiene gli aminoacidi essenziali in una proporzione simile a quella richiesta dall'organismo si dice che presenta un alto **valore biologico**.

Il valore biologico può essere indicato con un numero, espressione della quota di aminoacidi assorbiti da un alimento ed incorporati nelle proteine dell'organismo. Una proteina che possiede un perfetto equilibrio tra aminoacidi assorbiti e aminoacidi trattenuti ha un valore biologico di 100.

Esistono molte liste di vari alimenti con specificati i loro valori biologici, in realtà piuttosto discordanti tra di loro a seconda delle classificazioni, anche se riconoscono in uova (valore biologico massimo = 100), latte, formaggio, carne, pesce, grano saraceno, quinoa ed altri i valori più elevati. A scopo indicativo, si segnalano i valori biologici indicati dall'Istituto Superiore di Sanità³ (senza specificazione numerica) (**Tabella 2**).

La maggior parte degli studi ha riportato che le proteine animali, rispetto a quelle di origine vegetale, presentano una maggiore capacità di aumentare la velocità di sintesi proteica muscolare e di favorire la crescita e conservazione della massa muscolare⁵⁻⁸.

A livello mondiale, tuttavia, le proteine di origine vegetale contribuiscono all'apporto proteico molto di più di quelle di origine animale, essendo queste seconde maggiormente assunte in Europa, America e Oceania, quelle di origine vegetale in Africa e Asia.

Tabella 1 Contenuto proteico (g/100 g di prodotto) di alcuni tra i più comuni alimenti animali e vegetali

ALIMENTO	g	ALIMENTO	g
Caciocavallo	37,7	Polpo	10,6
Soia secca	36,9	Noci fresche	10,5
Parmigiano	33,5	Pappa reale	10
Bresaola	32	Mais	9,2
Arachidi tostate	29	Pane tipo rosetta 9,0	9,0
Provolone	28,1	Pane tipo 00	8,6
Caciotta romana di pecora	27,7	Biscotti integrali	7,8
Fave secche sgusciate	27,2	Pane integrale	7,5
Prosciutto crudo di Parma	25,2	Cioccolato al latte	7,3
Scamorza	25	Riso brillato	6,7
Fontina	24,5	Biscotti secchi	6,6
Fesa di tacchino	24	Cornflakes	6,6
Fagioli cannellini secchi	23,4	Piselli secchi	5,5
Petto di pollo	23,3	Asparagi di bosco	4,6
Mandorle dolci, secche	22	Funghi porcini	3,9
Lombata di bovino adulto	21,8	Cocco fresco	3,5
Tonno fresco	21,5	Fichi secchi	3,5
Bistecca di maiale	21,3	Latte parzialmente scremato	3,5
Pagello	21	Yogurt scremato	3,4
Ceci secchi	20,9	Spinaci freschi	3,4
Sarda	20,8	Cavolfiore	3,2
Filetti di orata	20,7	Asparagi di terra	3
Filetto di vitello	20,7	Broccoletti di rapa	2,9
Fior di latte	20,6	Castagne fresche	2,9
Agnello	20	Funghi coltivati pleurotes	2,2
Fuso di tacchino senza pelle	18	Patate	2,1
Spigola	16,5	Bieta	1,3
Pasta all'uovo secca	13	Zucchine	1,3
Carne bovina in gelatina	12,6	Banane	1,2
Uovo intero	12,4	Pomodori con insalata	1,2
Tortellini freschi	12,2	Fichi secchi	0,9
Savoardi	11,9	Peperoni	0,9
Biscotti integrali con soia	11,5	Miele	0,6
Pasta di semola	10,9	Mela senza buccia	0,3

Va inoltre sottolineato che gli anziani generalmente mangiano meno prodotti animali, e ciò a causa di un appetito che tende a ridursi per cibi ricchi di proteine, per ridotta efficienza masticatoria, per anomalie metaboliche che richiedono una riduzione dei prodotti alimentari animali, e per fattori socioeconomici.

Le diete a base vegetale non sono solo preziose per la salute fisica umana (compreso il rischio ridotto di sviluppare tumori, diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari) ma sono anche più sostenibili dal punto di vista ambientale rispetto alle diete a base animale⁹.

Le proteine ad elevato valore biologico devono rappresentare almeno il 50% delle proteine totali, il che si traduce in una razione quotidiana di carne o pesce o uova integrata da un'adeguata quantità di latticini (latte, yogurt, formaggi) al fine di garantire il corretto apporto di aminoacidi essenziali¹⁰. Le proteine dei cereali pur essendo incomplete, possono dare origine, quando associate a quelle dei legumi (fagioli, ceci, lenticchie, piselli, ecc), ad una miscela proteica completa.

Per la promozione della sintesi proteica muscolare a partire dalle proteine ingerite sembrano giocare alcuni fattori determinanti, il più importante dei quali è il loro contenuto di aminoacidi essenziali, in particolare di leucina^{11,12}. In secondo luogo, possono influenzare la sintesi proteica muscolare le differenze di digeribilità e biodisponibilità di alcuni alimenti ricchi di proteine. Ad esempio, è stato dimostrato che la combinazione di proteine presenti nel latte a rapida assimilazione (siero) e a lenta assimilazione (caseina) può fornire un aumento maggiore della sintesi proteica muscolare rispetto alla sola caseina, favorendo un incremento dell'anabolismo proteico¹³.

Tuttavia, nel contesto di un pasto normale tipico, che contiene una varietà di proteine e macronutrienti, è probabile che le sottili differenze intrinseche nella capacità delle singole fonti proteiche di stimolare l'anabolismo delle proteine muscolari siano ridotte al minimo. Il punto chiave è che, indipendentemente dalla fonte, i pasti dovrebbero contenere idonee quantità di proteine di alta qualità¹¹.

Nel corso degli ultimi anni, la supplementazione a base di proteine è diventato un luogo comune per frequentatori di palestra, così come per il grande pubblico.

Tabella 2 Valore biologico per alcuni tipi di alimento (da ISS)

Tipo di alimento	Valore biologico
Uova	Molto elevato
Latte vaccino	Elevato
Formaggi	Elevato
Carni e Pesci	Elevato
Lievito	Elevato
Cereali + Carni o Pesci	Elevato
Legumi + Cereali	Medio-Elevato
Soia	Medio
Semi oleosi + Legumi	Medio
Legumi	Medio
Cereali	Medio scarso
Ortaggi	Minimo

Un ampio segmento della popolazione generale fa affidamento sull'integrazione proteica per sostituire o completare i pasti, ridurre il peso e per presunti benefici per la salute.

Le proteine in polvere sono forme disidratate ottenute da fonti come siero di latte, caseina, uova, soia, ecc. In genere sono miscelate con acqua o altre bevande oppure possono essere aggiunte agli alimenti per aumentare il contenuto proteico. Per un'ampia varietà di motivi sono diventate prodotti molto popolari, tanto da costituire un'industria miliardaria e in continua espansione.

Esistono diversi pro e contro all'impiego di tali prodotti, tanto da costituire un argomento controverso e molto dibattuto. Relativamente ai possibili benefici a favore di quanti sono avanti negli anni, si sostiene che gli anziani sono una parte della popolazione che perde muscolatura, ha poco appetito e diventa più fragile, e pertanto gli shake proteici sono più facili da ingerire e necessari per sostenere il loro organismo.

Per chi invece non condivide il ricorso di favore alle proteine in polvere, si sostiene che promuovere l'anabolismo muscolare con alimenti naturali ricchi di proteine ha diversi vantaggi rispetto all'integrazione con prodotti a base di aminoacidi in forma libera.

Molti alimenti contenenti proteine animali o vegetali sono facilmente accessibili, relativamente poco costosi e appetibili, mentre gli integratori come gli aminoacidi essenziali spesso non lo sono.

Inoltre, anche se è stato dimostrato che alcune forme di integrazione stimolano la sintesi proteica netta anche negli anziani, il loro utilizzo non risponde all'esigenza fondamentale di valutare gli interventi dietetici specifici in un contesto fisiopatologico reale.

Da ricordare inoltre che gli integratori proteici sono materiali lavorati e spesso non contengono altri nutrienti essenziali necessari per il sostentamento di uno stile di vita sano. Si sottolinea infine che gli integratori dietetici non sono sottoposti ad analisi dagli organismi regolatori come invece avviene per quelli farmaceutici.

In conclusione, sebbene l'integrazione mirata di aminoacidi possa effettivamente essere utile nei casi che coinvolgono un catabolismo proteico accelerato (ad es., sarcopenia avanzata, oncologia, ecc), nella maggior parte degli anziani il mezzo più pratico per aumentare la sintesi proteica muscolare è prevedere l'assunzione di quote idonee di proteine ad alto valore biologico durante ogni pasto¹¹. In altri termini, si suggerisce di ottenere l'apporto proteico richiesto da fonti alimentari naturali e di ricorrere alla supplementazione proteica solo se non si raggiunge una quantità sufficiente di proteine nella dieta normale¹⁴.

Riferimenti Bibliografici

- Walrand S et al. Fast-digestive protein supplement for ten days overcomes muscle anabolic resistance in healthy elderly men. *Clin Nutr.* 2016;35:660-68
- Moore DR et al. Protein ingestion to stimulate myofibrillar protein synthesis requires greater relative protein intakes in healthy older versus younger men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70:57-62
- Istituto Superiore Sanità. L'alimentazione nella pratica motoria e sportiva. In https://www.iss.it/documents/20126/0/Libretto_Alimentazione.pdf/46cc1fe6-0f9e-9722-acf7-36dc3d350ac0?t=1582280465780
- Moore DR et al. The biological value of protein. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2015;82:39-51
- Pannemans DL et al. Effect of protein source and quantity on protein metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68:1228-35.
- Yang Y et al. Myofibrillar protein synthesis following ingestion of soy protein isolate at rest and after resistance exercise in elderly men. *Nutr Metab (Lond).* 2012;9:57
- Gorissen SH et al. Ingestion of wheat protein increases in vivo muscle protein synthesis rates in healthy older men in a randomized trial. *J Nutr.* 2016;146:1651-59
- Berrazaga I et al. The role of the anabolic properties of plant- versus animal-based protein sources in supporting muscle mass maintenance: A critical review. *Nutrients* 2019; 11: 1825
- Lynch H et al. Plant-based diets: Considerations for environmental impact, protein quality, and exercise performance. *Nutrients.* 2018;10:1841. doi: 10.3390/nu10121841
- Servizio Sanitario Emilia Romagna. Linee di indirizzo regionali per la ristorazione dell'anziano in struttura residenziale. 2017-
- In <https://www.alimenti-salute.it/sites/default/files/96-alimentazione-anziano.pdf>.
- Paddom-Jones D. et al. Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1562S-1565S
- Volpi E et al. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 250-8
- Boirie Y. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:14930-5
- Beaudart C et al. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. *Osteoporosis Int.* 2017;28:1817-33

VACCINI COVID-19: INFORMAZIONI A CONFRONTO

Tratto da: Sección de Innovación y Organización, Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea. Información sobre vacunas Covid-19. BIT Navarra. In: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/FET/

Introduzione

In questo numero pubblichiamo un breve aggiornamento sull'efficacia dei primi tre vaccini COVID-19. Si tratta degli studi pivotal presentati all'autorità regolatoria, l'EMA, per l'autorizzazione all'immissione in commercio di questi medicinali nei vari paesi dell'Unione Europea.

La sintesi è tratta, previa autorizzazione, dalla pubblicazione del Servizio Navarro di Salud. A questa informazione aggiungiamo la tabella con la composizione degli eccipienti dei 4 primi vaccini, informazione rilevante per poter identificare eventuali allergeni (tratta da N Engl J Med 2021;384:643-9. DOI: 10.1056/NEJMra2035343).

Piattaforma vaccinale	Tipo di vaccino e immunogeno	Azienda e Nome del vaccino	Schema di somministrazione e dosaggio	Eccipienti
mRNA	mRNA codificante la proteina spike (30µg)	BioNTech-Pfizer (BNT162b2)	2 dosi (giorno 0, 21), Intramuscolo	Lipidi: 0.43 mg ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate), 0.05 mg: 2[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide; -0.09 mg: 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine; -0.2 mg colesterolo; -0.01 mg cloruro di potassio; -0.01 mg fosfato monobasico di potassio; -0.36 mg cloruro di sodio; -0.07 mg fosfato di sodio dibasico diidrato; -6 mg sucrosio. Il diluente (0.9% soluzione di sodio cloruro) contribuisce ad un'aggiunta di 2.16 mg di sodio cloruro /per dose
mRNA	mRNA codificante la proteina spike (100µg)	Moderna (mRNA-1273)	2 dosi (giorno 0, 28), Intramuscolo	Lipidi: SM-102; 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000 [PEG 2000-DMG]; colesterolo; -1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine [DSPC], -trometamina, -trometamina idrocloruro, -acido acetico, -acetato di sodio, -sucrosio.
Adenovirus vettore (non replicante)	ChAdOx1-Sn Cov-19 AdV5 (Adenovirus) di chimpanze non replicante, esprime la proteina spike	AstraZeneca and University of Oxford (AZD1222)	1 dose (giorno 0) o due dosi (giorno 0, 28), Intramuscolo	-10 mM di istidina; -7.5% (p/v) sucrosio; -35 mM sodio cloruro, -1 mM magnesio cloruro, -0.1% (p/v) polisorbato 80, -0.1 mM sodio edetato, -0.5% (p/v) etanolo, [al pH 6.6]
Adenovirus vettore (non replicante)	Ad26.COVS2 Vaccino con vettore l' Adenovirus 26, tramite tecnologia AdVac e PER.C6.	Janssen (Ad26.COVS2, recombinant)	1 dose (giorno 0) Intramuscolo	-Cloruro di sodio, -Acido citrico monoidrato, - Polisorbato 80, -2 hydroxypropyl-B-cyclodextrin (HBCD), -Etanolo (assoluto), -Sodio idrossido.

	Comirnaty® Vaccino mRNA Covid-19 (PFIZER - BioNTech BNT162b2)	Vaccino mRNA Covid-19 Moderna (Moderna / NIAID (NIH))	Vaccino Covid-19 ChAdOx1 (AstraZeneca / Università di Oxford)
Indicazione	Autorizzazione condizionale per prevenire Covid-19 causato da virus SARS-Cov-2 in soggetti ≥ 16 anni	Autorizzazione condizionale per prevenire COVID-19 causato da virus SARS-Cov-2 in soggetti di età ≥ 18 anni	Autorizzazione condizionale per prevenire Covid-19 causata da virus SARS-Cov-2 in soggetti ≥ 18 anni
Fonti delle evidenze	<ul style="list-style-type: none"> Polack et al. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577 EMA Summary of Product Characteristics. https://bit.ly/2WBKDSg FDA Briefing Document. https://www.fda.gov/media/144245/download 	<ul style="list-style-type: none"> Baden et al. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389 EMA Summary of Product Characteristics. https://bit.ly/2L8f00g FDA Briefing Document. https://www.fda.gov/media/144434/download 	<ul style="list-style-type: none"> Voysey et al. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1 Ramasamy et al. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1 EMA. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries/opinion/covid-19-vaccine-astrazeneca Regno Unito (RU): MHRA Public Assessment Report. https://bit.ly/2Mfo7N6
Studio principale			
Disegno	Multinazionale, randomizzato 1:1, controllato, cieco per l'osservatore Due dosi per via intramuscolo separate da 21 gg del vaccino BNT162b2 30µg/dose vs placebo.	Studio svolto negli USA, randomizzato 1:1, controllato, cieco per l'osservatore, 2 anni di follow-up. Due dosi IM, la seconda a 28 gg dalla prima dose, di vaccino mRNA-1273 100 µg/dose Vs placebo	Analisi combinata di 4 studi randomizzati, controllati 1:1 con vaccino da meningococo o con siero salino, 1 anno di follow-up: - COV001 [Fase I/II, RU, singolo cieco, 18-55 anni]; - COV002 [Fase II/III, RU, singolo cieco, ≥18 anni]; - COV003 [Fase III, Brasile, singolo cieco, ≥18 anni]; - COV005 [Fase I/II, Sud Africa, doppio cieco, 18-65 anni] Due dosi IM, la 2a dopo 28 gg. di vaccino ChAdOx1 (5x1010 particelle virali/dose) Vs controllo
Limitazioni	La fiala placebo ha una apparenza diversa da quella del vaccino. È consentito non essere in cieco a chi prepara, a chi somministra il vaccino, e a parte del personale della ditta produttrice. Non si conosce il nome né l'affiliazione dei membri indipendenti del Data Monitoring Committee.	La fiala placebo ha una apparenza diversa da quella del vaccino. È consentito non essere in cieco a chi prepara il vaccino, a chi lo somministra, a chi fa l'analisi statistica (analisi ad interim) e ad una parte del personale della ditta produttrice.	<ul style="list-style-type: none"> Tranne che per lo studio COV005, si pensava di somministrare 1 dose. Iniziativi gli studi, si sono somministrate due dosi. Il 25% dei soggetti negli studi di fase III (COV002 / COV003) ha ricevuto per errore la metà della 1^a dose L'indicazione autorizzata da EMA si è basata sul 86% dei soggetti inclusi negli studi COV002 / COV003 che ha ricevuto la 2^a dose dopo un intervallo ≥ 28 gg. Lo studio COV003 ha usato un controllo diverso per la 1^a dose (vaccino meningococcico) rispetto la 2^a (siero salino) l'apparenza del vaccino e del controllo erano diversi. Tutti gli studi tranne COV005, erano in singolo cieco.
Efficacia			
Variabile principale	Popolazione valutata: 36.523 partecipanti (18.198 gruppo vaccino, 18.325 gruppo placebo) Casi di Covid-19 sintomatici di qualsiasi gravità confermati e insorti almeno 7 gg dopo la seconda dose di vaccino.	Popolazione valutata: 28.207 partecipanti (14.134 gruppo vaccino, 14.073 gruppo placebo). Casi di Covid-19 sintomatici di qualsiasi gravità confermati e iniziati almeno 14 gg dopo la seconda dose di vaccino.	Popolazione studiata: 10.468 partecipanti (5.258 gruppo vaccino, 5.210 gruppo placebo) Casi Covid-19 sintomatici confermati di qualsiasi gravità e iniziati almeno 15 gg dopo la 2 ^a dose
Risultati	Vaccinati: 8 casi / 18.198 = 0,04 %; Placebo: 162 casi / 18.325 = 0,88 % RR (IC95%) 0,05 (0,02-0,10); RAR (IC95%): 0,84 % (0,70-0,98); NNT (IC95%): 120 (103-143) Con una mediana di follow-up di 2 mesi, è stato necessario vaccinare 120 persone per evitare 1 caso confermato di Covid-19 sintomatico. * Non è pertinente confrontare NNT con incidenze basali diverse e/o diversi tempi di follow-up	Vaccinati: 11 casi / 14.134 = 0,08 % Placebo: 185 casi / 14.073 = 1,32 % RR (IC95%) 0,06 (0,03-0,11) RAR (IC95%): 1,24 % (1,04-1,43) NNT (IC95%): 81 (70-96) Con una mediana di follow-up di 2 mesi, è stato necessario vaccinare 81 persone per evitare 1 caso confermato di Covid-19 sintomatico. * Non è pertinente confrontare NNT con incidenze basali diverse e/o diversi tempi di follow-up	Vaccino: 64 casi / 5.258 = 1,22 % Controllo: 154 casi / 5.210 = 2,96 % RR (IC95%) 0,41 (0,31-0,55) RAR (IC95%): 1,74 % (1,19-2,29) NNT* (IC95%): 58 (44-85) Con una mediana di follow-up di 2,5 mesi e 2,96% d'incidenza basale, la vaccinazione di 58 persone ha evitato 1 caso di Covid-19 sintomatico confermato (102 persone nei soggetti dello studio con 2 dosi complete). * Non è pertinente confrontare NNT con incidenze basali diverse e/o diversi tempi di follow-up

<p>Limitazioni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Non si conosce l'efficacia del vaccino nella prevenzione del Covid-19 grave o permanente, ricovero ospedaliero, ricovero in UCI oppure mortalità. • Non si conosce l'efficacia nell'infezione asintomatica né sulla capacità di trasmissione della malattia. • Non è possibile trarre conclusioni sull'efficacia nella popolazione >75 anni (<5% del totale) • Nel gruppo placebo, il rischio di contagio nei ≥ 75 anni è stato quasi dimezzato rispetto quelli con età da 16-55 anni. • Non si conosce il tempo dell'immunità conferita dal vaccino • Non si conosce l'efficacia verso le nuove varianti del virus (es. VUI 202012/01 - UK) 	<ul style="list-style-type: none"> • Non si conosce l'efficacia del vaccino nella prevenzione permanente del Covid-19, nel ricovero ospedaliero, nel ricovero in UCI oppure mortalità. Come variabile secondaria: 30 casi gravi di Covid-19 nel gruppo placebo e nessuno nel gruppo vaccinato. • Non si conosce l'efficacia nell'infezione asintomatica né sulla capacità di trasmissione della malattia. • Scarsa rappresentatività della popolazione ≥ 75 anni (<5% del totale) • Non si conosce il tempo dell'immunità conferita dal vaccino • Non si conosce l'efficacia verso le nuove varianti del virus (es. VUI 202012/01 - UK) 	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacia sconosciuta nella prevenzione da Covid-19 permanente, nel ricovero in UCI o mortalità. • Variabile secondaria: 1 caso grave di Covid-19 in gruppo controllo, 0 con vaccino; 5 ricoveri (controllo) vs 0 (vaccino). • Efficacia sconosciuta nella infezione asintomatica e sulla capacità di trasmettere la malattia • Scarsa rappresentatività della popolazione ≥ 70 anni (<5% del totale) • Non si conosce il tempo dell'immunità conferita dal vaccino • Non si conosce l'efficacia nel confronto delle nuove varianti del virus (es. variante UK, Sudafrica, Brasile)
<p>Sicurezza</p>	<p>Popolazione trattata: 43.448 partecipanti. Popolazione trattata con ≥ 2 mesi di follow-up: 37.706</p> <p>Eventi avversi (EA) di raccolta protocollata e uso di analgesici nel 7 gg dopo ciascuna dose EA riferiti spontaneamente dall'inizio fino a 1 mese dopo la seconda dose</p> <p>Eventi avversi gravi (EAG) riportati spontaneamente dall'inizio fino a 6 mesi dopo la seconda dose.</p>	<p>Popolazione trattata con almeno 1 dose: 30.351 partecipanti (15.185 vaccino, 15.166 placebo).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventi avversi (EA) locali e sistemici di raccolta protocollata nei 7 gg dopo ciascuna delle due dosi • EA riferiti spontaneamente nei 28 gg successivi a ciascuna delle due dosi • EA che richiedono attenzione medica oppure che portano all'abbandono dello studio • Eventi avversi gravi (EAG) nel periodo dello studio. Gravidanze e risultati perinatali 	<p>Popolazione COV001 / COV002 / COV003 / COV005: 23.745 partecipanti (12.021 vaccino, 11.724 placebo)</p> <p>Eventi avversi gravi (EAG) sono presenti negli studi COV001 / COV002.</p> <p>Gli altri studi sono senza variabile principale di sicurezza.</p>
<p>Risultati</p>	<p>Le reazioni locali sono state generalmente di entità lieve-moderata e sono scomparse in 1-2 gg.</p> <p>Tra le reazioni sistemiche gravi: stanchezza (4%), mal di testa (2%) dopo la 2° dose. Più popolazione riporta EA nel gruppo con vaccino (27%) rispetto al placebo (12%). Simile percentuale di EAG nei due gruppi (0,6% vs 0,5%).</p>	<p>Le reazioni locali sono state generalmente di entità lieve-moderata e sono scomparse in 2-3 gg.</p> <p>Reazioni sistemiche di grado severo dopo la seconda dose: stanchezza (10%), mialgia (9%), artralgia (5%), mal di testa (5%). Simile percentuale di EA segnalati con il vaccino (24%) e col placebo (22%). Simile anche la percentuale di EAG (1,3% - 1,5%)</p>	<p>Percentuale simile di EAG (0,8% gruppo vaccino; 0,7% gruppo controllo). Le reazioni locali sono state generalmente di gravità lieve-moderata e si sono limitate ai primi 2 gg. Reazioni sistemiche severe dopo la 1ª dose, specialmente nella popolazione da 18-55 anni: fatica (5-10%), febbre (5-10%), malessere (5-10%), cefalea (5-10%)</p>
<p>Limitazioni</p>	<p>Profilo di EA a medio-lungo termine sconosciuto dopo 2-3 mesi dal vaccino.</p> <p>Sicurezza monitorata per 24 mesi ma la variabile principale considera solo gli EAG dei primi 6 mesi</p> <p>Lo studio non è attendibile per rilevare eventi avversi di frequenza inferiore a 1 ogni 10.000 vaccinati</p> <p>Squilibrio numerico dopo aver rilevato 4 casi di paralisi di Bell nel gruppo vaccinato e nessuno con placebo</p>	<p>Profilo di EA sconosciuto a medio-lungo termine, dopo 2-3 mesi dal vaccino.</p> <p>Lo studio non è attendibile per rilevare eventi avversi di frequenza inferiore a 1 ogni 10.000 vaccinati. Squilibrio numerico dopo aver rilevato 3 casi di paralisi di Bell nel gruppo vaccinato e solo 1 con placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Profilo sconosciuto per gli eventi avversi a medio e lungo termine, dopo 12-3 mesi dalla vaccinazione. • Lo studio non è affidabile per poter rilevare eventi avversi di frequenza inferiore a 1 in 10.000 vaccinati <p>Negli studi citati sono stati rilevati 2 casi di mielite trasversa nel gruppo con vaccino e 1 nel gruppo controllo</p>
<p>Popolazioni Specifiche</p>		<p>Non raccomandata la somministrazione del vaccino in bambini e adolescenti di età <16 anni</p> <p>Esperienza di uso molto limitata. Evitare la gravidanza per almeno 2 mesi dopo la 2ª dose</p> <p>Al momento, gli studi in animali non hanno mostrato tossicità riproduttiva</p> <p>Nei soggetti in terapia con anticoagulanti possono comparire sanguinamenti oppure ematomi. Usare ago sottile e fare pressione dopo l'iniezione.</p> <p>La risposta immune potrebbe essere ridotta in pazienti immunodepressi o che ricevono farmaci immunosoppressori</p>	<p>Non raccomandata la somministrazione del vaccino a bambini e adolescenti di età > 18 anni</p>

Vaccino COVID-19 AstraZeneca:

rischio di trombocitopenia e disturbi della coagulazione

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA) del 24 Marzo 2021

Elementi chiave

- Vaccino COVID-19 AstraZeneca: i benefici superano i rischi nonostante un possibile collegamento con casi molto rari di trombi associati ad un livello basso di piastrine.
- Una combinazione di trombosi e trombocitopenia, in alcuni casi accompagnata da sanguinamento, è stata osservata molto raramente dopo la vaccinazione con il vaccino COVID-19 di AstraZeneca.
- Gli operatori sanitari devono vigilare su segni e sintomi di tromboembolia e/o trombocitopenia.
- I vaccinati devono essere informati della necessità di consultare immediatamente un medico se sviluppano sintomi quali: mancanza di respiro, dolore toracico, gonfiore alle gambe, dolore addominale persistente dopo la vaccinazione. Inoltre, chiunque abbia sintomi neurologici, inclusi mal di testa grave o persistente e visione offuscata dopo la vaccinazione, o noti lividi cutanei (petecchie) al di fuori del sito di vaccinazione dopo pochi giorni, deve rivolgersi immediatamente ad un medico.

Ulteriori informazioni

Il vaccino COVID-19 AstraZeneca è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

Sono stati riportati casi di eventi tromboembolici a seguito della somministrazione del vaccino COVID-19 AstraZeneca in diversi paesi dell'Area Economica Europea, alcuni dei quali hanno portato a sospensioni locali di lotti specifici o dell'uso del vaccino stesso.

Una combinazione di trombosi e trombocitopenia, in alcuni casi accompagnata da sanguinamento, è stata osservata molto raramente dopo la vaccinazione con il vaccino COVID-19 AstraZeneca. Questo include casi gravi che si presentano come trombosi venosa, anche in siti di insorgenza insoliti come: trombosi cerebrale dei seni venosi, trombosi venosa mesenterica, nonché trombosi arteriosa in concomitanza con trombocitopenia. La maggior parte di questi casi si è verificata in donne di età inferiore ai 55 anni tra i sette e i quattordici giorni successivi alla vaccinazione, tuttavia ciò può riflettere l'aumento dell'uso del vaccino in questa popolazione. Alcuni casi hanno avuto un esito fatale.

Sulla base di questi eventi, il PRAC ha avviato la procedura di segnale al fine di indagare ulteriormente sulla problematica. Il PRAC ha effettuato un'indagine completa con una tempistica accelerata, compresa un'attenta revisione delle segnalazioni dei casi presenti in EudraVigilance di trombi e trombocitopenia in soggetti che hanno ricevuto il vaccino, prestando particolare attenzione alle informazioni su: sesso, età, fattori di rischio, diagnosi di COVID-19 (se disponibile), tempo di insorgenza dei sintomi rispetto alla vaccinazione, esito e la gravità clinica. L'indagine ha incluso anche una revisione della letteratura collegata, un'analisi tra i dati osservati e i dati attesi condotta sulle segnalazioni di EudraVigilance (inclusendo i seguenti Termini Preferiti del dizionario MedDRA: trombosi del seno venoso (cerebrale), coagulazione intravascolare disseminata e porpora trombocitopenica trombotica.

E' possibile segnalare una sospetta reazione avversa a Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

NOTA AIFA N. 97: RUOLO DEL MMG TRA NUOVI MODELLI ORGANIZZATIVI E BISOGNI FORMATIVI

U. Gallo⁽¹⁾, D. Polito⁽²⁾, D. Marchese⁽³⁾, L. Scarano⁽⁴⁾, G. Pasquetto⁽⁵⁾, L. Leoni⁽⁶⁾, X. Taci⁽⁷⁾, E. Svegliati⁽⁷⁾, N. Realdon⁽⁷⁾, G. Santostasi⁽⁸⁾

⁽¹⁾ UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale - Ulss 6 Euganea; ⁽²⁾ Medico di Medicina Generale - Ulss 6 Euganea

⁽³⁾ UOC Cardiologia, Ospedale di Piove di Sacco - Ulss 6 Euganea; ⁽⁴⁾ UOC Medicina, Ospedale di Cittadella - Ulss 6 Euganea

⁽⁵⁾ UOC Cardiologia, Ospedali Riuniti Padova Sud - Ulss 6 Euganea; ⁽⁶⁾ UOC Cardiologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Padova

⁽⁷⁾ Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera - Università di Padova; ⁽⁸⁾ Specialista Cardiologo SAI - Ulss 6 Euganea

INTRODUZIONE

L'evoluzione della pandemia di SARS-Cov-2 ha causato una serie di rilevanti ricadute assistenziali soprattutto per quanto concerne la limitazione di accesso ai pazienti nelle strutture ospedaliere per il rinnovo dei Piani Terapeutici (PT). Tale situazione ha interessato nel nostro Paese oltre 1,2 milioni di persone affette da fibrillazione atriale non valvolare (FANV) in terapia con anticoagulanti orali diretti (DOAC: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban).¹

Il confronto con l'esperienza della pandemia ha evidenziato i limiti dell'attuale paradigma assistenziale in Italia, a volte troppo centrato su una prospettiva specialistica/ospedaliera e meno su quello che dovrebbe essere invece il modello di gestione della cronicità indicato dal "Piano Nazionale della Cronicità" (PNC) che trova le sue fondamenta in una forte integrazione tra ospedale e territorio.² A questo proposito è doveroso segnalare che la prescrizione/monitoraggio del paziente in terapia con antagonisti della vitamina K (AVK: warfarin, acenocumarolo) è stata da sempre gestita dal Medico di Medicina Generale (MMG) in stretta collaborazione con lo specialista ospedaliero/ambulatoriale.

Proprio per i suindicati motivi, nel giugno 2020, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ritenuto opportuno istituire la Nota n. 97 concedendo anche ai MMG la pos-

sibilità di avviare/proseguire la terapia con DOAC/AVK nel paziente con FANV. Tale disposizione, inizialmente transitoria, è stata definitivamente adottata con Determina del 14.10.2020 anche a seguito della rinegoziazione dei prezzi con le Aziende farmaceutiche interessate, al fine di garantire la sostenibilità del sistema.³⁻⁵

Parte integrante della nuova Nota n. 97 sono i seguenti documenti:

1. *Scheda di valutazione/prescrizione e follow-up AVK/DOAC.* A questo proposito, si evidenzia che l'AIFA ha avviato l'informatizzazione di tali schede, così come previsto dalla suindicata Determina.⁶
2. *Guida alla prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e DOAC nella FANV.*
3. *Raccomandazioni pratiche per la gestione della terapia anticoagulante orale in occasione di procedure diagnostiche e interventi chirurgici nei pazienti con FANV.*

Nonostante l'apertura della prescrizione alla Medicina Generale, permangono ancora in quest'ambito delle criticità correlate ad una terapia che è stata fino ad ora gestita soprattutto dallo specialista e che necessita di un più stretto monitoraggio e/o rivalutazione delle dosi soprattutto nei soggetti fragili.

Acronimi utilizzati

AIFA = agenzia italiana del farmaco

AO = anticoagulanti orali

AVK = anti-vitamina K

DOAC = anticoagulanti orali diretti

FANV = fibrillazione atriale non valvolare

IMA = infarto acuto del miocardio

INR= International Normalized Ratio

MMG = Medico di Medicina Generale

PNC = piano nazionale cronicità

PT = piani terapeutici

TAO = terapia anticoagulante orale

VFG = velocità di filtrazione glomerulare

OBIETTIVO

A seguito dell'introduzione della Nota n. 97, allo scopo di rilevare il fabbisogno formativo, è stata condotta un'indagine conoscitiva tra i MMG dell'Ulss 6 Euganea.

MATERIALI E METODI

Nel periodo 11-22 gennaio 2021 è stato inviato via mail a tutti i MMG un questionario safe-made composto da 15 items (**Tabella 1**). Per l'analisi della numerosità campionaria è stato utilizzato il software R-Project (v. 3.6.0; R Foundation for Statistical Computing) considerando un margine di errore del 5% e un intervallo di confidenza del 95%. Sulla base di tali parametri e dei MMG attivi nell'Ulss 6 al 01.01.2021 (n=588), il numero minimo di partecipanti per considerare i risultati della survey come rappresentativi è risultato pari a 233 unità. La somministrazione del questionario è avvenuta tramite la piattaforma Google Moduli e l'elaborazione dei dati tramite MS Excel. Le risposte dei quesiti da 4 a 14, che prevedevamo una classificazione dell'interesse (da 1=poco a 5=molto) sono state raggruppate nel seguente modo:

punteggio 1 o 2 = argomento di basso interesse

punteggio 3 = argomento di discreto interesse

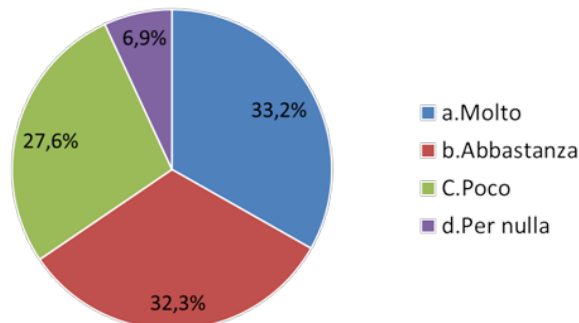
punteggio 4 o 5 = argomento di elevato interesse

RISULTATI E DISCUSSIONE

All'indagine hanno partecipato 322/588 MMG (55%), valore che si può considerare statisticamente rappresentativo per la realtà dell'Ulss 6.

Responsabilità dell'avvio della TAO. 6 MMG su 7 concordano che l'avvio di una terapia anticoagulante orale (TAO) con AVK/DOAC in un paziente naive deve avvenire in ambito specialistico (**Figura 1**). Tale considerazione trova una sua corretta giustificazione nel fatto che il riscontro di una FANV richiede sia una diagnosi clinica che elettrocardiografica. Inoltre, come previsto dalla scheda di inizio terapia della Nota n. 97, l'avvio di una TAO richiede la tempestiva disponibilità degli esiti di esami ematochimici (es. creatinina, VFG, emocromo, ecc.) necessari per una puntuale valutazione del tipo/dosaggio di AO da utilizzare. A questo proposito il 61% dei MMG ritiene di dover ricevere con maggior chiarezza informazioni in merito ai percorsi organizzativi e nello specifico sul percorso che il paziente con recente diagnosi di FANV deve fare.

Figura 1. Quesito 1 - Quanto sei d'accordo con l'affermazione che: "E' soprattutto compito dello specialista provvedere all'avvio di una terapia anticoagulante orale in un paziente naive con riscontro di FANV"?



Responsabilità della prosecuzione della terapia nel paziente stabile. La quasi totalità dei MMG (20±) ritiene che la presa in carico del paziente fibrillante in TAO deve essere di competenza propria (**Quesito 2, Figura 2**). Tale affermazione è perfettamente in accordo con quanto previsto dal PNC che prevede la gestione della cronicità nell'ambito delle Cure Primarie e da un documento di consenso nazionale.⁷ In questo contesto anche gli ambulatori specialistici, esonerati dai follow-up, possono avvantaggiarsi per dedicare maggior tempo e risorse ad attività più centrali per i pazienti.

Figura 2. Quesito 2 - Quanto sei d'accordo con l'affermazione che: "La gestione del paziente con FANV, già in terapia con AO, deve essere principalmente di competenza del MMG"?

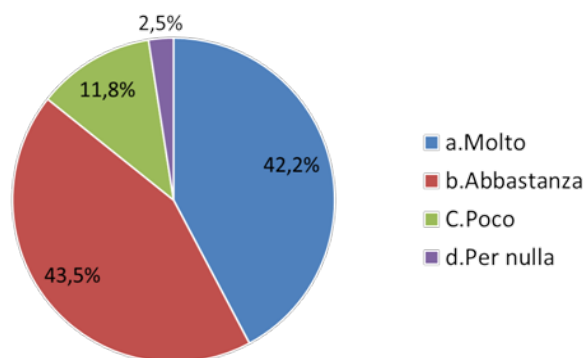


Tabella 1. Quesiti dell'indagine conoscitiva

Quesito	Possibili risposte
1) Quanto sei d'accordo con l'affermazione che: "è soprattutto compito dello specialista provvedere all'avvio di una terapia anticoagulante orale in un paziente naive con riscontro di FANV"?	Molto → Abbastanza → Poco → Per nulla
2) Quanto sei d'accordo con l'affermazione che: "la gestione del paziente con FANV, già in terapia con anticoagulanti orali, deve essere principalmente di competenza del MMG"?	Molto → Abbastanza → Poco → Per nulla
3) Ritieni di avere tutte le informazioni necessarie per una presa in carico del paziente con FANV in terapia con anticoagulanti orali (AVK o DOAC)?	Si, ho tutte le informazioni per entrambi gli AO No, ho bisogno di informazioni solo per AVK No, ho bisogno di informazioni solo per DOAC; No, ho bisogno di informazioni per entrambi i tipi di AO
Assegna un punteggio secondo l'importanza che hanno i seguenti argomenti riguardo alla tua formazione per la gestione del paziente in terapia con AVK o DOAC: 4) Gestione sanguinamenti minori 5) Gestione del paziente in concomitante terapia con un anticoagulante orale e un antiaggregante (es. ASA, clopidogrel) 6) Corretta valutazione del rischio cardioembolico 7) Corretta valutazione del rischio emorragico 8) Percorso organizzativo del paziente con recente riscontro di FANV 9) Indicazioni all'uso degli anticoagulanti orali 10) Scelta del corretto anticoagulante orale 11) Gestione del paziente da sottoporre a intervento chirurgico o indagini diagnostiche ("terapia ponte") 12) Percorsi organizzativi per la gestione del paziente con INR labile 13) Come iniziare una terapia con AVK ("titolazione") 14) Informazioni riguardo alle diverse caratteristiche dei DOAC in commercio e dei dosaggi da utilizzare	1 (poco) 5 (molto)
15) Quanto ritieni utile avere ulteriori informazioni riguardo alle modalità corrette per la compilazione delle schede informatizzate previste dalla Nota AIFA n. 97?	Molto → Per nulla

Tabella 2. Quesiti 4-14 - Punteggi assegnati dai MMG in base alla rilevanza degli argomenti che vorrebbero approfondire (le risposte sono riportate in %)

Punteggio (1=poco, 5=molto) →	1-2	3	4-5
<u>Quesito 4</u> - Gestione dei sanguinamenti minori	46%	23%	31%
<u>Quesito 5</u> - Gestione del paziente in concomitante terapia con un anticoagulante orale e un antiaggregante	17%	26%	57%
<u>Quesito 6</u> - Corretta valutazione del rischio cardioembolico	15%	24%	61%
<u>Quesito 7</u> - Corretta valutazione del rischio emorragico	18%	25%	57%
<u>Quesito 8</u> - Percorso organizzativo del paziente con recente riscontro di FANV	14%	25%	61%
<u>Quesito 9</u> - Indicazioni all'uso degli anticoagulanti orali	21%	23%	56%
<u>Quesito 10</u> - Scelta del corretto anticoagulante orale	9%	17%	74%
<u>Quesito 11</u> - Gestione del paziente da sottoporre a intervento chirurgico o indagini diagnostiche ("terapia ponte")	19%	25%	56%
<u>Quesito 12</u> - Percorsi organizzativi per il paziente con INR labile	19%	28%	53%
<u>Quesito 13</u> - Come iniziare una terapia con AVK ("titolazione")	30%	24%	46%
<u>Quesito 14</u> - Informazioni sulle diverse caratteristiche dei DOAC	12%	21%	67%

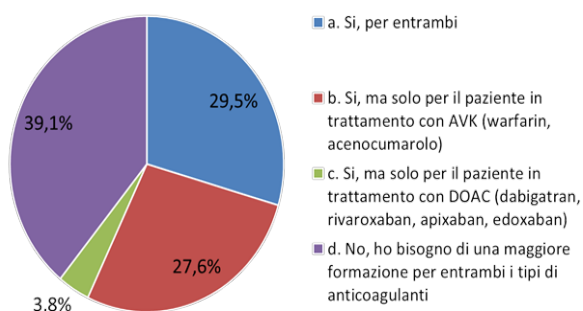
Gestione degli effetti collaterali (Tabella 2). 2 medici su 3 ritengono di non avere bisogno di ulteriori informazioni in merito alla gestione dei sanguinamenti minori (es. epistassi).

Tale affermazione è probabilmente da ricondurre all'esperienza maturata nel corso degli anni dalla Medicina Generale nella gestione degli AVK e alla maggior "flessibilità" dei DOAC correlata alla loro breve emivita che consente, in presenza di piccole emorragie, di ritardare o saltare una dose.

Paziente in concomitante terapia con un anticoagulante orale e un antiaggregante (Tabella 2):

Il 57% dei MMG ritiene di dover ricevere maggiori approfondimenti per quanto concerne la corretta gestione del paziente in terapia concomitante con un AO e un antiaggregante piastrinico (es. paziente con FANV con pregresso ictus o IMA) a causa dell'aumentato rischio emorragico.

Figura 3. Quesito 3 - Ritieni di avere tutte le informazioni necessarie per una presa in carico del paziente con FANV in terapia con anticoagulanti orali (AVK o DOAC)?

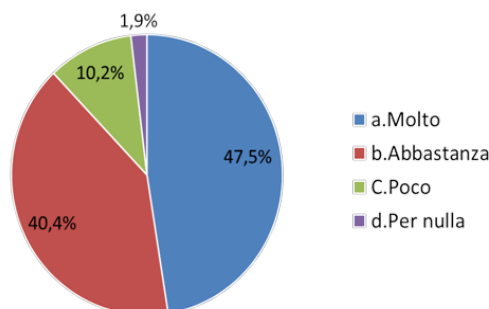


Valutazione del rischio cardioembolico ed emorragico (Tabella 2): la maggior parte dei sanitari ritiene utile acquisire ulteriori informazioni in merito alle modalità per la puntuale valutazione del rischio cardioembolico (61%) ed emorragico (57%).

Bisogni formativi sulle caratteristiche degli AO utilizzati nella FANV (Tabella 2). 1 MMG su 3 ritiene importante ricevere una maggiore formazione sulla gestione di tutti gli AO (Figura 3). Tale affermazione evidenzia un bisogno formativo non solo per i più recenti DOAC ma anche per i più "vecchi" AVK. Per questi ultimi tale necessità è soprattutto indirizzata alla corretta gestione del paziente da sottoporre a intervento chirurgico o indagini diagnostiche nella cosiddetta "terapia ponte" (56%), alla gestione dei pazienti che presentano un INR labile (53%) e un po' più marginalmente alle modalità di avvio di una terapia con AVK (46%).

Il minor interesse dimostrato dai MMG per quest'ultimo quesito è probabilmente da associare al fatto che l'avvio di terapia con AVK è in genere gestito direttamente dallo specialista. I 2/3 degli intervistati ritiene molto utile ricevere informazioni aggiuntive sulle diverse caratteristiche dei DOAC e dei corretti dosaggi da utilizzare ("standard" o dosaggio "ridotto"). Il 56% e il 17% dei medici vorrebbe approfondire la tematica relativa all'avvio di una TAO soprattutto nei pazienti fibrillanti con basso rischio cardioembolico ovvero in quelli che presentano contemporaneamente un significativo rischio trombotico ed emorragico. Infine, i 3/4 dei medici necessita di avere delucidazioni specifiche sulla scelta del corretto AO da utilizzare in funzione delle diverse caratteristiche anagrafiche e cliniche dei pazienti.

Figura 4. Quesito 15 - Quanto ritieni utile avere ulteriori informazioni riguardo alle modalità corrette per la compilazione delle schede informatizzate previste dalla Nota AIFA n. 97?



Modalità per la compilazione delle schede di monitoraggio previste dalla Nota AIFA n. 97 (Figura 4).

La quasi totalità dei medici (88%) ritiene indispensabile ricevere informazioni in merito sia alle modalità di accesso alla nuova piattaforma informatizzata sia per la corretta compilazione delle schede di avvio terapia/follow-up.

CONCLUSIONI

La possibilità di prescrivere i DOAC è stata finora limitata ad un numero relativamente ristretto di specialisti, abilitati alla redazione dei PT che hanno coinciso, nella maggior parte dei casi, con i professionisti che già gestivano la tradizionale terapia con AVK. L'introduzione della Nota n. 97, che si colloca in un'ottica di potenziamento della medicina territoriale e di semplificazione dei percorsi legati alla cronicità, chiede ora un coinvolgimento diretto dei MMG.

La nuova modalità prescrittiva rappresenta sicuramente un'importante opportunità per semplificare i per-

corsi di accesso e di follow-up delle terapie anticoagulanti, ma richiede nel contempo un rilevante sforzo formativo per fornire le competenze necessarie ad una vasta platea di medici finora poco coinvolti nella gestione completa del paziente in terapia con DOAC.

La presente indagine ha fornito elementi importanti per capire gli attuali bisogni in via di sviluppo nella Medicina Generale. I MMG, infatti, non chiedono solo maggiori conoscenze sulle caratteristiche dei nuovi farmaci ma anche, e soprattutto, la presenza di specifici percorsi per i pazienti con recente diagnosi di FANV e la creazione di reti assistenziali specialistiche per una gestione condivisa di pazienti complessi, come gli anziani fragili, a maggior rischio di repentine variazioni della funzionalità renale sia per condizioni intercorrenti (es. disidratazione, scompenso cardiaco, ecc.) sia per eventuali interazioni con altri farmaci assunti.

I dati raccolti dalla survey saranno utilizzati per la stesura di specifiche procedure/reti aziendali e la realizzazione di specifici corsi formativi per tutti i MMG con il coinvolgimento degli specialisti di riferimento.

Riferimenti Bibliografici

1. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci in Italia: rapporto nazionale 2019. Disponibile al link: www.aifa.gov.it/-/rapporto-osmed-2019 (accesso verificato il 07.02.2021).
2. Ministero della salute. Piano Nazionale della Cronicità (2016). Disponibile al link: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2584_allegato.pdf (accesso verificato il 07.02.2021).
3. Determina AIFA 12.06.2020. Adozione della Nota 97 relativa alla prescrivibilità dei nuovi anticoagulanti orali ai pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV). GU n. 152 del 17.06.2020.
4. Determina AIFA 14.10.2020. Adozione definitiva della Nota 97 relativa alla prescrivibilità dei nuovi anticoagulanti orali ai pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV). GU n. 255 del 15.10.2020.
5. Determina AIFA 07.01.2021. Rinegoziazione dei medicinali per uso umano Pradaxa, Xarelto, Elixquis e Lixiana. GU n. 162 del 13.01.2021.
6. Agenzia Italiana del Farmaco. Chiarimenti in merito alla prescrizione dei medicinali in Nota AIFA 97 mediante il sistema tessera sanitaria, nei pazienti già in trattamento con anticoagulanti orali, prescritti attraverso il PT web-based di AIFA. Disponibile al link: <https://www.aifa.gov.it/-/chiarimenti-in-merito-alla-prescrizione-dei-medicinali-in-nota-aifa-97-mediante-il-sistema-tessera-sanitaria-nei-pazienti-gia-in-trattamento-con-antic> (accesso verificato il 07.01.2021).
7. Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) e Federazione Centri per la diagnosi della tromboosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA). Documento di consensus sulle corrette procedure di anticoagulazione (2018).
8. Disponibile al link: https://simg.it/documenti/pdf/doc_finale_simg_fcsa_febbraio_2018.pdf (accesso verificato il 07.01.2021).

ATTUALITÀ IN TERAPIA

DELAFLOXACINA

Codice ATC: J01MA23: antibatterici per uso sistemico, fluorochinoloni
QUOFENIX*10 cpr; 20 cpr; 30 cpr 450 mg. Tipo di ricetta: RR – Ricetta ripetibile 10 volte in 6 mesi
QUOFENIX*50 cpr; 60 cpr; 100 cpr 450 mg. Tipo di ricetta: RNR – Ricetta non ripetibile
QUOFENIX*10 fl infusione ev 300 mg: OSP – Uso ospedaliero, vietata la vendita al pubblico

Prezzo: Titolare AIC: A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite Srl

Classe di rimborsabilità: A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite Srl

Tipo di ricetta: OSP (ev)/RR (orale)

Data di autorizzazione europea: Data di autorizzazione europea: 27/03/2020

Data AIC : non ancora in commercio in Italia

INDICAZIONE: Quofenix è indicato per il trattamento di infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli (ABSSSI) negli adulti, quando viene ritenuto inappropriato l'uso di altri agenti antibatterici che vengono comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni¹.

POSOLOGIA: La dose raccomandata è di 300 mg di Delafloxacinina ogni 12 ore somministrata attraverso infusione endovenosa della durata di 60 minuti. A discrezione del clinico è possibile passare a Delafloxacinina 450 mg compresse orali, da assumere ogni 12 ore. In pazienti con insufficienza renale grave (CrCl <30 mL/min) la dose della formulazione endovenosa deve essere ridotta a 200 mg ogni 12 ore; alternativamente il paziente può assumere Delafloxacinina 450 mg compresse orali ogni 12 ore¹.

PER RIASSUMERE:

- Le infezioni batteriche della cute e dei tessuti molli (ABSSSI) sono comuni in ambiente ospedaliero e, a causa di un'aumentata incidenza di ABSSSI causate da batteri antibiotico-resistenti, risulta importante avere a disposizione delle alternative terapeutiche².
- Delafloxacinina è un nuovo antibiotico fluorochinolonic che presenta attività contro batteri Gram-positivi, Gram-negativi, anaerobici e patogeni atipici. La sua peculiare struttura chimica consente un incremento dell'attività battericida in ambiente acido, caratteristico del sito dell'infezione, e la sua capacità di inibire con la stessa affinità sia la DNA girasi che la topoisomerasi IV ostacola lo sviluppo di fenomeni di resistenza²⁻⁴.
- Sono stati pubblicati quattro studi clinici principali, due di fase 2 (RX-3341-201 e RX-3341-202) e due di fase 3 (RX-3341-302 e RX-3341-303), multicentrici e in doppio-cieco, che analizzano l'efficacia e la sicurezza di Delafloxacinina, indicata nel trattamento delle infezioni batteriche della cute e dei tessuti molli. I comparator impiegati nei vari studi comprendono Tigeciclina, Linezolid e Vancomicina+Aztreonam²⁻⁶.
- I due studi di fase 2 hanno previsto come endpoint primario la determinazione del tasso di guarigione clinica, mentre i due studi di fase 3 hanno considerato come endpoint primario la percentuale di pazienti che ha avuto una riduzione ≥20% dell'area dell'eritema (pazienti responsivi)²⁻⁶.
- Delafloxacinina ha dimostrato la non-inferiorità rispetto ai comparator nella popolazione Intention To Treat (ITT); l'efficacia clinica era simile ai comparator per quanto riguarda il tasso di guarigione e la percentuale di pazienti responsivi al trattamento²⁻⁶.

- Le reazioni avverse riportate con più frequenza sono nausea (9.1%), diarrea (8.6%), infezioni (5.2%), reazioni nella sede di infusione (4.7%) e cefalea (3.5%), di cui solamente la diarrea si è manifestata con un'incidenza più elevata nei gruppi trattati con Delafloxacin rispetto ai comparator.
- L'incidenza di eventi avversi gravi era simile tra i gruppi di trattamento (4.3% nel gruppo Delafloxacin e 4.2% nei gruppi dei comparator); l'evento avverso grave più comunemente riportato nei gruppi trattati con Delafloxacin è rappresentato da infezioni e infestazioni (2.2%), la maggioranza delle quali correlata alla ABSSSI. Una percentuale minore di pazienti ha abbandonato il trattamento nel gruppo Delafloxacin (1.8%) rispetto ai comparator (3.8%)²⁻⁶.

VISTO DAGLI ALTRI

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS)⁷

Parere favorevole alla rimborsabilità nel trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e dei tessuti molli severe, microbiologicamente documentate, pluribatteriche comprendenti *Staphylococcus aureus* resistente a la meticillina (SARM) e unicamente in seconda linea, cioè quando gli antibiotici usualmente raccomandati in prima linea nel trattamento di queste infezioni siano considerati inappropriati per motivi di resistenza, di tolleranza, d'allergie oppure di modalità di somministrazione. Parere sfavorevole a tutte le altre indicazioni cliniche.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)⁸

La delafloxacin può essere un'opzione per gli adulti che richiedano un trattamento ospedaliero per una grave infezioni batterica acute della pelle e dei tessuti molli (ABSSSI), principalmente cellulite o erisipela, ascessi e infezioni delle ferite, quando i trattamenti standard orali ed endovenosi non sono adatti. L'evidenza supporta l'uso della delafloxacin per via endovenosa in queste circostanze, con un passaggio al trattamento orale dopo 3 giorni, se possibile. Tenere conto della resistenza antimicrobica locale e richiedere una consulenza microbiologica specialistica.

BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) Quofenix, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191216146572/anx_146572_it.pdf
2. Lan SH, Lai CC et al.: Efficacy and safety of delafloxacin in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Drug Resist.* 2019; 12:1415-1423.
3. Jorgensen SCJ, Mercurio NJ et al.: Delafloxacin: Place in Therapy and Review of Microbiologic, Clinical and Pharmacologic Properties. *Infect Dis Ther.* 2018; 7(2):197-217.
4. Adler A, Chaudhry S et al.: BaxdelaTM (Delafloxacin): A Novel Fluoroquinolone for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *P T.* 2018; 43(11):662-666.
5. European Public Assessment Reports (EPAR) for Quofenix. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/quofenix-epar-public-assessment-report_en.pdf
6. FDA website, Risk assessment and Risk mitigation review(s) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/208610Orig1s000,208611Orig1s000RiskR.pdf
7. Haute autorité du santé. Quofenix. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224934/fr/quofenix. 18 dicembre 2020.
8. Antimicrobial prescribing:delafloxacin for acute bacterial skin and skin structure infections. NICE Evidence summary. 5 January 2021.

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)

Dal 15 Dicembre 2020 al 15 Marzo 2021

A cura di: Roberta Zimol, Farmacista ULSS9 Scaligera

NET in ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Brolucizumab	Beovu® Novartis Pharma iniet intravitreale 120 mg/ml 1 sir € 361, 00 (prezzo ex factory) Classe: H Ricetta: OSP Nota AIFA 98 Scheda di monitoraggio AIFA	Trattamento negli adulti della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD).
Pegvaliase	Palyngiq® Biomarin Pharmaceutical sc 1 sir 2,5 mg/0,5 ml sc 1 sir 10 mg/0,5 ml sc 1 sir 20 mg/ml € 361, 00 (prezzo ex factory) Classe: H Ricetta: RRL, prescrizione di centri di riferimento per le malattie rare Innovazione terapeutica condizionata Farmaco orfano	Trattamento di pazienti affetti da fenilchetonuria (PKU), di età ≥ 16 anni, che hanno un controllo inadeguato della fenilalanina ematica (livelli ematici di fenilalanina maggiori di 600 micromol/L) nonostante il trattamento precedente con le opzioni terapeutiche disponibili.
Voretigene Neparvovec	Luxturna® Novartis Farma iniet sottoretinica 5 X 10 ¹² genomi vettoriali/ml 1 flaconcino + 2 flaconcini solvente € 360.000,00 (prezzo ex factory) Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA Innovazione terapeutica Farmaco orfano	Trattamento dei pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali. Indicazione rimborsata SSN: trattamento di pazienti adulti e pediatrici (dai 3 anni di età) con perdita della vista (<u>acuità visiva</u> ≥ 0.5 logMAR) dovuta a distrofia ereditaria causata da mutazione bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti retiniche vitali (<u>spessore retinico</u> >100 micronmetro all'OCT).

NET in attesa di definizione

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Avatrombopag	Doptelet® Swedish Orphan Biovitrum 10 cpr riv 20 mg (€ 1.503,51) 15 cpr riv 20 mg (€ 2.255,27) Classe: CNN Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (ematologo, internista)	Trattamento della trombocitopenia grave, nei pazienti adulti con malattia epatica cronica e programmati per essere sottoposti a una procedura invasiva.
Bamlanivimab Bamlanivimab + Etesevimab	Bamlanivimab Eli Lilly® ev 700 mg 20 ml Bamlanivimab+Etesevimab ev 700 mg/20 ml 1 fl + etesevimab 700 mg/20 ml 2 fl Prezzo a discrezione Classe: NC La prescrivibilità è limitata ai medici operanti nell'ambito delle strutture identificate a livello locale per la somministrazione	L'uso degli anticorpi monoclonali è autorizzato in soggetti di età >12 anni, positivi per SARS-CoV-2, non ospedalizzati per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato di recente insorgenza (e comunque da non oltre 10 giorni) e presenza di almeno un fattore di rischio (o almeno 2 se uno di essi è l'età >65 anni). Viene somministrata un'unica infusione. L'anticorpo monoclonale bamlanivimab dovrà essere impiegato nel rispetto delle seguenti modalità: la selezione dei pazienti è affidata ai MMG, PLS, ai medici delle USCA(R) e, in generale, ai medici che abbiano l'opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da COVID di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati e di indirizzarli rapidamente alla struttura presso la quale effettuare il trattamento e deve avvenire nel rispetto dei criteri fissati dalla CTS; la prescrivibilità del prodotto è limitata ai medici operanti nell'ambito delle strutture identificate a livello locale per la somministrazione; è raccomandato il trattamento nell'ambito di una struttura ospedaliera o comunque in setting che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi; la prescrizione ed il trattamento devono garantire la somministrazione del prodotto il più precocemente possibile rispetto all'insorgenza dei sintomi, e comunque non oltre i dieci giorni dall'inizio degli stessi. I centri di riferimento della Provincia di Verona sono: malattie infettive (Ospedale di Villafranca) e malattie infettive (Ospedale Policlinico, Borgo Roma)

<p>Filgotinib</p>	<p>Jyseleca® Galapagos Biopharma 30 cpr riv 100 mg (€ 1.572,14) 30 cpr riv 200 mg (€ 1.572,14)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (reumatologo, internista)</p>	<p>Trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Può essere usato in monoterapia o in associazione a metotrexato (MTX)</p>
<p>Paracetamolo/ Tiocolchicoside</p>	<p>Tyomol® Laboratorios Azvedos 30 cpr 500 + 2 mg (€ 16,00) 60 cpr 500 + 2 mg (€ 16,00)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RR</p>	<p>Trattamento adiuvante delle contratture muscolari dolorose associate a patologie acute della colonna in adulti e adolescenti di età superiore a sedici anni.</p>
<p>Vaccino a MRNA anti COVID-19</p>	<p>Comirnaty® Pfizer im 1 - 195 flaconcini (ogni flaconcino contiene 6 dosi da 30 mcg/0,3 ml) Prezzo in definizione (esente IVA)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RRL Utilizzabile esclusivamente nelle strutture identificate sulla base di piani vaccinali o di strategie messe a punto dalle Regioni</p>	<p>Immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 16 anni. La seconda dose deve essere somministrata 3 settimane dopo la prima dose Prevista sottoscrizione del modulo di consenso informato da parte del paziente</p>
<p>Vaccino a MRNA anti COVID-19</p>	<p>Covid -19 Vaccine® Moderna im 10 flaconcini (ogni flaconcino contiene 10 dosi da 100 mcg/0,5 ml) Prezzo in definizione (esente IVA)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RRL Utilizzabile esclusivamente nelle strutture identificate sulla base di piani vaccinali o di strategie messe a punto dalle Regioni</p>	<p>Immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 18 anni. La seconda dose deve essere somministrata 4 settimane dopo la prima dose Prevista sottoscrizione del modulo di consenso informato da parte del paziente</p>
<p>Vaccino anti COVID-19 (Adenovirus vettore)</p>	<p>Covid -19 Vaccine® Astrazeneca im 1 - 10 flaconcini (ogni flaconcino contiene 8 o 10 dosi 0,5 ml) Prezzo in definizione (esente IVA)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RRL Utilizzabile esclusivamente nelle strutture identificate sulla base di piani vaccinali o di strategie messe a punto dalle Regioni</p>	<p>Immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 18 anni. La seconda dose deve essere somministrata da 4 a 12 settimane dopo la prima dose Prevista sottoscrizione del modulo di consenso informato da parte del paziente. Secondo l'EMA i benefici del vaccino nel prevenire il ricovero in ospedale e la morte per COVID-19 superano il rischio di sviluppare coagulazione intravascolare disseminata o coaguli nei vasi che drenano sangue dal cervello.</p>

Vaccino anti COVID-19 (Adenovirus vettore)	Covid -19 Vaccine® Janssen im 10 flaconcini (ogni flaconcino contiene 5 dosi 0,5 ml) Prezzo in definizione (esente IVA) Classe: CNN Ricetta: RRL Utilizzabile esclusivamente nelle strutture identificate sulla base di piani vaccinali o di strategie messe a punto dalle Regioni	Immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 18 anni. Il vaccino è somministrato come singola dose Prevista sottoscrizione del modulo di consenso informato da parte del paziente.
---	---	---

Nuovi farmaci equivalenti:

Principi attivi	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione terapeutica
ATOVAQUONE Antiprotozoari P01AX06	Atovaquone Glenmark® sosp orale 750 mg/5 ml 250 ml Classe H OSP	€ 154,01 (prezzo ex- factory) (- 30% rispetto a Wellvone® il cui costo è di € 220,01)	Trattamento dell'episodio acuto di polmonite da Pneumocystis (PCP, causata da <i>Pneumocystis jirovecii</i> precedentemente classificata come <i>P carinii</i>) di grado lieve-moderato (rapporto tra tensione alveolare/arteriosa dell'ossigeno [(A-a) DO ₂] $<$ 45 mmHg (6 kPa) e tensione d'ossigeno nel sangue arterioso (PaO ₂) \geq 60 mmHg (8 kPa) con respirazione ad aria ambientale) in pazienti che siano intolleranti alla terapia con cotrimossazolo.
BRIMONIDINA/ TIMOLOLO Preparati antiglaucoma e miotici S01ED51	Brimonidina/ Timololo EG® Mylan®, Brimocomb Doc Generici® coll 2 + 5 mg/ml Classe A RR	€ 8,94 (- 35% rispetto a Combigan® il cui costo è di € 13,83)	Riduzione della pressione intraoculare (PIO) in pazienti con glaucoma cronico ad angolo aperto o con ipertensione oculare, che non rispondono sufficientemente ai beta-bloccanti per uso topico.
IDROCLOROTIAZIDE Diuretici C03AA03	Idroclorotiazide Aurobindo® 20 cpr 25 mg Classe A RR	€ 1,46 (Il costo di Esidrex® è di € 1,94)	Edemi di origine cardiaca o renale Edemi di origine epatica, solitamente in combinazione con un diuretico risparmiatore di potassio Ipertensione arteriosa.

<p>PERINDOPRIL/ INDAPAMIDE/ AMLODIPINA/</p> <p>ACE inibitori, associazioni Co9BX01</p>	<p>Lopridam Zentiva®</p> <p>30 cpr riv 4 + 1,25 + 5 mg 4 + 1,25 + 10 mg 8 + 2,5 + 5 mg 8 + 2,5 + 10 mg</p> <p>Classe A RR</p>	<p>€ 7,06 € 6,76 € 7,49 (solo il dosaggio maggiore)</p> <p>(Il costo della specialità Tripliam® è compreso tra € 13,56 e 15,00)</p>	<p>Terapia di sostituzione per il trattamento dell'ipertensione essenziale, in pazienti adulti già controllati con l'associazione perindopril/indapamide e amlodipina, assunti alla stessa dose.</p>
<p>TALIDOMIDE</p> <p>Immunosoppressori Lo4AX02</p>	<p>Talidomide Accord®</p> <p>28 cps 50 mg</p> <p>Classe H RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, ematologo, internista)</p>	<p>€ 242,34 (prezzo ex-factory)</p> <p>(- 30% rispetto a Thalidomide Celgene® il cui costo è di € 346,20)</p>	<p>In associazione a melfalan e prednisone, è indicata per il trattamento di prima linea di pazienti con mieloma multiplo non trattato di età ≥ 65 anni o non idonei a chemioterapia a dosi elevate. Viene prescritta e dispensata in conformità al programma di prevenzione della gravidanza</p>

Riclassificazione della classe CNN:

Principi attivi	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione terapeutica
<p>Gliiterinib</p>	<p>Xospata® 84 cpr riv 40 mg</p> <p>Classe H RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, ematologo) Scheda di monitoraggio AIFA Innovazione terapeutica condizionata</p>	<p>€ 15.500</p>	<p>Come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) recidivante o refrattaria che presentano una mutazione del gene FLT3. Non è rimborsata la terapia con Xospata: - post allotrapianto di cellule staminali emopoietiche - nei pazienti con rischio citogenetico sfavorevole</p>
<p>Trifarotene</p>	<p>Selgamis Galderma® crema 50 mcg/g 75 g</p> <p>Classe C RR</p>	<p>€ 42,69</p>	<p>Trattamento cutaneo dell'Acne Vulgaris del volto e/ o del tronco in pazienti a partire dai 12 anni di età, quando siano presenti numerosi comedoni, papule e pustule.</p>

NUOVI FARMACI off-label INCLUSI NELLA L.648/96

Dal 15 Dicembre 2020 al 15 Marzo 2021

A cura di: Federica Schievenin, Farmacista, ULSS 1 Dolomiti

Medicinale	Indicazione L. 648/96	Tipo di modifica Entrata in vigore	Riferimento normativo
Bevacizumab (originatore e biosimilare)	Trattamento della radionecrosi in pazienti con tumori primitivi e secondari del sistema nervoso centrale e del distretto testa-collo	Inserimento 31/12/2020	Determina del 16/12/2020 pubblicata in G.U. n. 322 del 30/12/2020
Valaciclovir (originatore e biosimilare)	Prevenzione dell'infezione fetale e trattamento della malattia fetale da citomegalovirus	Inserimento 31/12/2020	Determina del 16/12/2020 pubblicata in G.U. n. 322 del 30/12/2020
Rituximab (originatore e biosimilare)	Trattamento della nefropatia membranosa primitiva o idiopatica	Inserimento 31/12/2020	Determina del 16/12/2020 pubblicata in G.U. n. 322 del 30/12/2020
Micofenolato mofetile	Trattamento di malattie autoimmuni (comprese le polineuropatie disimmuni) nei pazienti adulti non rispondenti a terapie standard	Modifica inserimento nel Allegato 1 - farmaci per il trattamento dei tumori solidi nell'adulto. Modifica dell'indicazione terapeutica. 31/12/2020	Determina del 16/12/2020 pubblicata in G.U. n. 322 del 30/12/2020
Ciclosporina	Trattamento di seconda linea di malattie autoimmuni gravi (comprese le polineuropatie disimmuni) nei pazienti adulti	Allegato 3 - farmaci per il trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche. La modifica consiste nella modifica dell'indicazione terapeutica. 31/12/2020	Determina del 16/12/2020 pubblicata in G.U. n. 322 del 30/12/2020

<p>Natalizumab (originatore e biosimilare)</p>	<p>Trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente, nei pazienti adolescenti di età compresa fra i dodici ed i diciotto anni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - che sono in trattamento con il farmaco e hanno mostrato una risposta clinica soddisfacente; - nei quali l'uso di Fingolimod sia controindicato, non sia stato tollerato o non si sia mostrato efficace. 	<p>Modifica inserimento nel Allegato 4 – farmaci per il trattamento di patologie neurologiche.</p> <p>E' stata consentita la permanenza del medicinale natalizumab nell'Allegato 4 per la continuità terapeutica in pazienti già in trattamento con il medicinale che hanno ottenuto una risposta clinica soddisfacente e per il trattamento dei pazienti nei quali l'uso di fingolimod sia controindicato, non sia stato tollerato o non si sia mostrato efficace.</p> <p>L'indicazione terapeutica presente nell'Allegato 4 è stata modificata.</p> <p>31/12/2020</p>	<p>Determina del 16/12/2020 pubblicata in G.U. n. 322 del 30/12/2020</p>
<p>5-Fluorouracile per via sottocongintivale</p>	<p>Resuscitare bozze congiuntivali fallite in pregressi interventi di trabeculectomia.</p>	<p>Inserimento</p> <p>31/12/2020</p>	<p>Determina del 16/12/2020 pubblicata in G.U. n. 322 del 30/12/2020</p>
<p>Misoprostolo</p>	<p>Induzione del parto a termine</p>	<p>modifica inserimento. Sostituzione del dosaggio «25 mcg di misoprostolo per os ogni 3 ore fino a un massimo di 8 volte. Il dosaggio si ottiene diluendo una compressa di 200 mcg in 200 ml di acqua e somministrando 25 ml di soluzione ogni 3 ore per un massimo di 8 volte» con il seguente dosaggio «25 mcg di misoprostolo per os ogni 2 ore fino a un massimo di 8 volte. Il dosaggio si ottiene diluendo una compressa di 200 mcg in 200 ml di acqua».</p> <p>28/02/2021</p>	<p>Determina del 17/02/2021 pubblicata in G.U. n. 49 del 27/02/2021</p>