

SIMEDET

“organo ufficiale della”
**SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA
DIAGNOSTICA E TERAPEUTICA**



IJPDTM 2022
VOLUME 5 - NUMERO 2

I J P ITALIAN JOURNAL OF P REVENTION,
D T M D IAGNOSTIC AND T HERAPEUTIC M EDICINE



IJPDTM.IT



SIMEDET.EU



PODCAST

IJPDTM Vol.5 N°2 2022

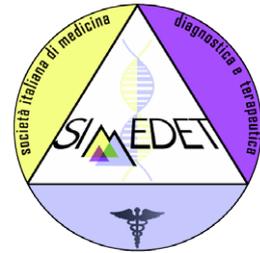
Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine.

For personal use only. No other uses without permission.

Copyright © 2022 Simedet. All rights reserved.

Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine

Rivista Ufficiale della Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica
(SIMEDET)



JOURNAL BOARD



DIRETTORE RESPONSABILE / MANAGING EDITOR
Giovanni Maria Vincentelli (Roma)



DIRETTORE SCIENTIFICO / SCIENTIFIC DIRECTOR
Giuseppe Luzi (Roma)



DIRETTORE EDITORIALE / EDITOR IN CHIEF
Maria Erminia Macera Mascitelli (Firenze)

COMITATO EDITORIALE / EDITORIAL BOARD

Fernando Capuano (Roma)
Maria Erminia Macera Mascitelli (Firenze)
Manuel Monti (Assisi)

COMITATO SCIENTIFICO E REVISORI / SCIENTIFIC BOARD & REVIEWERS

Cesar Ivan Aviles Gonzalez (Cagliari)	• Marco Masoni (Firenze)
Lucia Baratto (Stanford USA)	• Manuel Monti (Assisi)
Alessia Cabrini (Padova)	• Giuseppe Murdolo (Perugia)
Gioia Calagreti (Città di Castello)	• Chilufya Mwaba (Treviso)
Fabio Canini (Velletri)	• Antonio Panti (Firenze)
Fernando Capuano (Roma)	• Michele Paradiso (Roma)
Enza Giglione (Vercelli)	• Rosamaria Romeo (Roma)
Renza Guelfi (Firenze)	• Tomas Salerno (Miami USA)
Giuseppe Luzi (Roma)	• Riccardo Tartaglia (Firenze)
Maria Erminia Macera Mascitelli (Firenze)	• Sergio Timpone (Roma)
Roberto Marchetti (Roma)	• Giovanni Vincentelli (Roma)
	•

TYPESETTER

Sergio Monfrinotti (Roma)



▲
L'Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM) è la rivista ufficiale della Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica (SIMEDET).

IJPDTM ha il fine di promuovere la ricerca, la cultura e l'aggiornamento sia all'interno che all'esterno della società, coinvolgendo le diverse figure professionali che ne fanno parte (medici, infermieri professionali, tecnici di laboratorio biomedico, tecnici di anatomia patologica...).

L'interdisciplinarietà rappresenta infatti un momento di crescita culturale e professionale, di grande utilità nella pratica clinica, sia per migliorare la gestione della cura del paziente che l'utilizzo delle risorse a disposizione.

Inoltre, il confronto programmatico delle diverse figure professionali che ruotano intorno alla figura del paziente è in grado, grazie alla ricerca di un percorso condiviso, di favorire la stesura di protocolli e/o linee guida più facilmente percorribili.

Le principali aree di interesse della rivista sono la medicina interna e la medicina d'urgenza con coinvolgimento pertanto di numerose aree quali la rianimazione, la cardiologia, la endocrinologia, la pneumologia, la nefrologia, la neurologia, la gastroenterologia, la ematologia, le malattie infettive..., come ma anche la medicina preventiva e quella di base.

Gentilissimi Colleghe e Colleghi,

E' con piacere comunicarVi che il prof Giuseppe Luzi ha accettato l'incarico di responsabile scientifico della rivista Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine.

Il prof Giuseppe Luzi, Specialista in Allergologia–Immunologia clinica, Malattie infettive, Oncologia e Medicina di laboratorio, professore associato confermato in Medicina interna presso la Sapienza – Università di Roma. Fellowship (1983–1984) presso la UAB (University of Alabama Birmingham), è autore di oltre 200 lavori su riviste internazionali e italiane, libri e saggi nel settore delle patologie del sistema immunitario e dei deficit immunitari congeniti e acquisiti (AIDS e sindromi correlate), con ricerche in particolare nell'ambito della regolazione della risposta immunitaria e della sintesi degli anticorpi.

L'IJPDTM ha il fine di promuovere la ricerca, la cultura e l'aggiornamento, sia all'interno che all'esterno della Società, coinvolgendo le diverse figure professionali che ruotano intorno alla Sanità e il prof Luzi, grande personalità scientifica, contribuirà sicuramente a costruire una solida posizione della rivista all'interno del panorama della letteratura medico-scientifica internazionale.

Direttore Editoriale
Maria Erminia Macera Mascitelli

SIMEDET EDITORIALE

Gentili lettrici e lettori,

La Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica è nata con la finalità di promuovere l'eccellenza nella pratica clinica quotidiana attraverso la ricerca scientifica, l'elaborazione di linee guida condivise, la medicina basata sulle prove scientifiche, sottolineando la necessità di mettere al primo posto i principi etici di un approccio clinico fondato su umanità e solidarietà nei confronti di chi ha necessità di assistenza clinica e socio-sanitaria.

In SIMEDET la ricerca e la formazione degli operatori svolgono un ruolo centrale per i professionisti del mondo della sanità nell'ambito della ricerca clinica, nella cura dei pazienti, nella promozione della salute attraverso l'unione di conoscenza, competenze e di valori e principi etici di cura che devono essere alla base dell'eccellenza nel sistema sanitario italiano al fine di garantire un elevato standard e performance professionali ed il giusto ed equilibrato impiego di risorse umane e strumentali nell'ottica di evitare dispersioni economiche futili nello sviluppo razionale, armonico ed equilibrato della realtà ospedaliera.

I nostri **obiettivi fondamentali** sono quelli di:

- promuovere svolgere attività finalizzate ad adeguare le conoscenze professionali ed a migliorare le competenze e le abilità cliniche, tecniche e manageriali e i comportamenti dei Soci stessi al progresso scientifico e tecnologico, con l'obiettivo di garantire efficacia, appropriatezza, sicurezza ed efficienza alle prestazioni sanitarie erogate;
- promuovere e realizzare la formazione professionale e l'addestramento permanente in ambito della Medicina Diagnostica e Terapeutica con riguardo anche alle nuove metodiche diagnostiche di laboratorio, alla prevenzione delle malattie cardiovascolari, alla medicina d'urgenza e delle medicina delle catastrofi.
- progetti e programmi che hanno come obiettivo la valorizzazione di stili di vita salutari.
- iniziative per la corretta comunicazione nelle scuole e negli ambienti di lavoro.



IL PRESIDENTE
Fernando Capuano



IL VICEPRESIDENTE
Manuel Monti

E' per raggiungere questi obiettivi che il consiglio direttivo ha deciso di creare l'**Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine**, la rivista ufficiale della Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica e di affidarne la direzione editoriale al Dott. Giovanni Maria Vincentelli, professionista con esperienza pratica sul campo, che ha trascorso anni di carriera in corsia a contatto quotidiano con i pazienti oltre a essere autore di numerose attività di ricerca nell'ambito del rischio cardiovascolare e della trombo profilassi.

Consideriamo un grande onore poter creare e sviluppare questa rivista e ci impegneremo quotidianamente per aumentare la qualità della rivista e la partecipazione attiva di tutte le Professioni Sanitarie riconosciute dal nostro ordinamento e che concorrono al mantenimento dello stato di salute previsto dall'art. 32 della Carta Costituzionale.

La politica di open access della rivista garantisce che i documenti di alta qualità abbiano la massima accessibilità in tutto il mondo e tutti gli editori sentono la responsabilità nei confronti degli autori e dei lettori di fornire un processo di revisione equo, rapido e di alta qualità al fine di servire la vita della comunità scientifica nel modo migliore.

Noi incoraggiamo i nostri autori a pubblicare le loro scoperte e i loro risultati nel modo più dettagliato possibile, in modo che i nostri lettori possano veramente comprendere come hanno svolto le loro ricerche.

Per tutti questi motivi ti invitiamo a inviare i tuoi articoli e ad apprendere insieme a noi mentre intraprendiamo questo nuovo percorso.

SOMMARIO

6

EDITORIALEAUTORE: *ANTONIO PANTI*

I MEDICI, POCHI, SCONTENTI E CON LA VALIGIA PRONTA

8

ARTICOLOAUTORE: *GIUSEPPE GIORDANO*

SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE - UNIVERSITÀ. UN RAPPORTO IN CONTINUA EVOLUZIONE

11

ARTICOLOAUTORE: *IGNAZIO CONDELLO*

BAROMETRIC AND HYPEROXIA EFFECTS DURING ARTIFICIAL MEMBRANE LUNG

17

ARTICOLOAUTORE: *ERMANNINO ROGAI*LA CRISI DELLE PRENOTAZIONI E DELLE LISTE D'ATTESA NELLA SANITÀ ITALIANA
SITUAZIONE ATTUALE E SPUNTI DI MIGLIORAMENTO

24

ARTICOLOAUTORE: *BIAGIO DIDONA*

REAZIONI CUTANEE CAUSATE DA VACCINI ANTI COVID-19

27

ARTICOLOAUTORE: *GIUSEPPE LUZI*L' ARTRITE REUMATOIDE NELLA MEDICINA INTERNA:
DALLA PATOGENESI, PER UNA MEDICINA PERSONALIZZATA

35

ARTICOLOAUTORE: *PIER PAOLO VISENTIN*LA CHINA NELLA FARMACOPEA DELLA SPEZIERIA DELL'OSPEDALE DI S.SPIRITO
E IL TEMPIETTO CUSTODIA DELLA MACINA

41

ARTICOLOAUTORI: *M.V.MASSIDDA, A.MAMELI, C.I.AVILES G., M.PISU, P.MELIS, C. FADDA, R.ROSMARINO, M.R.PINNA*CENTRO UNICO ACCESSI VENOSI E RETE REFERENTI ACCESSI VENOSI:
ESPERIENZA SULL'APPLICAZIONE DI UN MODELLO ORGANIZZATIVO NELL'AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA

 Antonio Panti ¹

I MEDICI, POCHI, SCONTENTI E CON LA VALIGIA PRONTA

Forse nessuna categoria professionale è in difficoltà come i medici. La società si trasforma e il paziente è un esigente, affezionato seguace del dr. Google. I valori cambiano e al medico non si richiede più soltanto aiuto nella malattia ma, sempre e comunque, la guarigione quando, ormai, si aspira addirittura a non invecchiare o a migliorare le proprie performance fisiche e psichiche.

La medicina si rinnova con progressione logaritmica e offre soluzioni nuove (o pretese nuove) che il medico non può ignorare. Infine l'organizzazione sanitaria si complica continuamente e la burocrazia più ottusa ricade sul medico che deve lavorare più al computer che visitare il paziente.

In questo quadro, realistico e drammatico, i medici proseguono nel loro lavoro quotidiano insieme a tutti i professionisti sanitari ma il disagio è percepibile e spesso diventa vero burn out con le ovvie conseguenze sulla serenità personale e nel lavoro.

Ma vi è un'altra questione: la medicina moderna ha costi sempre più ingenti che gravano sulla finanza degli Stati e, accanto alla figura del cosiddetto "terzo pagante", cioè del finanziatore del servizio, lo Stato o le Assicurazioni, giocano un ruolo importante nella distribuzione del budget anche le grandi multinazionali. Queste producono tutti gli strumenti, nessuno escluso, che i medici usano per il loro lavoro sia diagnostico che terapeutico. E anche questo fatto finisce con l'influenzare, attraverso la assegnazione delle risorse, la relazione col paziente e l'offerta clinica.

Insomma la cosiddetta "questione medica" esiste e non è facile dipanarla.

Da eroi a traditi dalla politica: questo è il dramma che i medici vivono. Ricordiamo che Trump vinse le elezioni nel 2016 anche col richiamo ai "forgotten men", alle persone dimenticate dalle istituzioni che si sentivano impotenti e isolate. Qualcosa di simile giustifica il disagio dei medici, col rischio che si sentano sempre meno coinvolti nella mission del servizio sanitario, che invece rappresenta il massimo della coincidenza tra gli ideali politici della sanità per tutti i cittadini con quelli ippocratici dell'uguaglianza di fronte alla malattia.

Altresì i professionisti della sanità sanno bene che a nuovi bisogni occorrono nuove risposte e che la moderna ICT e l'irrompere dell'Intelligenza Artificiale solleverà più problemi che soluzioni almeno nella relazione tra medico e paziente. Che fare in questo garbuglio del quale è così difficile trovare il filo conduttore?

Le risposte sono molteplici e tutte insoddisfacenti perché non le possiamo trovare all'interno della tecnologia che aiuta nella prassi quotidiana ma trasforma gli usi e le abitudini professionali. Forse ci aiuta il recupero della deontologia nei suoi valori tradizionali di dedicarci al bene del paziente, di tutelarlo dai rischi, di rispettarne l'autodeterminazione e di impegnarci a garantire la massima equità possibile nella sanità, pubblica o privata che sia. La professione, secondo la lezione di Max Weber, può essere ancora interpretata come stile di vita che trova in se stessa le proprie ragioni e motivazioni. L'identità del medico non è ontologica ma un ruolo che segue le trasformazioni sociali e della tecnica.

Ma, fatte queste considerazioni, si aggiunge un'altra importantissima questione, il numero dei medici.

A causa di una politica programmatoria semplicemente folle e di un totale asservimento all'Università, che tuttora domina il mercato della professione pur non avendo nessun collegamento con le reali esigenze del servizio, abbiamo avuto in Italia un'eccedenza di medici per decenni e oggi, quasi che questa svolta non fosse più che prevedibile, una carenza.

Da un lato la Calabria vuol assumere medici cubani perché non riesce a coprire le carenze di organico, dall'altro sempre più numerosi medici italiani, per formare i quali la comunità ha speso molti soldi, vanno a lavorare all'estero. Solo negli USA sono diverse migliaia i medici italiani i quali hanno semplicemente trovato quello che ogni Stato deve garantire, il rispetto per la cultura e una retribuzione ragionevole anche in giovane età.

Poco scalpore ha fatto la notizia che negli ultimi tre anni si sono laureati in Italia più medici che infermieri, il che è contrario a ogni logica assistenziale e a ogni programmazione formativa e degli sbocchi lavorativi. Così medici e infermieri sono in gara al ribasso e gli Ordini professionali sono impegnati più in un conflitto sindacale che nell'elevazione dei compiti di tutti. Uno spettacolo desolante per chi, come chi scrive, ha sempre tentato la strada di costruire insieme, tra tutti i professionisti interessati, i percorsi assistenziali. E' mia precisa esperienza che di fronte alla realtà dei problemi da risolvere la collaborazione prevale e tutti finiscono col fare quel che realmente sanno fare.

In conclusione come definire questo quadro? Insensato, dissennato, incredibile? Mancano i medici e non facciamo nulla per trattenerli, vogliamo assumere medici cubani, certamente ottimi, ma perché non consentire l'assunzione dei nostri specializzandi? Ma i posteri, quelli cui spetta l'ardua sentenza, cosa diranno?

Altresì un giovane che sa che in altri paesi può fare migliore carriera, guadagnare di più, essere più apprezzato, che deve fare?

Ho l'impressione, nonostante il mio personale ottimismo, che stiamo rovinando con le nostre mani una delle migliori e più invidiabili realizzazioni del nostro paese, il servizio sanitario nazionale.

Ancora regge, ma per quanto? Speriamo che quegli stessi giovani che oggi pensano a emigrare sappiano invece impegnarsi a cambiare questo stato di cose e bloccare questa regressione in cui ci siamo annodati con insipienza e incultura.

 Giuseppe Giordano ¹

SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE - UNIVERSITÀ UN RAPPORTO IN CONTINUA EVOLUZIONE

 UN PO' DI STORIA

Il rapporto tra sanità ed università (Facoltà di Medicina) ha subito negli anni una notevole evoluzione, specie dal 1978 in poi, da quando cioè è stato istituito il Servizio Sanitario Nazionale (L. 833/1978) e poi successivamente dal 2001, quando con la modifica del titolo V della Costituzione, la gestione della sanità è stata, di fatto, regionalizzata. Le due istituzioni, pur essendo entrambi articolazioni di uno stesso ed unico Stato, sono state e rimangono (non è così in altri paesi) strutture separate, ed in parte anche in competizione, afferenti a Ministeri differenti (la sanità al Ministero della Salute, l'Università al Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca), con tutto quello che comporta in termini di stato giuridico, di contratti e di procedure di sviluppo di carriera.

 DALLA “CONVENZIONE” AL
“PROTOCOLLO D'INTESA”

Un ruolo importante di tale evoluzione è stato il passaggio del rapporto tra le due istituzioni da “convenzione” a “Protocollo d'Intesa”.

Un passaggio che non è stato e non è solo nominale. Anche la 833/78 infatti come la legislazione precedente (D.P.R. 129/69 ed il relativo schema tipo ministeriale (DM 24 giugno 1971) aveva continuato ad individuare nella convenzione lo strumento più adeguato a “realizzare un idoneo **coordinamento** delle rispettive funzioni istituzionali” (Sanità ed Università) per regolamentarne i rapporti, e definire in tal modo a) l'apporto della Facoltà di Medicina alle attività assistenziali e b) l'utilizzazione della Facoltà di Medicina delle strutture del SSN.

La “convenzione” sostanzialmente consiste in un accordo tra due realtà in parte **estranee** e che tali continuano a rimanere, che trovano una reciproca utilità e quindi, come tale, rimane in una qualche misura opzionale e le parti mantengono la propria specifica identità.

Trattandosi di due strutture pubbliche e statali, l'esigenza di una maggiore integrazione, oltre che collaborazione, era non solo auspicabile ma anche doverosa.

E' nel 1992 con il D. Lgs. 502/92 e relative linee guida del 1997 che si formalizza questa diversa esigenza regolamentando le reciproche integrazioni tra SSN ed Università attraverso un nuovo e diverso strumento giuridico ed operativo, il “Protocollo d'Intesa” che deve definire “le modalità della reciproca **collaborazione**” integrando assistenza, didattica e ricerca.

Dalla collaborazione della “convenzione” si passa all'integrazione del “Protocollo d'Intesa”, un passaggio significativo ed importante per entrambi le istituzioni.

Comincia un processo di integrazione operativa tra due strutture dello stesso Stato, che peraltro operano nello stesso campo, e che sono quindi chiamate (obbligate) ad operare sinergicamente per garantire ad entrambi la realizzazione delle proprie finalità, che sono quelle di garantire salute ed istruzione, entrambi settori che caratterizzano l'impegno di Welfare degli stati, incluso il nostro.

I modelli individuati sono sostanzialmente due:

1) policlinici a gestione diretta da parte dell'Università, vedi il Policlinico La sapienza di Roma, un modello idoneo per le grandi realtà, con la presenza nello stesso territorio di ospedali

anche a dimensione regionali, e 2) policlinici e/o ospedali clinicizzati a gestione mista con presenza di strutture e personali misto, in parte universitario ed in parte ospedaliero, un modello più idoneo per realtà più piccole (anche per evitare doppioni).

Il D. Lgs. 502/92 peraltro innova profondamente il ruolo del personale ospedaliero che opera nelle aziende miste riconoscendo anche al medico ospedaliero, almeno nelle scuole di specializzazione, oltre alle funzioni assistenziali, anche funzioni di didattica e ricerca disponendo che “la titolarità dei corsi di insegnamento previsti dall’ordinamento didattico universitario è affidata ai dirigenti delle strutture presso le quali si svolge la formazione stessa”.

▼ L’AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA

Un’ulteriore accelerazione avviene nel 1999 con il D. Lgs. 517 e relativa linea-guida (DPCM 24/5/2001) che prefigura un nuovo modello organizzativo e gestionale, l’Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU), ma, forse, sarebbe più appropriato chiamarla, per la prevalenza dei ruoli, Azienda Universitaria-Ospedaliera.

Un’Azienda nuova, quindi, unica, “avente autonoma personalità giuridica”, ed “unitarietà strutturale e logistica”, con due azionisti di riferimento (Regione ed Università), con una gestione mista (Presidente della Giunta e Rettore) e con propri organi di gestione, in parte differenti, rispetto alle altre aziende sanitarie e/o ospedaliere. Tra i due azionisti c’è comunque una qualche asimmetria, quasi sempre a favore della componente universitaria.

Rispetto alle aziende ospedaliere del Servizio Sanitario Nazionale i cui organi sono il Direttore Generale e il Collegio Sindacale, l’Azienda Ospedaliero-Universitaria ha tra i suoi organi, in più, il Collegio di Direzione ed un Organo di Indirizzo con compiti di pianificazione e controllo.

Il modello della nuova Azienda Ospedaliero-Universitaria si caratterizza, rispetto alle altre aziende ospedaliere, a) per una missione più complessa (assistenza, didattica e ricerca integrate), b) per una organizzazione più complessa (tutti gli atti sono adottati d’intesa con il Rettore, e c) per una

co-gestione regione-università. (Ministero Salute, Workshop 1 Aprile 2011).

In realtà sempre nel 1999 il parlamento italiano pochi mesi prima aveva approvato un altro D. Lgs., il 229 noto come legge Bindi, che era intervenuta con un proprio articolato (Artt. 6 e 6 bis) a definire in una logica di continuità con il precedente D. Lgs. 502/92, i rapporti tra SSN ed Università.

Con il 517 cambia la prospettiva e rispetto al modello precedente, nell’Azienda Ospedaliero-Universitaria, sostanzialmente diventa prevalente la mission dell’Università rispetto a quella del SSN.

Nella logica del D. Lgs. 502/1992 e del 229/99, infatti, i protocolli d’intesa regolamentavano l’**apporto della Facoltà di Medicina “alle attività assistenziali”**, mentre nella logica del D. Lgs. 517/99 i protocolli d’intesa determinano, nel quadro della programmazione sanitaria, **“l’attività assistenziale necessaria alle università”**.

Da un “dovere” da parte del SSN di garantire spazi all’università per sviluppare la propria mission si passa ad un “diritto” dell’Università a poter disporre di spazi assistenziali per le proprie finalità. La “Golden Share”, in sostanza, nelle AOU passa dal SSN all’Università, dalle Regioni agli Atenei.

▼ IL PERSONALE

L’elemento che caratterizza e definisce l’attività della docenza universitaria della Facoltà di Medicina è la completa integrazione tra didattica, ricerca ed assistenza in una dimensione che la Corte Costituzionale definisce di “compenetrazione” (Sentenze 103/77, 126/81).

Ciò implica tutta una serie di diritti e di doveri che, per ultimo, anche il D. Lgs. 517/99 recepisce e definisce, incluso l’impossibilità da parte del personale universitario di “poter recedere dall’assistenza”.

Il ruolo del professore universitario infatti che opera in strutture con compiti assistenziali è regolato sul piano giuridico ed economico da specifiche norme, quelle che regolamentano, anche sul piano contrattuale, il personale dipendente del servizio sanitario.

Lo stato giuridico del personale dipendente dall'Università, fermo restando lo status universitario (concorsi, contratti, carriere), nello svolgimento delle attività assistenziali si uniforma alle "norme stabilite per il personale del Servizio Sanitario Nazionale" e "risponde al Direttore Generale". Già il D.P.R. 382/80: "il personale docente universitario e i ricercatori, assumono per quanto concerne l'assistenza i diritti e i doveri previsti per il personale di corrispondente qualifica del ruolo regionale".

La parte economica sostanzialmente risponde al principio dell' "equiparazione" integrando lo stipendio universitario con una quota aggiuntiva da parte dell'azienda (indennità c.d. De Maria).

Dal 1999 con il D. Lgs. 517/99 si definisce, per il personale docente, un nuovo strumento di integrazione economica e consiste nell' accesso diretto a due voci stipendiali della Dirigenza Medica e sanitaria, il salario di posizione "graduato in relazione alle responsabilità connesse ai diversi tipi di incarico" ed il salario di risultato "graduato in relazione ai risultati ottenuti nell'attività assistenziale e gestionale". Per il personale non docente sembrerebbe rimanere in vigore la normativa dell'equiparazione, come prevista, secondo lo schema della De Maria, dall'art. 31 del D.P.R. 761/99, poiché non sarebbe stata abrogata dal D. Lgs. 517/99 (Cassazione Civile, sentenza n. 5510/2018).

CRITICITÀ

L' istituzione della nuova Azienda, l'AOU dotata di una propria "personalità giuridica" e di propri organi, in parte diversi da quelli delle altre aziende ospedaliere e/o sanitarie, avrebbe dovuto comportare, probabilmente, anche una rimodulazione degli stati giuridici e contrattuali di tutti coloro che vi lavorano. E ciò, purtroppo, non è stato e, a quanto pare, non sarà (almeno non è nelle previsioni) neanche in futuro.

Ciò, come ovvio, costituisce una prima ed importante criticità, almeno per le aziende miste, perché mette insieme personale di diversa appartenenza (Ministero Salute e Regione e Ministero Istruzione),

con diversi contratti (addirittura una parte del personale universitario non è contrattualizzato), diverse modalità di selezione (concorsi) e differente sviluppo di carriera (la dirigenza ospedaliera è inquadrata su due livelli, e quella universitaria su tre), senza prevedere una minima normativa di armonizzazione e /o di progressiva integrazione, se non per la sola parte economica.

Se poi le cose nella pratica quotidiana continuano a funzionare lo si deve probabilmente alla buona stella che caratterizza le questioni italiane ed in larga misura, forse, alla buona volontà dei singoli impegnati nelle reciproche attività, siano essi ospedalieri od universitari.

In prospettiva (purtroppo solo teorica) l'istituzione dell'AOU potrebbe determinare alcune condizioni per realizzare anche da noi quegli "ospedali di insegnamento" che esistono in altri paesi europei, superando la dicotomia tra ospedale del SSN e policlinico universitario? Spes... ultima dea

RIFERIMENTI LEGISLATIVI E NORMATIVI

1. L. n. 833/1978: Istituzione del servizio sanitario nazionale; (Art. 39).
2. L. Costituzionale n. 3/2011: Modifiche al titolo V della parte seconda della Costituzione (Art. 116, 117).
3. D.P.R. 129/1969: Ordinamento interno dei servizi di assistenza delle cliniche e degli istituti universitari di ricovero e cura.
4. DM 24 giugno 1971: Approvazione dello schema tipo di convenzione per la disciplina dei rapporti fra istituti pubblici di ricovero e cura e le università.
5. D. Lgs. 502/1992 Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della Legge 23 ottobre 1992, n. 421; (art. 6)
6. DM 31 Luglio 1997: Linee guida per la stipula dei protocolli d'intesa Università-Regioni.
7. D. Lgs. 517/1999: Disciplina dei rapporti fra Servizio sanitario nazionale ed università, a norma dell'articolo 6 della legge 30 novembre 1998, n. 419.
8. DPCM 24/5/2001: Linee guida concernenti i protocolli di intesa da stipulare tra regioni e università per lo svolgimento delle attività assistenziali delle università nel quadro della programmazione nazionale e regionale ai sensi dell'art. 1, comma 2, del decreto legislativo 21 dicembre 1999 n. 517.
9. Ministero della Salute: Dipartimenti per il Governo Clinico e l'integrazione tra Assistenza, Didattica e Ricerca. Fascicolo Governo Clinico-Dipartimenti 2/2011.
10. D. Lgs. 229/1999 : Norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale, a norma dell'articolo 1 della legge 30 novembre 1998, n. 419; (art. 6).
11. Sentenze Corte Costituzionale n. 103 del 2/6/1977, n 126 del 10/7/1981, n. 71 del 16/3/2001.
12. D.P.R. 382/1980: Riordinamento della docenza universitaria, relativa fascia di formazione nonché sperimentazione organizzativa e didattica, art. 102.
13. D.P.R. 761/1979: Stato giuridico del personale delle unità sanitarie locali; (art. 31).

Keywords:

Hyperbaric Oxygenation application,
artificial membrane lung, Hyperoxia

ARTICLE**Info Author :**

¹ Department of Cardiac Surgery, Anthea Hospital, GVM Care & Research, Bari, Italy

Corresponding author:

Ignazio Condello, PhD

GVM Care & Research, Perfusion Service, Anthea Hospital,

Via Camillo Rosalba 35/37, 70124 Bari, Italy.

Tel. +39 080 5644560

Fax +39 080 5644560

E-mail: ignicondello@hotmail.it

Ignazio Condello ¹

BAROMETRIC AND HYPEROXIA EFFECTS DURING ARTIFICIAL MEMBRANE LUNG

ABSTRACT

Oxygen is one of the most commonly used therapeutic agents.

Indiscriminate use of oxygen at high partial pressures (hyperoxia) for unproven indications, its known toxic potential, and the acknowledged roles of reactive oxygen species in tissue injury led to skepticism regarding its use. Nevertheless, a large body of data indicates that hyperoxia exerts an extensive profile of physiologic and pharmacologic effects that improve tissue oxygenation, exert anti-inflammatory and antibacterial effects, and augment tissue repair mechanisms.

These data set the rationale for the use of hyperoxia in a list of clinical conditions characterized by tissue hypoxia, infection, and consequential impaired tissue repair. In the world of Perfusion both Cardiopulmonary Bypass (CPB) both Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) the application and use of hypobaric or hyperbaric oxygenation and oxygen at high partial pressures (hyperoxia) during artificial membrane lung (aML) is a controversial topic. Gaseous microemboli (GME) may originate from the extracorporeal circuit and enter the arterial circulation of the patient. GME are thought to contribute to cerebral deficit and to adverse outcome after cardiac surgery.

The arterial filter is a specially designed component for removing both gaseous and solid micro-emboli. In different study hypobaric oxygenation approach capitalizes gaseous micro-embolism (GME) reduction to achieve their near-total elimination during cardiopulmonary bypass (CPB). This review summarizes the pros and cons on hyperbaric or hypobaric oxygenation management and hyperoxia during extracorporeal technologies that used membrane lung oxygenators.

INTRODUCTION

Oxygen is one of the most commonly used therapeutic agents. Injudicious use of oxygen at high partial pressures (hyperoxia) for unproven indications, its known toxic potential, and the acknowledged roles of reactive oxygen species in tissue injury led to skepticism regarding its use.

A large body of data indicates that hyperoxia exerts an extensive profile of physiologic and pharmacologic effects that improve tissue oxygenation, exert anti-inflammatory and antibacterial effects, and augment tissue repair mechanisms. These data set the rationale for the use of hyperoxia in a list of clinical conditions characterized by tissue hypoxia, infection, and consequential impaired tissue repair. Data on regional hemodynamic effects of hyperoxia and recent compelling evidence on its anti-inflammatory actions incited a surge of interest in the potential therapeutic effects of hyperoxia in myocardial revascularization and protection, in traumatic and nontraumatic ischemic brain insults, and in prevention of surgical site infections and in alleviation of septic and nonseptic local and systemic inflammatory responses. Although the margin of safety between effective and potentially toxic doses of oxygen is relatively narrow, the ability to carefully control its dose, meticulous adherence to currently accepted therapeutic protocols, and individually tailored treatment regimens make it a cost-effective safe drug ⁽¹⁾.

In the world of Perfusion both Cardiopulmonary Bypass (CPB) both Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) the application and use of hypobaric or hyperbaric and high partial pressure (hyperoxia) oxygenation during membrane lung is a controversial topic ⁽²⁾.

Ischaemia-induced tissue injury has wide-ranging clinical implications including myocardial infarction, stroke, compartment syndrome, ischaemic renal failure and replantation and revascularization.

However, the restoration of blood flow produces a 'second hit' phenomenon, the effect of which is greater than the initial ischaemic event and characterizes ischaemia-reperfusion (IR) injury. Some examples of potential settings of IR injury include: following thrombolytic therapy for stroke, invasive cardiovascular procedures, solid organ transplantation, and major trauma resuscitation.

Pathophysiological events of IR injury are the result of reactive oxygen species (ROS) production, microvascular vasoconstriction, and ultimately endothelial cell-neutrophil adhesion with subsequent neutrophil infiltration of the affected tissue. Initially thought to increase the amount of free radical oxygen in the system, hyperbaric hyperoxia (HBO) has demonstrated a protective effect on tissues by influencing the same mechanisms responsible for IR injury.

Nevertheless, there is accumulating evidence that that compared the influence of allogeneic red blood cell transfusion with 100% oxygen ventilation in volume-resuscitated anemic patients after cardiac surgery demonstrated a superior effect of normobaric hyperoxia (NBO) on tissue (skeletal muscle) oxygen tension. In different study hypobaric oxygenation approach capitalizes the reduction of gaseous micro-embolism (GME) to achieve their near-total elimination during cardiopulmonary bypass (CPB) ⁽³⁾.

We review the pros and cons on hyperbaric or hypobaric oxygenation management and hyperoxia effects during extracorporeal technologies that used membrane lung oxygenators.

HYPERBARIC OXYGENATION APPLICATION IN ARTIFICIAL MEMBRANE LUNG

Gas transfer is further affected by factors influencing the O₂ or CO₂ concentration gradient between the blood and the gas compartment.

Pertaining to gas pressures greater than 1 atmosphere of pressure. The term "hyperbaric" is derived from Greek roots: "hyper-" meaning high, beyond, excessive, above normal and "baros" meaning weight.

Hyperbaric oxygenation is an increased amount of oxygen in organs and tissues resulting from the administration of oxygen in a chamber at an ambient pressure greater than 1 atmosphere* of pressure. Current perfusion practice generally targets mildly hyperoxic blood gases during aML use ⁽³⁾.

This target is achieved by lowering the partial pressure of oxygen in oxygenator sweep gas by dilution with air, thereby engendering the needless side effect of dissolving nitrogen in blood. Design of contemporary oxygenators requires better understanding of the influence of hydrodynamic patterns on gas exchange.

A decrease in blood path width or an increase in intra-oxygenator turbulence for instance, might increase gas transfer efficiency but it will increase shear stress as well.

The effect of additional parameters related to gas transfer efficiency, that is, blood flow, gas flow, sweep gas oxygen fraction (FiO₂), hemoglobin concentration, the amount of hemoglobin pumped through the oxygenator per minute-Q_{hb}, and shunt fraction were contemplated as well ⁽³⁾.

The design-dependent relationship between shear stress and gas transfer revealed that every oxygenator has an optimal range of blood flow and thus shear stress at which gas transfer is most efficient.

HYPOBARIC OXYGENATION APPLICATION IN ARTIFICIAL MEMBRANE LUNG

Hypobaric oxygenation controls the oxygenator's gas to blood O₂ diffusion gradient to achieve desired blood gases without using nitrogen.

The resultant decrease in dissolved blood gases favors aqueous reabsorption of GME, likely explaining the enhanced GME removal observed throughout the CPB circuit. Blood gas undersaturation is more important than denitrogenation alone ^{(1) (2) (3)}.

The difference between a denitrogenated normobaric oxygen control condition and a

denitrogenated or undersaturated hypobaric oxygenation condition. Hypobaric oxygenation does not change CPB circuit priming volumes, material composition, or ease of use.

The perfusionist controls Pao₂ by adjusting the pressure of pure oxygen sweep gas rather than adjusting the sweep gas oxygen content, while Paco₂ is still adjusted by varying the sweep gas flow rate.

As partial pressures of anesthetic vapors are also reduced in proportion to the sweep gas pressure, an adjustment of anesthetic concentration will be necessary to ensure adequate anesthesia ⁽¹⁾.

As the oxygenator housing must be sealed in order to apply subatmospheric pressures, a suitable pressure relief system must exist to prevent gross air embolism in the event of occlusion of the sweep gas outlet or vacuum failure.

Application of overly negative sweep gas pressures could result in hemoglobin desaturation, the solution for which would be to increase the sweep gas pressure or disconnect the vacuum source.

Hypobaric oxygenation should be used along with, rather than instead of, arterial filtration in the CPB circuit. Among other benefits, arterial filtration reduces the size of GME, thereby increasing the surface-to-volume ratio and promoting rapid reabsorption under conditions of hypobaric oxygenation ⁽³⁾.

GASEOUS MICRO-EMBOLI AND BAROMETRIC ASPECTS IN ARTIFICIAL MEMBRANE LUNG

Gaseous microemboli (GME) may originate from the extracorporeal circuit and enter the arterial circulation of the patient. GME are thought to contribute to cerebral deficit and to adverse outcome after cardiac surgery.

The arterial filter is a specially designed component for removing both gaseous and solid microemboli. The arterial circulation receives thousands of 10 to 40 μm gaseous microemboli (GME) during cardiopulmonary bypass (CPB) despite the use of membrane oxygenation and arterial filtration.

Vasoocclusive GME cause tissue ischemia and denude endothelium in the brain and other end organs, leading to vascular dilation, increased permeability, activation of platelets and clotting cascades, and recruitment of complement and cellular mediators of inflammation.

As current technologies only partially remove GME from CPB circuits, we sought to develop a novel approach to eliminate GME using well-described principles of gas exchange ⁽⁴⁾.

The study “Elimination of Gaseous Microemboli From Cardiopulmonary Bypass Using Hypobaric Oxygenation” by Keith E. Gipson et al. used a variable subatmospheric pressures were applied to 100% oxygen sweep gas in standard hollow fiber microporous membrane oxygenators to oxygenate and denitrogenate blood.

GME were quantified using ultrasound while air embolism from the surgical field was simulated experimentally and assessed end-organ tissues in swine postoperatively using light microscopy. Variable sweep gas pressures allowed reliable oxygenation independent of carbon dioxide removal while denitrogenating arterial blood. Hypobaric oxygenation produced dose-dependent reductions of Doppler signals produced by bolus and continuous GME loads in vitro. Swine were maintained using hypobaric oxygenation for 4 hours on CPB with no apparent adverse events.

Compared with current practice standards of oxygen/air sweep gas, hypobaric oxygenation reduced GME volumes exiting the oxygenator (by 80%), exiting the arterial filter (95%), and arriving at the aortic cannula (~100%), indicating progressive reabsorption of emboli throughout the CPB circuit in vivo. Analysis of brain tissue suggested decreased microvascular injury under hypobaric conditions.

HYPEROXIA IN NBO AND HBO MANAGEMENT

Oxygen is one of the most commonly used therapeutic agents. Injudicious use of oxygen at high partial pressures (hyperoxia) for unproven indications, its known toxic potential, and the acknowledged roles of reactive oxygen species in tissue injury led to skepticism regarding its use ⁽⁵⁾. A large body of data indicates that hyperoxia exerts an extensive profile of physiologic and pharmacologic effects that improve tissue oxygenation, exert anti-inflammatory and antibacterial effects, and augment tissue repair mechanisms ^{(6) (7)}.

Delivery of oxygen to tissues depends on adequate ventilation, gas exchange, and circulatory distribution. When air is breathed at normal atmospheric pressure, most of the oxygen is bound to hemoglobin while only very little is transported dissolved in the plasma. On exposure to hyperoxia, hemoglobin is completely saturated with oxygen.

This accounts for only a small increase in arterial blood oxygen content. In addition, the amount of physically dissolved oxygen in the blood also increases in direct proportion to the ambient oxygen partial pressure. Due to the low solubility of oxygen in blood, the amount of dissolved oxygen in arterial blood attainable during normobaric exposures to 100% oxygen (about 2 vol%) can provide only one third of resting tissue oxygen requirements.

However, on exposure to oxygen at a pressure of three atmospheres, there is sufficient oxygen dissolved in the plasma (about 6 vol%) to meet the average requirements of resting tissues by means of dissolved oxygen alone without contribution from oxygen bound to hemoglobin ⁽⁸⁾.

This is part of the rationale behind the use of hyperoxia in situations in which the hemoglobin's oxygen-carrying capacity has been impaired (for example, in carbon monoxide poisoning and in severe anemia when transfusion of blood is not possible). Deliberations on the effect of hyperoxia on the availability of molecular oxygen to tissues

which are based on changes in arterial blood oxygen content undervalue the main effect of hyperoxia that is related to changes in its partial pressure in the blood. The flow of oxygen into tissues occurs by diffusion. The driving force for diffusion of oxygen is determined by its partial pressure gradient between capillary blood and tissue cells and much less so by increased oxygen content ⁽⁹⁾.

The use of 100% oxygen yields a 5- to 7-fold increase in arterial blood oxygen tension at normal atmospheric pressure and may reach values close to 2,000 mm Hg during hyperbaric exposure to oxygen at 0.3 MPa (3 ATA).

The marked increase in oxygen tension gradient from the blood to metabolizing cells is a key mechanism by which hyperoxygenation of arterial blood can improve effective cellular oxygenation even at low rates of tissue blood flow.

A recent surge of interest in the value of increasing the availability of oxygen to tissues in critical conditions yielded important studies like the one on early goal-directed therapy in sepsis that assessed a resuscitation protocol aimed at increasing tissue oxygenation ⁽¹⁰⁾.

Regrettably, the specific value of oxygen therapy was not assessed in this study. Yet a recent study that compared the influence of allogeneic red blood cell transfusion with 100% oxygen ventilation in volume-resuscitated anemic patients after cardiac surgery demonstrated a superior effect of normobaric hyperoxia (NBO) on tissue (skeletal muscle) oxygen tension.

PROS OF HYPEROXIA

Recent experimental evidence supports the role of hyperoxia in cerebral ischemic-anoxic insults such as stroke, head injury, near drowning, asphyxia, and cardiac arrest. In the specific case of traumatic brain injury, it has repeatedly been shown that, although hyperbaric hyperoxia (HBO) causes cerebral vasoconstriction, it increases brain tissue pO₂ (partial pressure of oxygen) and restores mitochondrial redox potential. NBO has also been shown to decrease intracranial pressure and improve indices of brain oxidative metabolism

in patients with severe head injury ⁽¹¹⁾.

The availability of oxygen to tissues is also determined by its effects on hemodynamic variables. In healthy animals and humans, oxygen causes a temporary increase in blood pressure by increasing total peripheral vascular resistance secondary to systemic peripheral vasoconstriction. Tissue hypoxia activates a large variety of vascular and inflammatory mediators that trigger local inflammation and may lead to a systemic inflammatory response (SIR) that in many cases culminates in multiple organ dysfunction and multiple organ failure (MOF) ⁽¹²⁾.

The wish to prevent or treat hypoxia-induced inflammatory responses yielded studies that evaluated the effects of hyperoxia on the microvascular-inflammatory response.

Hyperoxia appears to exert a simultaneous effect on a number of steps in the proinflammatory cascades after IR, including interference with polymorphonuclear leukocyte (PMNL) adhesion and production of ROS ⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾.

In this regard, HBO has been shown to decrease rolling and adhesion of PMNL in the microcirculation following IR of skeletal muscle, small bowel, skin flaps, heart, and liver as well as after carbon monoxide poisoning.

CONS OF HYPEROXIA

The major limitation confronting a much more liberal clinical use of hyperoxia is its potential toxicity and the relatively narrow margin of safety that exists between its effective and toxic doses. However, an awareness of the toxic effects of oxygen and an acquaintance with safe pressure and duration limits of its application, combined with the ability to carefully manage its dose, provide an acceptable basis for expanding the current list of clinical indications for its use.

The most obvious toxic manifestations of oxygen are those exerted on the respiratory system and central nervous system (CNS) ⁽¹⁵⁾.

Oxygen toxicity is believed to result from the formation of ROS in excess of the quantity that can be detoxified by the available antioxidant systems in the tissues.

Although mechanisms of free radical damage to a substantial array of cellular systems (proteins, enzymes, membrane lipids, and nucleic acids) have already been characterized, large gaps exist in our understanding of the intermediate stages in the pathophysiologic cascades that follow such reactions and result in functional deficits and clinical phenomena ⁽¹⁶⁾.

The Lungs are exposed to higher oxygen tensions than any other organ. At exposures to ambient oxygen pressures of up to 0.1 MPa (1 ATA), the lungs are the first organ to respond adversely to the toxic effects of oxygen. The response involves the entire respiratory tract, including the airway epithelium, microcirculation, alveolar septa, and pleural space ⁽¹⁷⁾. Pulmonary oxygen toxicity is characterized by an initial period in which no overt clinical manifestations of toxicity can be detected – termed the ‘latent period’. The duration of this ‘silent’ clinical interval is inversely proportional to the level of inspired oxygen ^{(18) (19)}.

CONCLUSION

This review summarizes the barometric and hyperoxia aspects during aML that set the basis for its use in CPB and ECMO. In contrast to a steadily growing body of mechanistic data on hyperoxia, the accumulation of high-quality information on its clinical effects lags behind.

The current list of evidence-based indications for hyperoxia during aML is much narrower than the wide spectrum of clinical conditions characterized by impaired delivery of oxygen, cellular hypoxia, tissue edema, inflammation, infection, or their combination that could potentially be alleviated by oxygen therapy.

Furthermore, most of the available reasonably substantiated clinical data on hyperoxia originate from studies on HBO which usually did not control for the effects of NBO.

Compared with current practice standards of oxygen/air sweep gas, hypobaric oxygenation in literature reduced GME volumes exiting the oxygenator, exiting the arterial filter, and arriving at the aortic cannula (~100%), indicating

progressive reabsorption of emboli throughout the CPB circuit in vivo. Analysis of brain tissue suggested decreased microvascular injury under hypobaric conditions.

REFERENCES

1. Bitterman H. Bench-to-bedside review: oxygen as a drug. *Crit Care*. 2009; 13 (1): 205. doi: 10.1186 / cc7151.
2. Hendrix RHJ, Ganushchak YM, Weerwind PW. Contemporary Oxygenator Design: Shear Stress-Related Oxygen and Carbon Dioxide Transfer. *Artif Organs*. 2018 Jun;42(6):611-619. doi: 10.1111/aor.13084.
3. Gipson KE, Rosinski DJ, Schonberger RB, Kubera C, Mathew ES, Nichols F, Dyckman W, Courtin F, Sherburne B, Bordey AF, Gross JB. Elimination of gaseous microemboli from cardiopulmonary bypass using hypobaric oxygenation. *Ann Thorac Surg*. 2014 Mar; 97 (3): 879-86. doi: 10.1016 / j.athoracsur.2013.08.074. Epub 2013 Nov 6. PMID: 24206970; PMCID: PMC4294693.
4. Alex J, Laden G, Cale AR, Bennett S, Flowers K, Madden L, Gardiner E, McCollum PT, Griffin SC. Pretreatment with hyperbaric oxygen and its effect on neuropsychometric dysfunction and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass: a prospective randomized double-blind trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Dec; 130 (6): 1623-30. doi: 10.1016 / j.jtcvs.2005.08.018.
5. Tibbles PM, Edelsberg JS: Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med*. 1996, 334: 1642-1648.
6. Borema I, Meyne NG, Brummelkamp WK, Bouma S, Mensch MH, Kamerlings F, Stern Hanf M, van Aalderen W: Life without blood. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1960, 104: 949-954.
7. Weaver LK, Jopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliot CG, Clemmer TP, Orme JF, Thomas FO, Morris AH: Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*. 2002, 347: 1057-1067.
8. Weibel ER: Delivering oxygen to the cells. *The Pathway for Oxygen*. Edited by: Weibel ER. 1984, Boston: Harvard University Press, 175-210.
9. Rivers EP, Ander DS, Powell D: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001, 345: 1368-1377.
10. Suttner S, Piper SN, Kumle B, Lang K, Rohm KD, Isgro F, Boldt J: The influence of allogeneic red blood cell transfusion compared with 100% oxygen ventilation on systemic oxygen transport and skeletal muscle oxygen tension after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2004, 99: 2-11.
11. Lambertsen CJ: Effects of oxygen at high partial pressure. *Handbook of Physiology: Respiration*. Section 3. Edited by: Fenn WO, Rahn H. 1965, Bethesda, MD: American Physiological Society, 2: 1027-1046.
12. Bouachour G, Cronier P, Gouello, Toulemonde JL, Talha A, Alquier P: Hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injuries: a randomized double blind placebo-controlled clinical trial. *J Trauma*. 1996, 41: 333-339.
13. Sukoff MH, Ragatz RE: Hyperbaric oxygenation for the treatment of acute cerebral edema. *Neurosurgery*. 1982, 10: 29-38.
14. Nemoto EM, Bitterman K: Basic physiology of hyperbaric oxygen in brain. *Neurol Res*. 2007, 29: 116-126.
15. Daugherty WP, Levasseur JE, Sun D, Rockswold GL, Bullock R: Effect of hyperbaric oxygen therapy on cerebral oxygenation and mitochondrial function following moderate lateral fluid-percussion injury in rat. *J Neurosurg*. 2004, 101: 499-504.
16. Rockswold SB, Rockswold GL, Defillo A: Hyperbaric oxygen in traumatic brain injury. *Neurol Res*. 2007, 29: 162-172.
17. Tolia CM, Reinert M, Seiler R, Gilman C, Scharf A, Bullock MR: Normobaric hyperoxia-induced improvement in cerebral metabolism and reduction in intracranial pressure in patients with severe brain injury. *J Neurosurg*. 2004, 101: 435-444.
18. Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM, Westphal B, Ford S, Rockswold GL, Loewenson RB: A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke. *Stroke*. 1991, 22: 1137-1142.
19. Nighoghossian N, Trouillas P, Adeleine P, Salord E: Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke. A double blind pilot study. *Stroke*. 1995, 26: 1369-1372.

Keywords:

Liste d'attesa, CUP, Intelligenza artificiale, sanità

ARTICOLO

Info Autore :

¹ Ingegnere meccanico con Master di II livello in Management Sanitario 4.0

Ermanno Rogai ¹

LA CRISI DELLE PRENOTAZIONI E DELLE LISTE D'ATTESA NELLA SANITÀ ITALIANA

SITUAZIONE ATTUALE E SPUNTI DI MIGLIORAMENTO

“Guardi, la prima disponibilità che abbiamo è tra otto mesi, altrimenti può provare a richiamare più avanti per vedere se si libera qualche posto”.

Questo è molto spesso quanto si sente dire ancora oggi l'utente che, armato di pazienza, prova a prenotare una prestazione medica, finendo suo malgrado nel calderone delle liste d'attesa in sanità. Molto è stato fatto, molto si sta facendo ma soprattutto molto si dovrà fare per affrontare questo problema.

Il 21 febbraio 2019 è stato pubblicato da parte del Ministero della Salute il “Piano nazionale di governo delle liste di attesa per il triennio 2019-2021” (PNGLA), creando le basi per un miglioramento continuo volto a porre rimedio al nervo scoperto delle attese nella sanità, qui oggetto di approfondimento.

Le classi di priorità riportate nel PNGLA sono così suddivise:

- Classe U - Urgente, prestazioni da eseguire entro 72 ore
- Classe B - Breve, prestazioni da eseguire entro 10 giorni
- Classe D - Differibile, prestazioni da eseguire entro 30 giorni per le visite ed entro 60 giorni per gli accertamenti diagnostici
- Classe P - Programmata, prestazioni da eseguire entro 120 giorni.

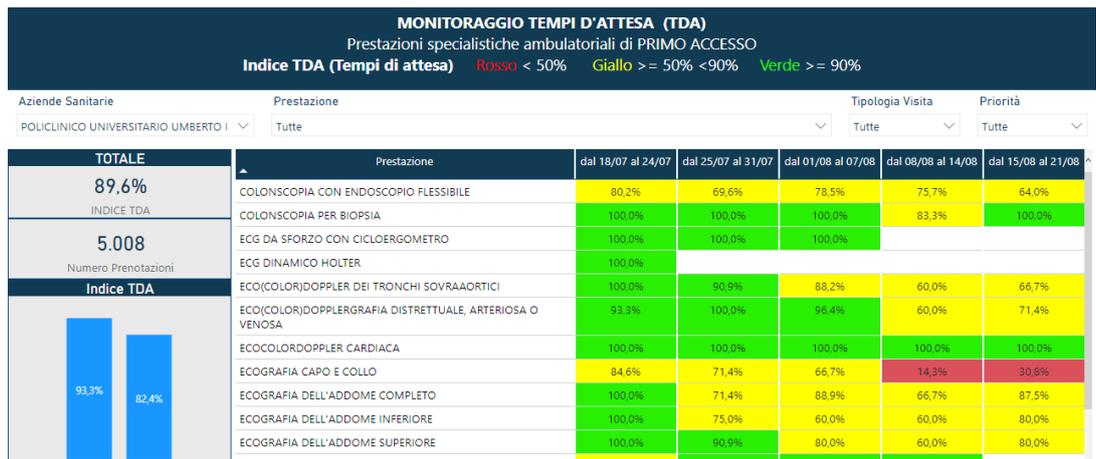
Questa la teoria, spesso però la pratica porta a tempi reali molto oltre le aspettative, con un andamento a macchia di leopardo a seconda del territorio o del periodo nel quale si tenta la prenotazione.

Chiaramente una visita medica legata a malattie importanti del sistema cardiocircolatorio o a tumori avrà assoluta priorità rispetto ad un lavaggio auricolare. La classe viene indicata sulla ricetta dal medico che la prescrive.

Le varie strutture che erogano le prestazioni per conto del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in un'ottica di trasparenza e monitoraggio, sono tenute a riportare sul proprio sito internet i tempi di attesa per prestazione.

In particolare sul sito <https://www.portaletrasparenzaservizisanitari.it/applicazionestrutture/tempi-di-attesa> è possibile ricercare la singola struttura di interesse e verificare l'andamento delle attese, se queste stiano rispettando o meno le direttive del PNGLA.

Ad esempio ricercando la struttura Policlinico Umberto I di Roma viene evidenziato per singola prestazione e con cadenza settimanale l'indice TDA, definito come rapporto tra il numero delle prenotazioni evase nei tempi prestabiliti rispetto al numero totale delle prenotazioni.



Microsoft Power BI



FIGURA 1

<https://salutelazio.it/monitoraggio-tempi-di-attesa-dati>

La Regione Marche, presa qui come modello, tramite l'accesso a <https://serviziweb.asur.marche.it/PNGLA> permette inoltre di informare il cittadino sulla disponibilità per prestazione sanitaria, filtrando per priorità e area vasta territoriale ed evidenziando i posti disponibili.

DISPONIBILITÀ CUP

Verifica Disponibilità Cup Prestazioni Monitorate

Ultimo aggiornamento: 25/08/2022 ore 07:00

PRESTAZIONE
Ecografia addome completo

PRIORITA'
Breve

AREA VASTA di RESIDENZA
Qualsiasi

23 POSTI DISPONIBILI PER Ecografia addome completo (B)

AREA	STRUTTURA	UNITA'	POSTI
AREA VASTA 1	AOMN A.O. OSP. SANTA CROCE	AOMN-FAH RD ECOGRAFIE - Diagn. C	10
AREA VASTA 2	INRCA Ancona	RAD - ECOGRAFIE	1
AREA VASTA 2	ST07 CDC "VILLA IGEA"	ST07 Radiologia - Ecografie (Villa Igea) L.d.G	8
AREA VASTA 4	ST11 DISTRETTO MONTEGIORGIO	ST11-RA040-RADIOLOGIA DISTRETTO MONTEGIORGIO	1
AREA VASTA 4	ST11 PRESIDIO OSP. S. E. A MARE	ST11-RA060-RADIOLOGIA OSPEDALE SELPIDIO A MARE	2
AREA VASTA 5	ST13 POLIAMBULATORIO DI ASCOLI PICENO	ST13-ECOGRAFIA P.A. DOTT.SSA BRODOSI-206760	1

FIGURA 2

<https://serviziweb.asur.marche.it/PNGLA>

Per riportare alcuni dati di un'indagine Censis del 2021, riferita all'annualità 2019-2020 sono necessari, come media nazionale, 128 giorni per riuscire a prenotare una visita endocrinologica, 114 per una diabetologica, 65 per una oncologica, 58 per una neurologica, 57 per una gastroenterologica, 56 per una oculistica.

Per quanto riguarda invece gli esami diagnostici servono in media 97 giorni di attesa per una mammografia, 75 per una colonscopia, 49 per una gastroscopia. Tali dati fanno riferimento proprio al periodo nel quale il PNGLA è stato approvato.

La ricerca qui citata evidenzia ancora come quasi la metà dei cittadini, nello specifico il 44%, abbiano scelto di orientarsi direttamente nel settore privato, senza nemmeno provare la prenotazione tramite CUP per il SSN.

Per una medesima patologia, inoltre, 13,3 milioni di italiani hanno scelto di farsi visitare sia nel pubblico che nel privato, alla ricerca di una second opinion per confermare o smentire la prima indicazione ricevuta.

Tutto questo non fa che aumentare la mole di domanda che necessita di risposta.

Entriamo quindi subito nel merito della questione, come e dove intervenire nel 2022 per affrontare la crisi delle prenotazioni nel SSN?

Prima di tutto **digitalizzazione**, digitalizzazione, digitalizzazione.

In questo sicuramente un importante contributo potrà provenire dal Pnrr, strumento utile per raggiungere l'obiettivo della modernizzazione, fonte preziosa dalla quale attingere, da associare a molteplici e coordinati sforzi istituzionali.

Il processo di digitalizzazione vede al centro lo sviluppo dei CUP. In alcune Regioni è già possibile prenotare le prestazioni mediche non solo telefonicamente ma anche online tramite portale Web, analogamente a quanto già avvenuto per la vaccinazione da Covid-19. Successivo gradino è rappresentato dalle App regionali, scaricabili su smartphone o tablet e utilizzabili alternativamente alle altre modalità già diffuse.

La tabella che segue riepiloga lo stato attuale riscontrato per le diverse Regioni italiane in merito alla possibilità di prenotazione da remoto di visite mediche, principalmente per ricette bianche dematerializzate, ma in alcuni casi come la Sardegna anche per ricette rosse.

Talvolta lo stato di avanzamento è notevole (es. in Puglia), in altre situazioni vi è un graduale aumento delle prescrizioni prenotabili (es. nel Lazio), in altre ancora sito Web e App (se attivi) sono nati solo da pochi mesi e necessitano ancora di essere sviluppati. Una delle caratteristiche di grande utilità è la possibilità di procedere non solo alla prenotazione ma anche al pagamento anticipato del ticket.

La modalità di accesso prediletta è solitamente tramite Spid.

TABELLA 1 PRINCIPALI RIFERIMENTI PER CUP ONLINE REGIONALI		
REGIONE	RIFERIMENTO PER PORTALE DI PRENOTAZIONE WEB	APP
Abruzzo	Abruzzo Sanità Online	-
Basilicata	Prenota.sanita.basilicata	Salute Basilicata
Calabria	Regione Calabria Servizio Sanitario Regionale (presenti più canali per zona)	CIACC - per le Province di Catanzaro, Crotone e Vibo Valentia (manca App unica regionale)
Campania	Portale Salute del Cittadino (sinfonia.regione.campania)	Campania in Salute
Emilia-Romagna	CUPWeb	ER Salute
Friuli Venezia Giulia	Servizionline.sanita.fvg	Sesamo FSE (accesso al proprio FSE)
Lazio	Regione Lazio - Salute Lazio	SaluteLazio
Liguria	Prenotosalute.regione.liguria (solo prestazioni radiologia)	-
Lombardia	Regione Lombardia - PrenotaSalute	Salutile
Marche	MyCupMarche	MyCUPMarche
Molise	Fse.regione.molise (accesso al proprio FSE)	-
Piemonte	Salute Piemonte	CUP Piemonte
Puglia	PugliaSalute	PugliaSalute
Sardegna	Cupweb.sardegناسalute	-
Sicilia	Sovracup.regione.sicilia	SovraCUP
Toscana	Prenota.sanita.toscana	Toscana Salute
Trentino - Alto Adige	Cup.apss.tn (TN) SaniBook (BZ)	APSS (TN) SaniBook (BZ)
Umbria	Cup Umbria	SanitApp - Regione Umbria (solo pronto soccorso)
Valle d'Aosta	Portale FSE.VDA	HealthVDA
Veneto	Portale Sanità - Regione del Veneto Sanità km zero Fascicolo (presenti più CUP per Azienda Ulss)	Sanità km zero Ricette (presenti più App per Azienda Ulss)

Inoltre, in aggiunta alle tante farmacie che già svolgono questo servizio, anche il Medico di Medicina Generale (MMG) dovrebbe essere abilitato alla prenotazione di un numero crescente di prestazioni, così da agevolare gli assistiti che ne abbiano necessità e ridurre al minimo i tempi di richiesta.

L'informatizzazione delle prenotazioni rientra a pieno titolo in un'ottica di ottimizzazione delle liste di attesa. Una possibile spinta in tale direzione può provenire dall'utilizzo su base regionale di specifici strumenti di previsione della domanda per un eventuale incremento dell'offerta.

La grande mole di dati, strutturati e non, raccolti dalle aziende sanitarie può rappresentare un contenitore di Big Data che se ben utilizzato può portare innumerevoli vantaggi.

Un dirigente al quale venga presentato un report interno su un'analisi specifica di dati può essere in grado di capire in quali settori di un ospedale si nascondano maggiori difficoltà, quali carenze siano presenti nello svolgimento delle prestazioni sanitarie e quali siano i feedback o reclami forniti degli utenti. Ad esempio una criticità relativa al rispetto del numero di TC programmate potrebbe far pensare a nuovi macchinari da affiancare ai precedenti o da acquistare in loro sostituzione, così da adeguare l'offerta diagnostica.

Prevedere almeno l'ordine di grandezza delle prestazioni che saranno necessarie in un'area specifica per una data visita medica permetterebbe di incrementare in anticipo la disponibilità di appuntamenti, potenziando con lungimiranza l'offerta. In tal senso sono da valutare prenotazioni estese in orari serali, durante il weekend, magari con la collaborazione di strutture private accreditate o di prestazioni in regime di libera professione.

L'utente potrebbe in quest'ultimo caso solo partecipare con un contributo alla spesa complessiva. Inoltre tutte le direttive e indicazioni portano ad un sempre maggior utilizzo delle apparecchiature per la diagnostica per immagini acquistate dalle varie strutture del SSN. Si parla di almeno l'80% di sfruttamento della capacità produttiva del singolo macchinario, così da poter aumentare il numero di esami erogabili e il numero di pazienti da poter assistere.

Insieme alla digitalizzazione, quindi, **l'innovazione.**

Il processo di valutazione trasversale e multidisciplinare di nuove tecnologie sanitarie nonché di terapie innovative spetta all'HTA, acronimo per Health Technology Assessment.

Risulta fondamentale investire in apparecchiature e dispositivi di ultima generazione per ridurre i costi di manutenzione ma soprattutto per poter offrire un maggior numero di analisi e una migliore qualità dei referti.

Una risonanza magnetica eseguita con una macchina acquistata nel 2022 rispetto ad una di anni se non decenni precedente permette di produrre immagini di qualità e definizione eccellenti, riducendo spesso la durata temporale del singolo esame.

Si consideri che, secondo un'analisi Inail del 2017, il tempo di vita medio atteso per i tomografi RM nel centro Italia varia tra 9,6 e 13,5 anni, a seconda che questi siano installati rispettivamente in strutture private o pubbliche, con un dato medio di 11,5 anni. Tale dato va valutato tenendo presente un'età media di tali apparecchiature di poco superiore a 7 anni. Si pensi poi come in alcuni territori nazionali la vita media dei tomografi RM possa essere anche superiore a 15 anni.

Subito dopo l'innovazione, l'abbattimento delle **frontiere regionali.**

Il SSN assiste i cittadini residenti in una specifica Regione tramite le ASL presenti sul territorio.

Le Regioni hanno il compito di far rispettare i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) programmati e di gestire la spesa sanitaria in base alle risorse ricevute. Esiste però la cosiddetta "Mobilità interregionale" attiva e passiva: un cittadino può decidere di spostarsi da una Regione a un'altra per ricevere prestazioni sanitarie. Si vengono così a creare dei crediti di alcuni territori nei confronti di altri debitori.

I CUP elencati in precedenza nascono su base regionale. Se sono un cittadino del Lazio e chiamo il CUP non posso prenotare una visita medica in una vicina struttura in Abruzzo, magari con disponibilità a breve termine.

Ragionare per compartimenti stagni, soprattutto in una logica di ottimizzazione su scala nazionale, non aiuta. Possono essere date le giuste priorità ai residenti, proposti oneri o partecipazioni al costo del ticket in base alla lontananza, creati filtri su portali e App che evidenzino prima disponibilità di prestazioni vicine al cittadino, ma la scelta finale dovrebbe poter consentire una sana mobilità regionale, che incentivi a saturare tutti i posti offerti così da ridurre le attese.

Anche in questo caso il Pnrr andrebbe sfruttato per appianare quanto più possibile le differenze territoriali. Maggiori possibilità di scelta significano minori vincoli di ricerca: un cittadino di Rieti potrebbe non trovare posto nel Lazio, bensì a L'Aquila o a Terni. Nasce allora l'esigenza di un possibile Cup Nazionale, centralizzato, potenziato e capace di ottimizzare tutte le risorse a disposizione, che parta dalla Regione di residenza e con criteri di gradualità estenda l'opportunità di scelta.

Il fatto che le Regioni debbano occuparsi singolarmente di sanità non significa che non possano collaborare sinergicamente tra loro, partendo ad esempio da accordi bilaterali come accaduto per i richiami interregionali durante la vaccinazione da Covid-19.

Passiamo ora dalle liste di attesa nelle liste di attesa. Quando un utente non trova la disponibilità auspicata potrebbe inserirsi in una lista di attesa per la singola prestazione di una data specifica, una sorta di "panchina" che dia priorità alla prima disdetta utile da parte di altri pazienti.

Il modello in questione sarebbe da utilizzare per le prestazioni non urgenti, e non escluderebbe ovviamente la prenotazione classica alla prima data disponibile. In caso di rinuncia da parte del precedente utente, il successivo pronto per subentrare sarebbe avvisato con un preavviso di almeno 24 ore, altrimenti in assenza di comunicazioni resterebbe valida la prenotazione più lontana nel tempo.

Rimangono in ogni caso di grande utilità sms o email di promemoria della prestazione prenotata nonché strumenti di recall, con esplicita richiesta di conferma o modifica dell'appuntamento.

Una volta confermata la visita, come suggerito dallo stesso PNGLA per combattere il fenomeno della prestazione non eseguita, in caso di disdetta all'ultimo momento o peggio ancora di mancata presenza all'appuntamento (no-show) potranno essere applicati meccanismi di partecipazione al costo, simili ad una sanzione amministrativa e comunque di monito per le future richieste da formulare.

Quindi, riepilogando, occorrerà ridurre il fenomeno del no-show tramite digitalizzazione, App e promemoria, impedire prenotazioni multiple per la stessa prescrizione, aumentare le visite per prestazione incrementando e utilizzando tutti i mezzi e risorse disponibili, proporre al paziente una partecipazione minima al costo pur di ridurre l'attesa, ammodernare la tecnologia ospedaliera.

Si segnala per completezza una possibile funzionalità non direttamente connessa alla riduzione delle liste d'attesa, ma ugualmente utile ed implementabile allo stesso tempo.

L'App del CUP Nazionale ipotizzato, infatti, potrebbe integrare tra le varie scelte anche la funzione di richiesta di soccorso.

Non solo prenotare una prestazione medica ma anche richiedere aiuto in caso di emergenza, alternativamente al numero unico 112.

Si pensi per esempio alla possibilità di acquistare una polizza RCA per l'automobile che comprenda l'assistenza stradale con geolocalizzazione, dove senza effettuare la chiamata viene segnalata la richiesta di intervento sul posto del guasto.

Allo stesso modo l'App sanitaria potrebbe essere utilizzata per la richiesta di un'ambulanza o un'automedica, magari con la possibilità di mettere in comunicazione professionista da remoto e assistente sul campo. In questo caso ovviamente sarebbe attivato un canale separato rispetto all'ordinaria prenotazione, con una priorità assoluta di risposta.

Altra opportunità di modernizzazione: la telemedicina.

La telemedicina rappresenta un valido strumento nella lotta alla crisi delle prenotazioni in sanità. Già presente da alcuni anni, ha avuto il suo massimo incremento durante la pandemia da Covid-19.

E' chiaro come questa tecnica non possa sostituire alcune visite specialistiche inevitabilmente da eseguire in presenza, semplici o complesse che siano, tuttavia è certamente in grado di "smaltire" una discreta quantità di consulti e controlli, ad esempio la verifica del corretto andamento di una terapia prescritta in passato. Lo stesso CUP nelle prescrizioni ritenute idonee potrebbe dare la possibilità di prenotazione del video-consulto, abbattendo il precedente problema della mobilità interregionale per il paziente.

Un mezzo innovativo e in parte già sviluppato è quello di un video-consulto a tre con MMG, medico specialista e paziente, così da permettere al MMG di individuare più velocemente le azioni da intraprendere come terapia, facilitando e mediando l'interazione tra malato e diagnostica di alta specializzazione. Questo consente di evitare nuove prescrizioni di visite specialistiche e di ridurre i tempi di recupero. Tale incontro potrebbe essere prenotato direttamente dal MMG.

Restano ancora da approfondire temi come la responsabilità legale del medico, con il rischio di un "assist" alla medicina difensiva per colmare l'eventuale gap tra visita di persona e da remoto. Risulta essenziale combattere tale fenomeno, mettendo il MMG nelle condizioni di poter fare una valutazione clinica oggettiva e libera da condizionamenti, richiedendo di svolgere all'assistito gli esami necessari per una corretta diagnosi e non altri complementari in prospettiva di possibili controversie.

Ulteriore possibile modalità di riduzione delle liste d'attesa è infatti quella di agire sulla domanda. **L'appropriatezza** delle prescrizioni è fondamentale in tal senso, con quesito diagnostico e relativi approfondimenti che devono andare di pari passo. Già un primo confronto di tale congruenza permette di evidenziare eventuali refusi. In caso di difformità occorre intraprendere azioni di sensibilizzazione e aggiornamento volte ad evitare lo stesso problema in futuro.

In aiuto possono arrivare allora l'Intelligenza Artificiale (IA) e un'attenta gestione di dati tramite metodologie mirate di Big Data Analytics.

Iniziano in tal senso ad essere presenti piattaforme con tecnologie di ultima generazione in grado di valutare l'appropriatezza della prescrizione (un esempio è Clinika VAP di Maps-Artexe).

Da osservare come l'Agenas abbia pubblicato un documento con punti di contatto tra il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) e la Piattaforma nazionale di telemedicina, grazie anche alla sinergia tra Ministero per l'innovazione tecnologica e la transizione digitale e il Ministero dell'economia e delle finanze. E' chiaro come il FSE possa essere una fonte preziosa di dati da rielaborare tramite IA.

La stessa Agenas in un recente articolo ha anche evidenziato che le *"tecniche di IA, e in particolare di machine learning e deep learning, stanno letteralmente invadendo la letteratura della medicina"*, sottolineando come la pandemia da Covid-19 abbia dato risalto all'utilità della IA sia nell'ambito della previsione clinica sia in quello dell'allocazione delle risorse. Da notare come la stessa possa essere applicata nei più svariati settori, per prevedere l'insorgenza di future patologie nella popolazione, affiancare il MMG nella diagnosi e scelta terapeutica, sfruttare i dati utili ai fini sanitari ricavabili da personal devices (smartphone, smartwatch).

Ad esempio per malattie come l'Epatite C hanno ormai preso forma algoritmi diagnostici e terapeutici, in grado di riconoscere l'infezione e indicare la migliore terapia per tipologia di paziente, tanto che già in un comunicato del 2015 l'Aifa evidenziava grazie allo stesso algoritmo la possibilità di *"armonizzare le più recenti evidenze scientifiche con la necessaria appropriatezza prescrittiva e il rispetto della rimborsabilità sostenibile a carico del nostro SSN"*.

Un'analisi a tutto campo dunque, che permetta di arrivare a prescrizioni mirate, perfezionando e filtrando la domanda che il CUP dovrà poi soddisfare. Sia ben chiaro come la tecnologia debba rimanere un valore aggiunto a supporto del medico, non un suo sostituto o competitor. L'ultima parola su quadro clinico e terapia rimangono in capo al professionista, in una benefica sinergia macchina-uomo.

Citando un lontano seppur profetico articolo del Prof. Giuseppe Giunchi *“il rischio della disumanizzazione della medicina e il deterioramento del rapporto medico-paziente rimangono in agguato, come conseguenza della trasformazione dell’arte medica in scienza medica. Il malato viene considerato come un insieme di problemi, che debbono trovare un’oggettiva soluzione, mentre passa in secondo piano la sua fondamentale qualificazione di persona umana di soggetto che pensa, ama, soffre, si dispera e cerca un conforto alle sue pene...”*.

In sintesi, indagine mirata significa perfezionata in base alle reali esigenze diagnostico-terapeutiche, facilitata dalla tecnologia a fianco del medico con l’obiettivo di una pronta guarigione; la riduzione delle liste d’attesa deve esserne solo una diretta conseguenza.

Come migliorare, in conclusione, la situazione attuale delle prenotazioni e attese nella sanità?

A differenza del passato sono presenti oggi strumenti per la gestione di ingenti quantità di dati che, come anticipato, possono fare la differenza e trainare lo sviluppo di nuove frontiere di ottimizzazione.

Dalla programmazione sanitaria alla selezione delle attività da dover svolgere, l’intelligenza artificiale può aprire anche nel settore medico orizzonti inimmaginabili. Algoritmi capaci di migliorarsi automaticamente facendo “esperienza” dei dati processati e reti neurali artificiali (ANN) con nuovi modelli di elaborazione, in grado di restituire output sempre più precisi a partire da input, integrando le informazioni già note grazie ai modelli matematici finora utilizzati per comprendere fenomeni descritti ad esempio tramite equazioni differenziali.

Scenari un tempo solo ipotizzati sembrano ora prendere letteralmente forma, come per i “gemelli digitali”, o digital twins.

Si instaura in questo caso uno scambio bidirezionale *real time* di dati tra entità fisica e virtuale, permettendo al medico specialista di fare simulazioni sulla rappresentazione digitale di un organo così da interpretare e predire indicazioni utili per la diagnosi del paziente, andando a prescrivere analisi e approfondimenti con un margine di errore idealmente minimo.

Una sinfonia ottenuta con strumenti umani ed informatici, con un CUP più vicino al cittadino, una sanità più moderna in grado di conciliare la necessaria domanda con la dovuta offerta tramite una programmazione smart e dinamica, professionisti sanitari affiancati dalla tecnologia per una diagnostica personalizzata che favorisca la sostenibilità del SSN, il tutto avendo come unico fine quello della cura e salute del malato.

BIBLIOGRAFIA E IMMAGINI

- *“Piano nazionale di governo delle liste di attesa per il triennio 2019-2021”, a cura del Ministero della Salute, pp.8-9-12-13, febbraio 2019.*
- *“IX Rapporto sulla sanità pubblica, privata e intermediata - annualità 2019-2020”, Fondazione Censis e Intesa Sanpaolo RBM Salute, pp.74-76-93, gennaio 2021.*
- *P. R. Boscolo et al., “Liste e tempi di attesa in sanità. Innovazioni, soluzioni e sfide per le regioni e le aziende sanitarie italiane”, SDA Bocconi-School of Management, Egea, pp.26- 27-32-33-81-91, marzo 2022.*
- *F. Campanellà et al., “Caratterizzazione delle apparecchiature di risonanza magnetica installate in Italia – La Banca dati Inai”, p.27, aprile 2017.*
- *Report Osservatorio GIMBE n. 2/2020. “La mobilità sanitaria interregionale nel 2018”. Fondazione GIMBE, p.2 : Bologna, settembre 2020. Disponibile a: www.gimbe.org/mobilita2018.*
- *A. Borghini et al., “Intelligenza artificiale e cure primarie: l’importanza delle regole condivise per un’implementazione dei campi di applicazione”, pp.44-46, Agenas, 2022.*
- *A.Casali, “Sanità, come governare le liste d’attesa con l’intelligenza artificiale”, A14Business, luglio 2020.*
- *“Gestione delle liste di attesa in sanità: il ruolo dei big data”, Artex, Liste attesa sanità, ottobre 2020.*
- *Comunicato Aifa n. 428, 24/03/2015 - Pubblicato il nuovo Algoritmo per la terapia dell’Epatite C cronica.*
- *A. Quarteroni e F.Regazzoni, “Intelligenza artificiale: i concetti chiave per comprenderla meglio”, Agenda Digitale, gennaio 2022, www.agendadigitale.eu/cultura-digitale/intelligenza-artificiale-i-concetti-chiave-per-comprenderla-meglio.*
- *Giuseppe Giunchi, “Luci ed ombre della Medicina del Duemila”, da Fondamenti, 5 – 1986.*

Parole chiave:

reazioni cutanee, vaccini, Sars-CoV-2

ARTICOLO

Info Autore:

¹ Director of Rare Diseases Center in the Istituto Dermatologico dell'Immacolata Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IDI-IRCCS), Rome, ItalyBiagio Didona ¹

REAZIONI CUTANEE CAUSATE DA VACCINI ANTI COVID-19

In un precedente articolo sono state prese in considerazione le reazioni cutanee che possono verificarsi in concomitanza della infezione da SARS-CoV-2. In questo lavoro invece si parlerà delle manifestazioni cutanee che possono insorgere in seguito alla vaccinazione contro questo virus⁽¹⁾.

Vista la velocissima diffusione e la gravità dell'infezione sono stati messi a punto rapidamente vari tipi di vaccino, saltando i consueti steps che vengono seguiti prima di commercializzare un nuovo farmaco:

- vaccini a mRNA codificante la Spike proteina del virus (è la prima volta che sono stati messi a punto vaccini di questo tipo);
- vaccini con vettori virali contenenti DNA della proteina Spike del virus;
- vaccini inattivati contenenti molti antigeni virali;
- vaccini con proteine virali ricombinanti.

Sono stati eseguiti vari trials che hanno dimostrato la loro efficacia e la comparsa di pochi e lievi effetti collaterali. Tuttavia, poiché il numero delle vaccinazioni è stato esorbitante, nel tempo sono state rilevate reazioni indesiderate di vario tipo, che hanno interessato circa lo 1% dei vaccinati: per quanto riguarda le manifestazioni cutanee, la incidenza valutata è dello 0,3%.

L'aspetto clinico delle lesioni è molto polimorfo e rispecchia in parte le manifestazioni che compaiono in corso di infezione da Covid-19 e in parte quelle che sono scatenate da altri virus, quali eritemi morbilliformi, eritema polimorfo (da Herpes virus), dermatosi granulomatose (acrodermatite papulosa di Crosti-Gianotti da HBV), vasculite ("gloves and socks disease" da Parvovirus B19)⁽²⁾.

Da un punto di vista temporale queste reazioni possono essere suddivise in reazioni acute, insorgenti entro i tre giorni dopo la vaccinazione e reazioni ritardate, che possono comparire anche 3 settimane dopo la vaccinazione. Inoltre sono state notate anche riacutizzazioni di patologie dermatologiche preesistenti, quali la psoriasi, il pemfigoide bolloso e altre. Tutti i tipi di vaccini hanno determinato la comparsa di reazioni cutanee nel sito di iniezione nello 1-10% dei vaccinati: l'aspetto clinico variava da edema e infiltrazione del sottocute a lesioni francamente pomfoidi, associate a dolore, febbre e a volte ad adenopatie locoregionali.

Le reazioni più estese e più gravi sono state causate principalmente dai vaccini a RNA e DNA, che hanno un potenziale antigenico maggiore rispetto agli altri. L'effetto immunogenico dei vaccini determina una produzione di differenti citochine e chemochine, le quali, attivando determinati "key players" dell'immunità innata e adattiva, danno il via ai circuiti che portano allo sviluppo delle manifestazioni cliniche.

Da un punto di vista patogenetico queste reazioni infiammatorie possono essere suddivise in quattro tipi, a secondo del pathway che viene attivato⁽³⁾. Il primo è costituito dall'innescò da parte dei linfociti CD8 e dei macrofagi del profilo TH1 dei linfociti, che prevede la produzione di interferone γ e di altre citochine tra le quali IL-2, TNF α e IL-6. Questa è la classica risposta contro i virus (e contro i tumori), che il sistema immunitario appronta per difendere l'organismo. Tuttavia essa può causare in individui predisposti la comparsa di varie manifestazioni cutanee, tra le quali il lupus eritematoso soprattutto nei suoi aspetti di "chilblain lupus", lichen planus (FIGURA 1), pitiriasi rosea, eritema multiforme ed esantemi morbilliformi.

**FIGURA 1**

Lichen planus: a sinistra si evidenziano lesioni biancastre a disposizione retiforme sulla mucosa buccale sinistra; a destra papule eritemato-violacee confluenti fra loro a livello del ginocchio sinistro.

Il secondo circuito comprende l'attivazione del profilo TH2 dei linfociti, con produzione di IL-4, IL-13 e IL-5 (responsabile della eosinofilia ematica)⁽⁴⁾.

Questi vaccini contengono vari tipi di apteni (specialmente il polietilenglicole), che stimolano soprattutto il circuito dei linfociti TH2 helper. Pertanto gli aspetti clinici che si presentano sono quelli delle "reazioni immediate" IgE mediate, quali orticaria, angioedema e raramente shock anafilattico, ma anche malattie bollose autoimmuni, quale il pemfigoide bolloso (**FIGURA 2-3**)

**FIGURA 2**

Pemfigoide Bolloso(PB): lesioni di aspetto anulare e policiclico, costituite da una zona centrale eritematosa e un bordo leggermente rilevato con molteplici vescicole tese a contenuto citrino.

**FIGURA 3**

Pemfigoide Bolloso(PB):lesioni di aspetto policiclico con bordo eritemato-edematoso con numerose vescicole e centro con cute sana.

Queste evenienze si verificano soprattutto nei soggetti allergici: individuando gli allergeni responsabili, è poi possibile cambiare il tipo di vaccino. Manifestazioni di questo tipo possono essere provocate anche da meccanismi non IgE mediati.

Il terzo tipo è determinato dalla implicazione delle cellule T della memoria residenti nella cute come risultato dell'attivazione della immunità innata, che porta alla produzione di IL-17 e IL-22.

Questo pathway generalmente è deputato alla difesa da miceti e altri agenti patogeni extra-cellulari e comporta il reclutamento di granulociti neutrofili nei tessuti. Di conseguenza possono manifestarsi eruzioni pustolose, comparsa di psoriasi, peggioramento di preesistente psoriasi e sviluppo di dermatosi neutrofiliche quali la sindrome di Sweet(**FIGURA 4**)⁽⁵⁾

**FIGURA 4**

Sindrome di Sweet. Lesioni papulo-nodulari, di aspetto edematoso e di colorito roseo sono visibili sul cuoio capelluto; generalmente si associa febbre e neutrofilia ematica.

Il quarto circuito è invece determinato dalla attivazione del sistema macrofagico, orchestrata dalla IL-10 e dal TGF- β , che causa la formazione di lesioni granulomatose tipo granuloma anulare o simil-sarcoidosi; la persistenza di questo tipo di infiammazione può portare anche allo sviluppo di lesioni fibrotiche come la sclerodermia localizzata (FIGURA 5-6).



FIGURA 5-6

Le foto sono dello stesso paziente: a sinistra si nota una placca sclerodermiforme bordata da un alone infiammatorio, aspetto di una sclerodermia localizzata; a destra, dopo 4 mesi, la lesione mostra un aspetto di atrofia del tessuto sottocutaneo (lipoatrofia), istologicamente caratterizzato da presenza di infiltrato granulomatoso.

BIBLIOGRAFIA

1. Sun Q, Fathy R, McMahon DE, Freeman EE. Covid-19 vaccines and the skin: the landscape of cutaneous reactions worldwide. *Dermatol Clin.* 2021 Oct;39(4):653-673.
2. McMahon DE, Kovarik CL, Damsky W, Rosenbach M, Lipoff JB, Tyagi A, Chamberlin G, Fathy R, Nazarian RM, Desai SR, Lim HW, Thiers BH, Hruza GJ, French LE, Blumenthal K, Fox LP, Freeman EE. Clinical and pathologic correlation of cutaneous Covid-19 vaccine reactions including V-REPP: a registry-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Jan;86(1):113-121.
3. Niebel D, Novak N, Wilhelmi J, Ziob J, Wilsmann-Theis D, Bieber T, Wenzel J, Braegelmann C. Cutaneous adverse reactions to Covid-19 vaccines: insights from an immuno-dermatological perspective. *Vaccines (Basel).* 2021 Aug 25;9(9):944.
4. Gambichler T, Boms S, Susok L, Dickel H, Finis C, Abu Rached N, Barras M, Stücker M, Kasakovski D. Cutaneous findings following Covid-19 vaccination: review of world literature and own experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Feb;36(2):172-180.
5. Larson V, Seidenberg R, Caplan A, Brinster NK, Meehan SA, Kim RH. Clinical and histopathological spectrum of delayed adverse cutaneous reactions following Covid-19 vaccination. *J Cutan Pathol.* 2022 Jan;49(1):34-41.

Keywords:

genetica, nuove molecole, evoluzione clinica

ARTICOLO

Info Autore:

¹ Spec. Allergologia Immunologia Clinica e Malattie Infettive
già prof. associato Medicina Interna – “Sapienza” Università di Roma

Giuseppe Luzi¹

L' ARTRITE REUMATOIDE NELLA MEDICINA INTERNA: DALLA PATOGENESI, PER UNA MEDICINA PERSONALIZZATA

L' artrite reumatoide è una malattia cronica multisistemica, caratterizzata da sinovite persistente, in generale a carico delle articolazioni periferiche, colpite in modo simmetrico. I sintomi possono essere articolari ed extra-articolari (tumefazione delle articolazioni, dolore, tipica rigidità mattutina al risveglio, astenia, malessere generalizzato, talora febbricola, perdita di peso, deformità delle articolazioni).

Il coinvolgimento extra-articolare si manifesta con varia modalità (noduli cutanei, cheratoconguntivite, sindrome “sicca” soprattutto a carico della bocca, fibrosi polmonare, pericardite, anemia con leucocitosi e talora piastrinosi, fenomeni vasculitici). L'origine del danno articolare e le diverse implicazioni cliniche hanno una *patogenesi immunitaria*. Opportune analisi di laboratorio possono consentire una diagnosi precoce, unitamente a un avveduto indirizzo clinico che consenta di utilizzare in tempi brevi i trattamenti farmacologici oggi disponibili.

Elemento essenziale per una diagnosi precoce è il sospetto diagnostico alla comparsa di alcuni sintomi che possono indirizzare il malato a valutazione specialistica (videat reumatologico e/o immunologico clinico).

La terapia precoce (all'esordio) può rallentare/arrestare la malattia (remissione). Un approccio terapeutico efficace è possibile se la diagnosi è precoce (utilizzo della finestra di opportunità / identificazione di segni critici “red flags”). I red flags di riferimento sono: tumefazione a carico di 3 o più articolazioni, persistente da più di 12 settimane dolore a livello dei polsi e delle piccole articolazioni

di mani e piedi metacarpo-falangee, interfalangee prossimali, metatarso-falangee, rigidità al risveglio degli arti, anche di gomiti e ginocchia, superiore a 30 minuti.

La diagnosi precoce è possibile se il malato viene indirizzato allo specialista di competenza. Lo scopo fondamentale è la remissione della malattia e l'impostazione della continuità assistenziale per mantenere la stabilità del risultato terapeutico raggiunto (stretta sorveglianza o tight control). La diagnosi precoce: chiave di volta nella terapia dell'artrite reumatoide.

INQUADRAMENTO STORICO

L' artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria a carattere cronico che colpisce le articolazioni con andamento progressivo. Può evolvere verso l'anchilosi e causare gravi deformità invalidanti. Anche frequente è l'interessamento di altri organi e apparati. L'esordio clinico può essere molto variabile, con andamento iniziale acuto e velocemente progressivo, ma anche a lenta evoluzione. In generale numerose varianti cliniche possono esprimersi durante la storia naturale della malattia. Il concetto di malattia reumatica o reumatismo risale alla storica visione ippocratica secondo la quale i reumatismi sono indotti da “cattivi umori”. L'accumularsi dei “cattivi umori” genera il danno nelle articolazioni e coinvolge le strutture anatomiche correlate.

Queste sono i tendini, le guaine tendinee, ossa, muscoli, legamenti, le inserzioni tendinee o legamentose. Il sintomo dominante è il dolore, variamente localizzato e a diversa intensità.

Il termine “reumatismo” deriva dal greco antico e

ha il significato di “scorrimento” o di “flusso” e descrive proprio la tendenza dei sintomi a interessare le diverse parti del corpo. È un dolore che si sposta, che “scorre” nel corpo.

Reumatismo è tuttavia un termine con qualche ambiguità, soprattutto nel linguaggio comune, colloquiale, e anche nella stessa evoluzione storica della diagnostica clinica. Viene associato a non meno di 200 diverse forme morbose tra loro ben differenziate per causa, andamento clinico, lesioni anatomiche indotte.

Le varie patologie si caratterizzano, pur con diversità non secondarie nel corso della storia naturale di ogni fenomeno morboso, per il coinvolgimento prevalente del tessuto connettivo. Essendo però il termine “reumatismo” diffuso nel linguaggio comune, in ambito medico il suo impiego non ha più un significato dirimente di patologie ben definite o specifiche. Ai nostri giorni, pertanto, si è imposto un approccio più specifico per una diagnosi corretta, una precisa definizione nosologica, non solo per un’adeguata descrizione ma per le necessarie implicazioni terapeutiche.

All’inizio del XIX secolo un studente in medicina francese, Augustin-Jacob Landre-Beauvais, descrisse in modo originale questa “nuova” malattia come un’entità separata, ma il contributo sostanziale lo si deve ad Alfred Baring Garrod (1819-1907) che coniò il termine “artrite reumatoide”, sostanzialmente invariato da allora (1859).

Una bella sintesi del passaggio storico alla terminologia attuale è riportato da G.D. Storey nell’articolo su A.B. Garrod, come riportato di seguito.

Alfred Baring Garrod (1819–1907)

G. D. Storey

Rheumatology, Volume 40, Issue 10, October 2001, Pages 1189–1190,

It is likely that rheumatoid arthritis had been present as a disease for long time, certainly since the time of Sydenham, but the nomenclature had been confused with terms like rheumatic gout, chronic rheumatism, rheumalgia, scorbutic rheumatism, etc. And it was not until 1800, when Londré Beauvais described typical cases with pathology, that it became clear that the disease was a separate entity. Garrod, in his treatise of 1859, discussed the differential diagnosis of these various conditions. He rejected the chronic rheumatism of Heberden and the rheumatic gout of Fuller and chose the name ‘rheumatoid arthritis’ for the disease, and provided illustrations. He divided it into acute, chronic and irregular forms of generalized and a localized type. The name has remained ever since.

Garrod attained a leading position in the hospital and was appointed Professor of Materia Medica and Therapeutics and of Medicine.

E’ interessante ricordare che già nel XIX secolo il termine di artrite reumatoide veniva riportato in un breve articolo su Lancet:



RHEUMATOID ARTHRITIS: ITS CLINICAL HISTORY, ETIOLOGY, AND PATHOLOGY.

By GILBERT A. BANNATYNE, M.D. GLASG.,
M.R.C.P. EDIN.,

HOX. PHYSICIAN TO THE ROYAL MINERAL WATER HOSPITAL AND
THE ROYAL UNITED HOSPITAL, BATH;

AND
ARTHUR S. WOHLMANN, M.D., B.S. LOND.

With a Report on its Bacteriology

By FRANK R. BLAXALL, M.D. LOND., D.P.H. CAMB.
LECTURER ON BACTERIOLOGY TO WESTMINSTER HOSPITAL.

UNTIL quite a few years ago rheumatism, like gout, was almost universally regarded as a disease of “chemical” origin. Lactic acid, as a product of disturbed metabolism, played the part of uric acid in gout, and the possibility of a pathogenic micro-organism scarcely entered into the range of serious discussion. Even three years ago, when first we started on our search for the *materies morbi* of rheumatoid arthritis, the idea of an organism as a causative factor in any one of the group of “rheumatic” diseases seemed somewhat wild and improbable; but since then several suggestive papers, notably that of Newsholme,¹ have thrown fresh light on the subject, and have at least accustomed one to the idea that acute rheumatism may probably prove to be an acute specific disease caused by a definite pathogenic microbe. It was the close analogy of rheumatoid arthritis to tuberculosis that first suggested to

at least as size, appearance, staining properties, and behaviour in culture media were concerned; and (c) the organisms were present in considerable, sometimes in enormous, numbers. To Dr. Blaxall of the British Institute of Preventive Medicine, to whom we are very greatly indebted, we leave the task of describing, with fuller detail and with more practised hand, the appearance, the properties, and the life history, so far as is at present known, of the microbe as found by him in the specimens of synovial fluid which we have sent him.

Before going on to discuss the etiology of rheumatoid arthritis let us make it perfectly clear of what disease it is that we are speaking. Probably in no department of medicine is there more hopeless confusion of nomenclature than in the group of so-called “rheumatic” diseases. An acute disease with its rapid onset, its definite course, and its *legible and immediate results can hardly fail to impress the observer; it is seized upon, studied, named, and classified. With a chronic disease, on the other hand, the wearisome chain of indefinite symptoms ends by wearing out alike the time, the patience, and the interest of the observer; and hence it is that under the heading of chronic rheumatism or of osteo-arthritis there are probably massed almost a many diseases as formerly there were under “fever” or “paralysis.” Provisionally, then, we divide the rheumatic and allied groups as follows: (1) acute rheumatism, (2) chronic rheumatism, (3) gout, (4) rheumatoid arthritis, and (5) osteo-arthritis.*

And here let us pause for a moment to point out what we mean by chronic rheumatism and by osteo-arthritis. To the heading of chronic rheumatism we would relegate those cases of stiffened, painful, and often distorted joints left as a sequel of acute or sub-acute rheumatism, the distortion in this case being apparently due to alterations in ligaments, tendons, and muscles, rather than to bony or cartilaginous changes; these latter, if present, being only secondary and due to superimposed osteo-arthritis. Absolutely indistinguishable clinically is the great group of cases in which

THE LANCET, March 9th and 16th, 1895

Il termine *Reumatologia* e quello di *Reumatologo* quale specialista clinico venne introdotto dai medici americani **Bernard Comroe** e **Joseph Lee Hollander**, nel 1940.

Nel differenziarsi graduale delle varie specializzazioni, si dimentica talora il ruolo fondamentale assunto dalla *Medicina Interna*, disciplina sistemica e formativa, fondata sull'analisi del metodo scientifico e l'osservazione empirica.

La locuzione medicina interna venne probabilmente utilizzata per la prima volta nel **1839 al Congresso degli Scienziati Italiani di Pisa** per distinguerla dalla chirurgia, all'epoca definita medicina esterna. Nel 1882 si tenne a Wiesbaden il primo congresso dedicato alla materia.

La Medicina Interna si pone, pertanto, alla base della scienza medica come nucleo fondante e si compone dei classici tre aspetti fondamentali: la **prevenzione**, la **diagnosi** e la **terapia**.

Infatti grazie alla prevenzione mira a ridurre la mortalità o gli effetti dovuti a determinati fattori di rischio, promuovendo la salute dei soggetti affetti da malattia, con la diagnosi riesce a ricondurre i sintomi a una specifica patologia così da inquadrare clinicamente il caso e, grazie alla terapia e le conseguenti cure, permette di poter riportare il soggetto alla vita sana.

Sulla base di queste osservazioni preliminari l'*artrite reumatoide* può senz'altro assumere il valore di un *modello internistico* a tutto campo per una completa integrazione degli aspetti diagnostici, terapeutici e di assistenza sanitaria, nell'ambito di un approccio necessariamente specialistico.

NOTE DI EPIDEMIOLOGIA

Nel mondo occidentale e nella popolazione bianca l'artrite reumatoide ha una prevalenza tra lo 0,5 e l'1% della popolazione, ponendosi l'Italia verso la parte più bassa di questo range ⁽¹⁾ Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la prevalenza dell'artrite reumatoide nel mondo è tra lo 0,3 e l'1%, con maggiore presenza tra la donne e nei paesi ricchi ⁽²⁾.

Nel 2020 in Italia sono stimati oltre 400.000 persone affette da artrite reumatoide.

In buona sostanza si tratta di 1 persona ogni 250 abitanti, con un'incidenza di 2-4 nuovi casi per anno su 10.000 individui. La malattia colpisce soprattutto il genere femminile (rapporto donne:uomini circa 3:1) e si sviluppa tra i 40 e i 60 anni, anche se può esordire a qualsiasi età. I segni precoci dell'artrite reumatoide vengono spesso riscontrati nell'ambito delle cure primarie, presso il medico di medicina generale.

EZIOPATOGENESI

L'eziopatogenesi dell'artrite reumatoide non è ancora del tutto conosciuta. Si considera valida l'ipotesi che inquadra la malattia come risultato di più fattori convergenti: la patologia si sviluppa quando un individuo geneticamente predisposto viene a contatto con un antigene (al momento non ancora conosciuto).

Affinchè la malattia si manifesti è necessario che predisposizione genetica, stimoli antigenici (probabilmente di varia natura) e sistema immunitario interagiscano in sinergia innescando la flogosi ⁽³⁾.

Benchè l'artrite reumatoide implichi reazioni autoimmunitarie, come premesso la causa precisa è sconosciuta; possono contribuire vari fattori. È stata identificata una predisposizione genetica e, nelle popolazioni bianche, localizzata a un epitopo condiviso nel locus HLA-DR B1 degli antigeni di istocompatibilità di classe II.

Fattori ambientali come il fumo di sigaretta e l'obesità si ritiene possano svolgere un ruolo nell'innescare e mantenere l'infiammazione delle articolazioni.

La sede fondamentale della infiammazione nella artrite reumatoide è la membrana sinoviale.

Le cellule del sistema immunitario circolanti nel sangue si spostano nella membrana sinoviale e rilasciano varie sostanze chimiche che causano il dolore, il gonfiore e danno luogo al danno della cartilagine articolare. Quindi la membrana sinoviale è la sede principale dove si manifesta l'infiammazione.

La sinovite si verifica quando leucociti infiltrano la membrana sinoviale.

Con la stimolazione dei linfociti T si osserva la secrezione di due importanti citochine IL-2 e INF γ . Le cellule T stimulate a loro volta inducono l'attivazione dei macrofagi, cellule B, fibroblasti e osteoclasti. In questo network delle cellule infiltranti si identificano, oltre all' INF γ , varie citochine pro-infiammatorie: tumor necrosis factor (TNF α), e alcune interleuchine (IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17) che, oltre ad amplificare la risposta infiammatoria, ne consentono la persistenza.

Il TNF α svolge un ruolo fondamentale nel network citochinico. L'evoluzione del processo infiammatorio trasforma la cartilagine provocando l'anchilosi dell'articolazione. L'osso può essere attaccato dagli stessi panni della sinovia infiammata che, con una barriera cartilaginea ormai danneggiata, riversano all'interno dell'osso i mediatori dell'infiammazione con il manifestarsi di necrosi ischemica. Con il progredire della malattia la sinovia infiammata invade e distrugge cartilagine e osso all'interno dell'articolazione. L'apparato di struttura e stabilità dell'articolazione (muscoli, legamenti e tendini circostanti) si indebolisce e non può svolgere la propria funzione. Questi effetti causano il dolore e il danno articolare.

Dal momento che il danno osseo si manifesta già entro il primo anno di malattia, è ormai acquisito che la diagnosi deve essere precoce e il trattamento tempestivo.

Per l'evoluzione della malattia risulta essenziale, come per altre patologie autoimmunitarie, il combinato disposto di due eventi separati: la predisposizione genetica (con produzione di linfociti T e B autoreattivi) (4) (5) e un evento triggering, di attivazione (6).

Oltre al fumo di sigaretta e all'obesità le ricerche sull'eziologia della artrite reumatoide hanno preso in esame infezioni virali e batteriche, lesioni tissutali, coinvolgimento delle cellule presentanti l'antigene (APC) in grado di attivare i linfociti, con il risultato finale di una perdita della tolleranza.

Una lettura più estesa delle cause implicate nella eziologia dell'artrite reumatoide si estende anche al ruolo dei raggi ultravioletti, all'importanza degli ormoni sessuali (sono più colpite le donne degli uomini) e, in base ad indagini più recenti al significato "disbiotico" del microbioma intestinale,

nella bocca e nei polmoni.

Un batterio Gram-negativo, anaerobico, implicato nella malattia paradontale e in altre sedi dell'apparato digerente, isolato anche nelle donne con vaginosi batterica, è il *Porphyromonas gingivalis*.

Questo patogeno induce una degradazione delle strutture collagene e può invadere i fibroblasti delle gengive e le cellule epiteliali. *P. Gingivalis* è stato correlato, in particolare, all'artrite reumatoide.

Grazie all'enzima *peptidylarginine deaminasi* è coinvolto nella citrullinazione. Sebbene già negli anni Cinquanta del secolo scorso fosse stato osservato come le peridontiti correlassero con artrite reumatoide (8), soltanto da alcuni anni sappiamo che *P. Gingivalis* può indurre una risposta autoimmunitaria grazie alla citrullinazione di vari peptidi, sebbene ulteriori indagini di piena conferma siano necessarie.

PROGRESSI NELLA PATOGENESI

Molti lavori originali e pregevoli review sono stati prodotti nel corso degli ultimi venti anni sul tema delle malattie autoimmuni e del connettivo in particolare; grazie al numero delle ricerche pubblicate sull'artrite reumatoide è stato possibile acquisire un sostanziale contributo di conoscenze e disporre di nuovi farmaci e utili "modelli" di approccio terapeutico. Sotto il profilo clinico i sintomi della malattia si differenziano se valutiamo la fase precoce (*early*) e la confrontiamo con le forme avanzate non opportunamente sottoposte a corretta terapia. L'andamento è correlato all'evolvere del danno biologico, con implicazioni ben definite nel percorso delle tappe patogenetiche. Nonostante sia acquisito come l'artrite reumatoide sia una malattia autoimmunitaria, non conosciamo ancora l'antigene/immunogeno in grado di innescare il processo patogenetico nei confronti delle strutture articolari, e in particolare della membrana sinoviale, organo bersaglio principale della malattia.

Negli ultimi anni gli anticorpi antiproteine citrullinate, marker sierologico più specifico dello stesso fattore reumatoide, hanno consentito di elaborare ipotesi sul ruolo delle proteine citrullinate quali possibili/probabili antigeni in grado di attivare il processo patogenetico. In generale, si ricordi come la citrullinizzazione delle proteine [fenomeno

legato alla sostituzione del residuo argininico con la citrullina, mediante un'azione enzimatica di deaminazione] sia un evento naturale che precede la fase di denaturazione e digestione proteolitica. Perché le proteine citrullinate avrebbero un ruolo importante? Una prima risposta fa riferimento all' "ambiente" articolare che, anche per condizioni di pattern genetico predisponente, può dar luogo a eventi critici per l'evoluzione della risposta immunitaria che si estrinseca successivamente con il danno biologico e le conseguenti implicazioni cliniche.

Nel corso degli studi varie proteine citrullinate sono state identificate e tra queste una particolarmente importante è nota come mutated citrullinated vimentin (MCV). La citrullinazione della vimentina sembra avere un ruolo critico nella patogenesi della malattia. Nelle fasi precoci di artrite reumatoide può essere difficile predire quali pazienti andranno rapidamente incontro a danno articolare.

Questo problema riveste una particolare importanza, soprattutto perché un intervento precoce può migliorare la prognosi, anche grazie alla disponibilità dei farmaci, come i così detti "biologici" che risultano più efficaci nelle varie fasi /subset della malattia. Proprio in relazione alla variabilità dei fenotipi clinici è stato importante concentrare le ricerche su marker in grado di esprimere un valore predittivo, sia per una diagnosi precoce, sia per la prognosi.

Quindi sono stati inseriti già dal 2010 gli anticorpi anti-peptide citrullinato citrico, oltre ai livelli del fattore reumatoide. Per la validata specificità diagnostica, il significato nell'immunopatogenesi ed ottime correlazioni cliniche, gli anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA) sono stati inclusi nei criteri di classificazione RA già 2010 dell'American College of Rheumatology (ACR) / European League Against Rheumatism (EULAR).

Ulteriori prove suggeriscono che la maggior parte degli ACPA nel siero di pazienti con artrite reumatoide che reagiscono alle catene laterali della citrullina, non hanno alcun ruolo funzionale. Infatti, solo gli ACPA che interagiscono o reagiscono in modo crociato con la citrullina e le catene laterali prossimali degli aminoacidi delle proteine articolari mostrano capacità artritogeniche.

RUOLO DELLE CITOCHINE NELL'ARTRITE REUMATOIDE

In condizioni di salute nel nostro organismo esiste un buon equilibrio fra le citochine che favoriscono l'infiammazione (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ etc) e quelle che vengono considerate anti-infiammatorie (IL-4, IL-10; TGF β , etc.). Macrofagi e alcuni linfociti T attivati spostano l'equilibrio a favore di una risposta pro-infiammatoria. In artrite reumatoide un particolare rilievo ha assunto proprio il TNF α , una citochina che è prodotta da numerosi tipi di cellule immunitarie. Un'altra citochina importante è IL-6.

Questa molecola altera la risposte sia nel sistema immunitario innato sia acquisito e ha implicazioni nelle forme sistemiche della patologia. È noto che livelli sierici di IL-6 correlano con l'andamento di attività di malattia. L'interleuchina 17 (IL-17) è un'altra citochina, implicata nella regolazione della risposta immunitaria.

Favorisce i processi infiammatori, agendo di concerto con TNF α e IL-1. Assume un significato patogenetico soprattutto nella psoriasi. Diversi studi hanno dimostrato che gli ACPA sono riscontrabili nei sieri anche anni prima della manifestazione clinica di artrite reumatoide. La loro presenza è associata con un decorso più grave della malattia.

DIAGNOSI E STORIA NATURALE

Un importante progresso sull'inquadramento dell'AR è consistito in un nuovo approccio alla storia naturale del processo morboso, nell'assunto che è importante arrivare a una diagnosi corretta nel più breve tempo possibile, arrivare a una formulazione tempestiva per un'adeguata prognosi, sostanzialmente individuando i fattori prognostici negativi, quelli associati a una maggiore probabilità di persistenza dell'artrite, di progressione radiografica e di sviluppo di disabilità. Si fa dunque riferimento a *early arthritis*, che identifica le forme di artrite in fase iniziale (entro 6 mesi dalla comparsa dei primi sintomi).

In questo periodo la risposta ai farmaci è migliore e più efficace.

Può rallentare la velocità di progressione con persistenza del risultato nel tempo. Si tratta di intervenire quando il processo infiammatorio non ha provocato una lesione irreversibile nelle articolazioni. Per facilitare l'individuazione dei pazienti con "early arthritis" sono state codificate alcune semplici regole che vengono definite red flags [bandiere rosse]. In buona sostanza si devono considerare la presenza di infiammazione (sinovite), dolore e tumefazione in una o più articolazioni, rigidità mattutina al risveglio maggiore di 30 minuti, dolore evocato dalla palpazione delle articolazioni metacarpo-falangee (mani) e metatarso-falangee (piedi): "segno della gronda". Questi segni devono indirizzare il paziente presso centri specialistici, di solito in ambito reumatologico/immunologico, per le ulteriori analisi e indagini strumentali.

MICROBIOMA E ARTRITE REUMATOIDE

Varie ricerche stati pubblicate nel corso degli ultimi anni, prendendo in esame nuovi approcci per comprendere la patogenesi dell'artrite reumatoide. Una delle ipotesi più stimolanti riguarda l'interazione tra microbiota e risposta mucosale. Alterazioni nella composizione della flora microbica (presente nella cavità orale, nei polmoni, nell'apparato digerente), osservate in condizioni precliniche e nelle forme conclamate di malattia rendono interessante l'ipotesi che una disbiosi a livello mucosale sia comunque significativa nel manifestarsi del processo infiammatorio. Studi sperimentali su animali (topo) sembrano confermare questa ipotesi di lavoro ^{(10) (11)}.

Linfociti, plasmacellule, macrofagi si trovano nella parete intestinale e la presenza di cellule pro-infiammatorie rappresenta un fenomeno fisiologico nell'intestino umano. Si può correttamente usare il termine di "infiammazione fisiologica" della normale mucosa intestinale, fenomeno che si verifica e si sviluppa dopo una consistente stimolazione del sistema immunitario della mucosa da parte di antigeni presenti nel lume intestinale.

Quindi a livello mucosale c'è un equilibrio "attivo" che si associa alla presenza della flora e all'intervento del complesso cellulare-umorale del sistema immunitario operante in situ.

Indagini in vivo sembrano dimostrare che il microbiota influenzi anche la severità e a clinica dell'artrite reumatoide modulando citochine e la produzione di autoanticorpi.

LA TERAPIA- BREVI NOTE

Grazie ai progressi delle conoscenze sulla patogenesi del danno biologico nell'artrite reumatoide, nel corso degli anni sono stati effettuati diversi approcci terapeutici, con molecole diverse e modalità di trattamento variabili.

Lo scopo base consiste nell'attuare un trattamento precoce all'esordio (*early arthritis*).

E' un trattamento intensivo con stretto monitoraggio (*tight control*): si deve raggiungere la remissione o uno stato di bassa attività di malattia (*treat-to-target*).

Per questo scopo vengono utilizzati vari farmaci rivolti verso bersagli molecolari specifici (i così detti "farmaci biologici"), che hanno modificato in modo sostanziale la qualità di vita e la speranza di vita.

Ruolo fondamentale hanno l'insieme dei DMARD [Disease modifying antirheumatic drugs].

La famiglia dei DMARD è divisa in:

- **sDMARD** (syntheticDMARD), che includono conventional synthetic and targeted synthetic DMARDs (csDMARDs and tsDMARDs, respectively)

- csDMARDs sono i classici farmaci: methotrexate, sulfasalazina, leflunomide, idrossiclorochina, sali d'oro;

- tsDMARDs (sono stati sviluppati verso uno specifico bersaglio molecolare).

- **BIOLOGICAL** (bDMARD), divisi in

- biological original (boDMARDs)

- biosimilar (bsDMARDs)

Un ruolo di grande interesse nella farmacologia per artrite reumatoide hanno gli *inibitori di Janus chinasi*, sui quali ci soffermeremo in particolare. Essi funzionano inibendo l'attività di uno o più della famiglia di enzimi Janus chinasi (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2), interferendo così con la via di segnalazione delle JAK/STAT. Come è noto le Janus chinasi (JAK) sono una famiglia di tirosina-chinasi *non-recettore*, che trasducono segnali mediati da citochine attraverso la via metabolica JAK-STAT.

I recettori delle citochine non esprimono una propria attività enzimatica e quindi hanno bisogno delle chinasi JAK1 e JAK2 per attivare le cascate di segnali intracellulari.

Quando una molecola di segnalazione è ancorata al recettore, i JAK vengono attivati e quindi si fosforilano a vicenda.

Il compito finale delle JAKs è quello di *fosforilare fattori di trascrizione* chiamati STATs (Signal Transducers of Activated Transcription), che dal citosol migrano nel nucleo cellulare. I recettori delle citochine non possiedono una propria attività enzimatica e pertanto sono necessarie JAK chinasi per attivare la cascata dei segnali intracellulari.

In sintesi: se x è una molecola di segnalazione, deve legarsi ad un recettore r .

Quindi: $x + r \rightarrow$ attivazione di JAK.

Se indichiamo JAK attivata con JAK(a), allora JAK(a) \rightarrow fosforilazione dei fattori di trascrizione (STATs).

La successiva sequenza è: STATs \rightarrow citosol \rightarrow nucleo della cellula \rightarrow espressione genica.

La fosforilazione delle proteine STAT comporta un fenomeno di dimerizzazione. I dimeri di molecole STAT fosforilate possono quindi agire sul nucleo cellulare, dove si esprime l'effetto biologico previsto. In alcune circostanze alcuni stimoli, comunque, possono attivare le proteine STAT indipendentemente da JAK chinasi.

Varie molecole inibitori di JAK chinasi [JAK-i] sono state analizzate di recente e la loro applicazione in ambito clinico è stata di particolare utilità, anche alla luce dei diversi protocolli che vedono "sul campo" i diversi tipi di DMARD e che offrono un ampio spettro di opportunità nel corso dei trattamenti messi in atto.

Tra i JAK-i ricordiamo tofacitinib [nelle cellule umane, tofacitinib inibisce preferenzialmente la trasduzione del segnale mediata da recettori eterodimerici delle citochine che si associano con JAK3 e/o JAK1 con una selettività funzionale su recettori delle citochine che trasducono attraverso coppie di JAK2] ⁽¹²⁾, baricitinib (inibitore selettivo e reversibile di Janus chinasi JAK1 e JAK2; inibendo parzialmente l'attività enzimatica di JAK1 e JAK2,

riducendo in tal modo la fosforilazione e l'attivazione degli STAT) ⁽¹³⁾, upadacitinib (nei test cellulari umani upadacitinib inibisce preferenzialmente la segnalazione da parte di JAK1 o JAK1/3 con una selettività funzionale rispetto a quella dei recettori delle citochine che avviene tramite coppie di JAK2) ⁽¹⁴⁾, filgotinib (In test biochimici, filgotinib ha inibito in via preferenziale l'attività delle JAK1 ed è stata osservata una potenza di filgotinib oltre 5 volte superiore per le JAK1 rispetto a JAK2, JAK3 e TYK2) ⁽¹⁵⁾.

Gli inibitori delle Janus chinasi costituiscono una relativamente nuova classe di molecole e possono essere somministrate per via orale. A differenza dei farmaci biologici, che limitano o bloccano un processo infiammatorio agendo su recettori "esternamente" alla cellula, i JAK-i svolgono la loro azione, come abbiamo visto, sui recettori enzimatici "dentro" la cellula. In buona sostanza i JAK-i riducono la potenziale iperattivazione a carattere infiammatorio, fenomeno presente in alcune malattie autoimmunitarie che, oltre all'artrite reumatoide, sono per esempio la psoriasi e le artriti in corso di malattie infiammatorie croniche intestinali.

TERAPIA PER LA MEDICINA PERSONALIZZATA

Curare e/o guarire l'artrite reumatoide è problema complesso e richiede un costante aggiornamento sia sul fronte della gestione farmacologica sia su quello della gestione clinico-assistenziale.

Un recente report on line, aggiornato ad agosto 2022 può essere d'aiuto per l'indirizzo complessivo descritto nell'assetto del controllo "a tutto campo".

La disponibilità dei dati, il loro inquadramento alla luce della revisione critica, come in ogni altro settore della Medicina, unitamente al numero delle pubblicazioni rende arduo, o comunque di non immediata soluzione trasferire l'informazione di base nella realtà assistenziale.

E' ormai giunto il momento dell'intelligenza artificiale e in particolare di procedure che consentano di valutare i dati acquisiti per una vera finalità di medicina personalizzata.

Patient education: Rheumatoid arthritis treatment (Beyond the Basics)

Authors: PJW Venables, MA, MB BChir, MD, FRCP, Kaleb Michaud, PhD

Section Editor: James R O'Dell, MD

Deputy Editor: Monica Ramirez Curtis, MD, MPH

Contributor Disclosures

All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete.

Literature review current through: **Aug 2022**. | This topic last updated: **Jun 30, 2022**.

Please read the [Disclaimer](#) at the end of this page.

Un esempio è l'introduzione del machine learning, come nell'interessante lavoro di W. Tao et al. (17), che così concludono il loro paper: "In conclusion, we systemically studied, for the first time, transcription and/or DNA methylome signatures associated with response to different TNFi in PBMCs, monocytes, and CD4+ T cells from patients with RA. We found that transcription signatures in ADA and ETN responders are divergent in PBMCs, and this phenomenon was reproduced in monocytes and CD4+ T cells. Besides, DMPs of responders to ETN but not to ADA were strongly hypermethylated. Finally, **machine learning models** based on these molecular signatures could accurately predict response before ADA and ETN treatment, paving the path toward **personalized treatment strategies with TNFi**".

I paradigmi essenziali ai quali attenersi sono sostanzialmente due:

- 1] diagnosi corretta e inizio precoce del trattamento di fondo;
- 2] modulare la terapia in rapporto all'evoluzione (attività/tight control) clinica con lo scopo di ottenere remissione o bassa attività (treat to target).

BIBLIOGRAFIA

1. Heath CW Jr, Fortin PR. Epidemiologic studies in rheumatoid arthritis: future directions. *J Rheumatol* 1992;32(Suppl.):74-7.
2. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 76: 1094-108.
3. Luzi G - La diagnosi precoce: chiave di volta nella terapia dell'artrite reumatoide BIOS-Diagnostica 2019.
4. Fox DA, Gizinski A, Morgan R, et al. Cell-cell interactions in rheumatoid arthritis synovium. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 311-237.
5. Smolen, JS; Aletaha, D; McInnes, IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388: 2023-2038.
6. Littlejohn, E.A.; Monrad, S. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Prim. Care: Clin. Off. Pr.* 2018; 45: 237-255.
7. Tan, EM.; Smolen, J.S. Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor. *J. Exp. Med.* 2016, 213, 1937-1950.
8. Easlick, K.A. An evaluation of the effect of dental foci of infection on health. *J. Am. Dent. Assoc.* 1951, 42, 615-697.
9. McGraw, W.T.; Potempa, J.; Farley, D.; Travis, J. Purification, Characterization, and Sequence Analysis of a Potential Virulence Factor from *Porphyromonas gingivalis*, Peptidylarginine Deiminase. *Infect. Immun.* 1999, 67, 3248-3256.
10. Zaiss MM, Joyce Wu H-J, Mauro D, Schett F, Ciccia F. The gut-joint axis in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 2021; 17: 224-237.
11. Maeda Y, Kurakawa T, et al. Dysbiosis contributes to Arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis & Rheumatology* 2016; 68: 2646-2661.
12. scheda tecnica del farmaco.
13. scheda tecnica del farmaco.
14. scheda tecnica del farmaco.
15. scheda tecnica del farmaco.
16. <https://www.uptodate.com/contents/rheumatoid-arthritis-treatment-beyond-the-basics#H11>.
17. Tao W, Concepcion AN, et al. Multiomics and machine learning accurately predict clinical response to Adalimumab and Etanercept therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2021; 73: 212-222.

Keywords:

malaria, metodi in medicina, percorsi storici

EDITORIALE

Info Autore :

¹ Direttore del Centro Studi e Ricerche dell'Accademia di Storia dell'Arte Sanitaria

Pier Paolo Visentin ¹

LA CHINA NELLA FARMACOEPA DELLA SPEZIERIA DELL'OSPEDALE DI S.SPIRITO E IL TEMPIETTO CUSTODIA DELLA MACINA

Nel Museo della Storia dell'Arte Sanitaria nella sala Flajani troneggia una imponente costruzione artistica in legno la cui forma richiama il Tempietto del Bramante a San Pietro in Montorio al Gianicolo; è chiamata il Tempietto della China ed era stato



realizzato come custodia del congegno che macinava la corteccia di china presso la Spezieria dell'Ospedale di S. Spirito in Saxia a Roma. E' una suggestiva testimonianza della storia della malaria ma anche un documento che narra la presenza napoleonica a Roma negli inizi dell'800.

L'ospedale Santo Spirito in Saxia sorse secondo la tradizione per essere asilo dell'infanzia abbandonata, ma si trovò per necessità di cose ad accogliere i malati prostrati dagli accessi febbrili per la malaria. Per 5 secoli la sala Sistina non ospitò si può dire altro che i colpiti dalle febbri malariche,

indirizzando i sofferenti di altre malattie agli altri ospedali di Roma.

Tale attività rivolta ai febbricitanti, intensa nei primi secoli dell'esistenza dell'ospedale, venne confermata istituzionalmente quando dal Perù giunse un farmaco che a quei tempi apparve ed in realtà risultò prodigioso: la China, la quale venne conosciuta a Roma nel 1632 con il gesuita P. Alonso Messias Vargas (1557-1649); questi portò con sé corteccia di china nel viaggio di ritorno dal Sud America, ma poiché tutto il materiale non dovette appartenere all'albero genuino, all'inizio il rimedio risultò incerto e fallace.

Tredici anni più tardi nel 1650, il P. Bartolomè Tafur (1589-1665) portò in Roma nuove quantità della sostanza, questa volta accuratamente selezionata e la fama della corteccia, chiamata nella sua nuova apparizione "china-china", venne ristabilita sotto gli auspici di due personaggi: Gabriele Fonseca, archiatra di Innocenzo X, ma soprattutto il Cardinale Giovanni de Lugo, il quale patrocinò l'uso del medicamento prodigandosi nelle distribuzioni generose ai poveri di Roma.

Il farmaco inizialmente veniva somministrato in forma di infusioni o per mezzo di polveri ottenute dalla triturazione della corteccia, ed in Roma all'inizio la china più accreditata era quella proveniente dalla Spezieria dei Padri Gesuiti del Collegio Romano.





Qui il rimedio ebbe la sua prima sede in Roma, sotto la vigilante tutela del cardinale de Lugo; la spezieria era composta di tre camere con grandi armadi e nicchie con vasi e mortai di porfido e di bronzo per la triturazione delle erbe. I medici cominciarono a fare un così largo uso della droga che essa cominciava a

Non si deve credere però che la diffusione del rimedio procedesse senza ostacoli; ovunque sorsero opposizioni per motivi più o meno reconditi, abilmente simulati da cavilli dottrinali. Nell'Inghilterra, ad esempio, ancora fervida di passione per il recente scisma, le polveri della corteccia furono apostrofate, in odio ai gesuiti che ne erano gli importatori e diffusori, come le polveri dell'Anticristo, ed aborrite dai fanatici. Roma si distinse per il confronto tra due noti clinici: il Lancisi che la prescriveva, mentre il Baglivi che la considerava nociva. Tuttavia sia pure attraverso lunghe e complesse difficoltà la scienza e la verità finirono però col far raggiungere la piena vittoria della China, la quale fece il suo ingresso nella farmacopea ufficiale del tempo.

mancare dando con ciò adito ad imitazioni e sofisticazioni, tanto che il cardinale De Lugo dovette intervenire di persona imponendo ufficialmente l'uso del farmaco, che era trattato dai Gesuiti, nella Spezieria dell'ospedale romano.

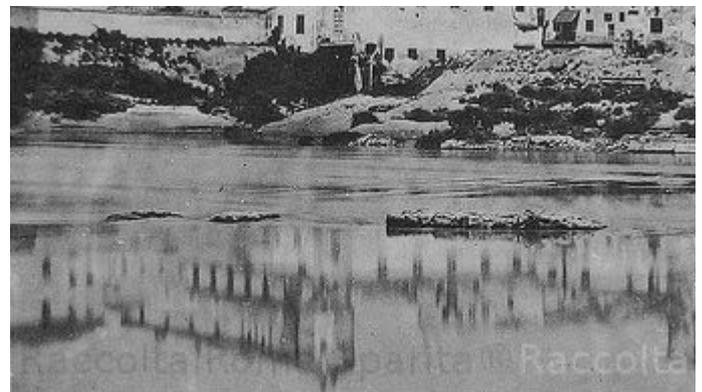
L'ospedale romano divenne una vera passerella di lancio del prodotto per tutte le spezierie romane contribuendo a far conoscere il prezioso farmaco.

La conseguenza dello stimolo impresso alla diffusione della China dal Cardinale De Lugo, portò l'Ospedale Santo Spirito ad acquisire una centralità nella cura della malaria; il medico Gaudenzio Brunacci narra che dal 1660, proprio per la disponibilità della China, in ospedale fu estesa l'assistenza anche agli infermi colpiti da forme malariche miti i quali prima non erano ammessi al ricovero. L'aumento dei malati imponeva di procacciarsi una grande quantità di China e Virgilio Spada, commendatore di Santo Spirito, stabilì di inviare suoi agenti particolari nei porti di Livorno e di Venezia dove facevano scalo i bastimenti provenienti da oltreoceano carichi di droghe spezie per procacciare grandi quantità di corteccia di china per la spezieria di Santo Spirito che, come era suo diritto, le riceveva franco da dogana.



L'importanza della Spezieria del Santo Spirito era dovuta al fatto che la preparazione della china era differente tale da permettere di aumentare la quantità di estrazione del farmaco; infatti al contrario del Collegio Romano e delle altre farmacie, invece dei mortai a mano, utilizzava una grande macina di pietra adibita alla frantumazione e polverizzazione della corteccia. Il pesante congegno era mosso dalla cascata d'acqua proveniente dalla fontana sinistra di Piazza San Pietro,

utilizzata nelle sottostanti lavanderie delle cantine dell'Ospedale e da dove refluiva nel fiume Tevere.



Con l'ampliamento dell'Ospedale ad opera di Benedetto XIV con la costruzione del terzo braccio, fu approntata una macina di nuova invenzione che macinava in maniera ancora più fine la corteccia di

China ottenendo una maggior quantità di sostanza. Con l'800 la China cominciò ad acquistare anche un interesse scientifico e la Spezieria del Santo Spirito fu al centro della sperimentazione di altre specie della pianta al fine di ricavarne un rimedio con maggiore efficacia e minore pericolosità per gli effetti secondari.



Fountain of St. Spirit
in the square overlooking the Piazza della Chiesa

L'importanza che ebbe la China come uno dei farmaci che fecero la storia della Spezieria dell'Ospedale Santo Spirito in Saxia è documentato dagli affreschi nella Spezieria che illustrano l'opera del Cardinale De Lugo nel dispensare il farmaco, ma soprattutto dalla citata custodia della macina della corteccia, chiamata Tempietto della China, che oggi è uno dei più attraenti reperti conservato nel Museo di Storia dell'Arte Sanitaria.

L'approfondimento sulla origine del Tempietto fatta dal Centro Studi e Ricerche dell'Accademia, oltre che confermare l'importanza della China nella farmacopea della Spezieria, ha rivelato che il Tempietto, al contrario di quanto si credeva, rappresenta una originale e fino ad oggi sconosciuta testimonianza storica della dominazione napoleonica di Roma, in quanto fu ideato, commissionato e realizzato presumibilmente nel periodo che va dal 1811 al 1814 quale testimonianza dell'intervento dei francesi nel riassetto della disponibilità dei farmaci a Roma, attestando la considerazione che avevano per l'Ospedale di Santo Spirito quale luogo di cura per la malaria.

Dagli inizi dell'800 per i fatti politici ed i rapporti conflittuali tra Napoleone ed il Papato, Roma subì una progressiva presenza di elementi francesi che di fatto governarono la città sino al rientro del Papa Pio VII nel 1814. Durante la dominazione effettiva francese che va dal 1809 al 1814 spicca la figura del Conte Camillo de Tournon che Napoleone il 6 settembre 1809 nominò prefetto di Roma.

Gli anni della permanenza romana del conte de Tournon sono abbastanza noti per i suoi contributi mirati al riassetto della Città Eterna: in particolare

venne avviata la sistemazione attuale di piazza del Popolo, entusiasticamente ricordato da Stendhal, e gli scavi nel Foro Romano. La commissione degli abbellimenti di Roma, istituita dall'imperatore nel 1811 e di cui de Tournon ne faceva parte, prevedeva molti altri interventi, soprattutto nel centro storico da piazza Traiana, a piazza del Pantheon e tra Colosseo e Palatino, ma tutto restò allo stadio di progetto mentre le concretizzazioni più importanti riguardarono settori meno appariscenti: ripavimentazioni stradali; ripulitura del letto del fiume; costruzione di nuovi cimiteri, in particolare quello del Verano, nonché quello nella valle dell'Inferno, mai terminato.



In realtà il compito del prefetto de Tournon era gestire il dipartimento del Tevere, dunque la regione, e non Roma, considerata città imperiale addirittura la seconda capitale dell'impero. Al tal proposito egli stesso scrive: «je n'étais dans cette ville que toléré». I suoi interessi ed interventi erano pertanto limitati per quanto riguardava la ricostruzione e abbellimento della città eterna, anzi in buona parte li trascendevano.

I suoi principali compiti ufficiali erano gestire la coscrizione di sempre nuovi soldati per le armate imperiali e soprattutto coordinare la dissoluzione e l'incameramento del patrimonio ecclesiastico, in particolare quello degli ordini regolari attuando riforme che modernizzassero l'Amministrazione dello Stato Pontificio, trovandosi così a dover mettere mano ad una riforma assistenziale che comprendeva ospedali, farmacie, ospizi ed orfanotrofi, nel cui contesto di riordino dimostrò un interesse e considerazione per il Santo Spirito che riteneva uno dei più importanti Ospedali d'Europa.

Nell'attuare la redistribuzione dei patrimoni religiosi che governavano l'intero sistema della beneficenza e della salute, volle riunire tutte le Spezierie romane, le farmacie conventuali soppresse e quelle degli

ospedali romani in una farmacia generale sotto un'amministrazione unica col logo della Spezieria del Santo Spirito; fece eccezione per la spezieria del Fatebenefratelli il cui superiore era un suo amico e consigliere.

Contestualmente al riordino assistenziale della città al de Tournon non dovette essere fuggita la condizioni endemica della malaria in Roma, e quindi l'importanza della China, farmaco che un suo concittadino: il medico militare dr Audouard, per la sua carica addetto all'ospedale S. Spirito, come testimoniato dalla Gazzetta Romana nel 1808 aveva recentemente sperimentato, nonostante fosse proibita dal collegio dei medici di Roma, mettendo in circolazione una specie più efficace: la China Gialla, sperimentazione che aveva avuto luogo proprio nella Spezieria del Santo Spirito.

Il dr Audouard non si era limitato a dimostrare gli effetti curativi della china gialla con una minore posologia e quindi maggiore tolleranza, ma ricordava che la china gialla era conosciuta ed utilizzata già da settanta anni dalla facoltà medica francese e autorizzata da Luigi XIV che ne aveva comprato il segreto dell'efficacia consistente nel conoscere in quali tempi della malattia bisognava impiegarla.

Sulla consapevolezza di questi fatti è realistico supporre che per riscuotere un riconoscimento dal contesto che aveva riorganizzato, il Prefetto de Tournon abbia pensato di regalare un segno tangibile che descrivesse specificatamente il merito dell'Ospedale per le cure che prodigava per la malaria, ed inoltre è logico che tale conferma dovesse rispondere allo spirito d'intervento dei Francesi teso ad esaltare i canoni artistici delle realizzazioni, quindi Camillo de Tournon dovette andare alla ricerca di chi fosse stato in grado di ideare un progetto per la Spezieria del Santo Spirito che coniugasse funzionalità ad estetica.

Lo trovò in Giovan Battista Cipriani da Siena, architetto, molto apprezzato il cui lavoro dei disegni ed incisioni di Roma e dei suoi edifici erano conosciuti ed utilizzati dai suoi colleghi per la grande precisione e serietà. Cipriani era noto perché

nel 1794 aveva pubblicato un importante libro di valore didattico in quanto era rivolta agli studenti illustrando come si diventasse architetti.

Il Cipriani non si limitava al disegno di ambienti ed edifici, ma anche strumenti d'ingegneria e si dice persino trappole per topi, e proprio nel 1811 aveva pubblicato un volumetto di oltre 100 schizzi di varia natura. Ed in quegli schizzi che noi troviamo una evidente traccia che può essersi materializzata nel Tempietto.

Nell'osservare questi disegni si rileva che Cipriani aveva una propensione per il classico, ed il modello prediletto era quello che si richiamasse al Tempio del Bramante in San Pietro in Montorio studiato accuratamente nel volume citato.



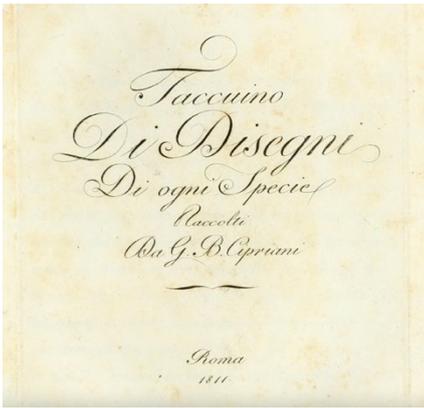
MEDICINA.
Della China gialla, e della sua efficacia contro le febbri periodiche.
Ci riesce cosa molto grata di poter far conoscere al Pubblico un rimedio il più efficace contro le febbri intermittenti nel momento, in cui ci avviciniamo alla stagione di codeste malattie.
Il sig. Audouard, primo Medico dell'Ospedale militare-Francese di S. Spirito a Roma, ha sperimentato con successo la china gialla, scorsa d'albero abbastanza nota nel commercio, e proibita, per quanto si dice, dal Collegio dei Medici di Roma; ha egli fatte le sue sperienze con una particolare attenzione; e sono ormai tanto pubbliche, che non è più permesso di dubitarne. Diciotto persone attaccate dalla febbre terzana, terzana doppia, o quotidiana, sono state guarite dopo il primo maggio con un'oncia di questa china, ed alcune con una sola mezz'oncia.
Sono testimonj delle sperienze del sig. Dottore Audouard, i suoi confratelli, i DD. Francesco Egidi, e Giuseppe Santini, Medici primari dell'Ospedale civile di S. Spirito. Gli era tanto più a cuore di far conoscere i felici risultati della sua pratica, che i due Dottori succennati, ed il sig. Youffroy primo Chirurgo dell'Ospe-

dale militare, appoggiati all'autorità del Collegio, si erano apertamente dichiarati contro la china gialla, e non volevano permetterne l'uso agli ammalati.

Il citato sig. Audouard non si è limitato a dimostrare soltanto gli effetti della china gialla, e la preferenza, che merita sulle altre specie di china, di cui si permette lo spaccio. Con una memoria, che diffinisce per ora di dare al Pubblico, e che ha indirizzato il 22 del corrente a Commissario di guerra Chuis, egli dimostra, che il Collegio dei Medici di Roma ha troppo generalizzata la sua opinione sulla china gialla, che è conosciuta dopo sessant'anni, come un' eccellente febrifugo. Se a Roma si è venduta sotto questo nome una cattiva specie di china, dove reprimersi la frode, senza privar la specie umana di un soccorso, che le circostanze politiche rendono prezioso.

In questa occasione rammenta il Medico francese, che la prima china rinomata in Europa fu in breve proscritta con un' decisione, che il Parlamento di Parigi pronunziò in vista del voto della facoltà di medicina; e che dopo Luigi XIV. ne comprò il segreto, che consisteva a conoscere in quali tempi della malattia, ed in qual dose bisognava impiegarla. Il sig. Audouard deve occuparsi in breve dell'analisi chimica di questa china, assistito dal sig. Lecroc, Speciale maggiore dell'Ospedale militare, il quale ha altresì avuto parte alle sperienze mediche, che sono state fatte. Dobbiamo applaudire al loro zelo per il progresso della scienza ed al bene dell'umanità.

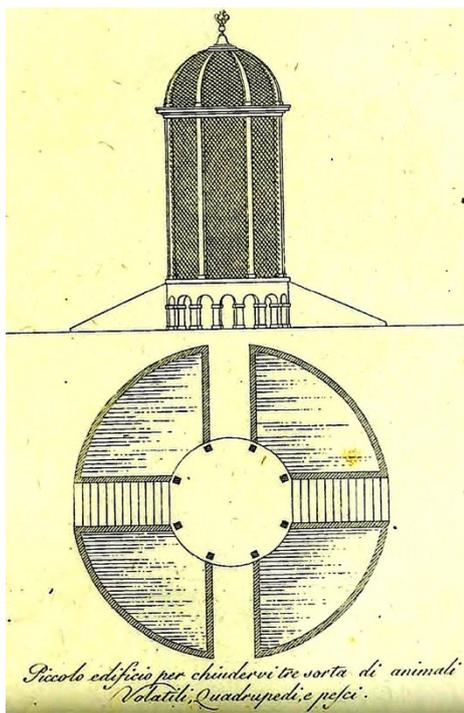
(Artic. comun.)



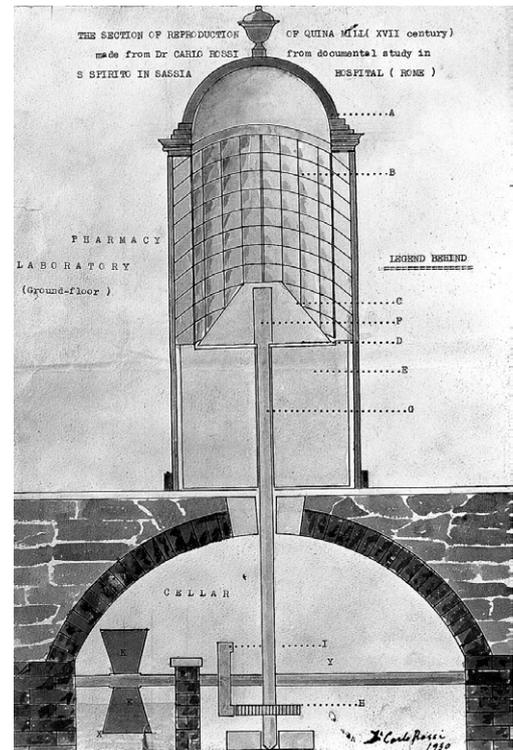
E' il disegno di una voliera a forma di tempietto bramantesco posto sopra una costruzione per il ricovero di altri animali che ci ha colpito ed il cui profilo risulta identico

al Tempietto della China. Ciò ci dimostra che su quel modello e quindi dopo il 1811 il Cipriani può essere considerato l'ideatore della Custodia che possediamo, la cui parte inferiore conteneva la macina collegata sotto alla ruota che veniva fatta muovere dalla corrente dell'acqua e la parte superiore fungeva da ripostiglio della corteccia di china.

Che poi il committente più probabile sia stato il de Tournon è deducibile dal fatto che nel 1811, con un decreto di Napoleone, veniva stanziato un milione di franchi l'anno per finanziare progetti di scavi ed opere di conservazione a Roma, di cui il Prefetto ne era uno dei responsabili; ciò vuol dire che era in grado di finanziare tutti gli eventuali progetti, condizione che gli permise di realizzare il Tempietto.



Del Tempietto nella sua allocazione e modalità di funzionamento abbiamo solo questo disegno eseguito da un certo dr Carlo Rossi datato 1930, realisticamente realizzato più a memoria piuttosto che sulla visione diretta della struttura.



Oggettivamente pensiamo che in quell'anno oramai la macina della china non fosse più in funzione, smantellata per l'abbattimento alla fine dell'800 del terzo braccio con la deviazione del corso d'acqua che alimentava il congegno per la sistemazione della rive del Tevere e infine l'edificazione dell'attuale Ospedale.

In realtà proprio per la mancanza di una documentazione di allestimento e lo stato di conservazione nonostante i 200 anni, siamo portati a pensare che la Custodia possa addirittura non essere stata mai messa a dimora.

Essa infatti fu ideata sicuramente dopo il 1811 come testimoniano gli schizzi del Cipriani e terminata in prossimità dell'abbandono dei francesi di Roma, se non dopo. Ora il clero non mostrò mai un riconoscimento esplicito dell'impegno architettonico, archeologico ed artistico dei francesi per Roma, e quindi l'amministrazione religiosa dell'Ospedale non dovette considerare degno d'interesse il manufatto non curando i documenti che lo riguardavano e forse anche non utilizzandolo.

Del resto il prefetto de Tournon ben conosceva la situazione fin da quando in un incontro con Napoleone dopo la disfatta di Russia nel 1813, subì la sua collera per l'indifferenza se non la contrarietà che aleggiava a Roma nei confronti della sua politica e delle sue realizzazioni, ragione per cui lo stesso

de Tournon si guardò bene dal rivendicare i suoi interventi al momento dell'abbandono di Roma, anzi di fatto ripudiò la carica avuta, rifiutandosi di unirsi a Napoleone nel 1815 per i cento giorni, e per questo fu ricompensato da Luigi XVIII con l'incarico di prefetto della Gironda.

Il Tempietto accantonato attirò l'attenzione degli organizzatori della Mostra del 1911 per il 50° del Regno d'Italia, che lo trasportarono per esporlo in Castel Sant'Angelo dove raccolse un notevole interesse per gli allora recenti studi fondamentali del Grassi sulla malaria. Conseguentemente si giudicò che il Tempietto potesse rappresentare una efficace testimonianza della storia della Medicina in riferimento al ruolo della Cina nella lotta alla malaria e lo si destinò al Museo di Storia dell'Arte Sanitaria che si andava realizzando, e dove ora è offerto alla curiosità ed interesse del visitatore.

Keywords:

PICC, PICC Team

ARTICOLO

Info Author :

¹ Faculty of Medicine and Surgery, University of Cagliari, Cagliari, Italy² Faculty of Nursing, Universidad Popular del Cesar, Colombia³ University Hospital Cagliari, ItalyM.V.Massidda¹, A.Mameli¹, C.I.Aviles G.², M.Pisu¹, P.Melis¹, C. Fadda¹, R.Rosmarino³, M.R.Pinna¹**CENTRO UNICO ACCESSI VENOSI E RETE REFERENTI ACCESSI VENOSI: ESPERIENZA SULL' APPLICAZIONE DI UN MODELLO ORGANIZZATIVO NELL' AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA**

RIASSUNTO

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni l'uso dei PICC (peripherally inserted central catheter) è aumentato rispetto ad altre tipologie di accesso venoso. La versatilità e il basso rischio li rende spesso una prima scelta nel medio-lungo termine (3 mesi). Molte aziende sanitarie, sulla base della premessa fatta, hanno strategicamente investito sull'istituzione di ambulatori dedicati e la formazione di PICC Team.

MATERIALI E METODI

Il presente lavoro ha lo scopo di descrivere l'istituzione e l'implementazione del servizio centralizzato per la gestione degli accessi venosi a media e lunga permanenza all'interno dell' AOU di Cagliari (CUAV); ponendo l'accento sulla istituzione della rete di referenti per la gestione degli accessi venosi all'interno delle singole unità operative. Il percorso di istituzione del servizio centralizzato per la gestione degli accessi e l'istituzione della rete dei referenti è stato intrapreso al fine di ridurre i tempi di attesa per l'impianto di un catetere venoso a permanenza e accelerare l'iter di dimissione dei pazienti fragili sul territorio. Al fine di dimostrare la ricaduta organizzativa del modello organizzativo adottato, sono stati raccolti attraverso i registri di impianto i seguenti dati relativi all'anno 2017 e all'anno 2021: il numero e la tipologia dei cateteri venosi centrali a lunga permanenza impiantati, i tempi di attesa medi e le principali indicazioni all'impianto.

Nel presente lavoro è stato descritto il modello organizzativo adottato dal 2018 al 2020 e sono state analizzate le ricadute organizzative nella gestione degli accessi venosi.

RISULTATI

L'azienda AOU di Cagliari, nel 2018, ha implementato il servizio posizionamento di port-cath e cateteri parzialmente tunnellizzati a lunga permanenza già esistente, integrandolo col servizio di impianto PICC.

Attivo dal 2007, il servizio di impianto cateteri venosi centrali a lunga permanenza, è rivolto prevalentemente ai pazienti oncologici affetti da neoplasie solide maligne. Nel 63,9% dei casi sono stati impiantati cateteri di tipo Grosshong, nel restante 36,1% dei casi cateteri Port-a-cath. I tempi di attesa medi per l'impianto sono stati quantificati in circa 8 settimane di attesa, un tempo eccessivamente lungo considerate le esigenze dei pazienti oncologici in attesa di chemioterapia.

L'attivazione del centro unico aziendale per l'impianto dei cateteri venosi a lunga permanenza e della rete dei referenti nella gestione, ha portato ad una riduzione dei tempi di attesa di 7 giorni, ad un aumento degli impianti PICC e MIDLINE e un miglioramento dell'intero iter gestionale.

CONCLUSIONI

L'accesso venoso richiede l'attivazione di percorsi clinici finalizzati alla valutazione tempestiva del patrimonio venoso, alla pianificazione, e all'inserimento del device adeguato, è in grado di migliorare i risultati riducendo le variabili, la frammentazione delle cure e di conseguenza il costo. I PICC -Team o Team medico-infermieristici per gli accessi venosi a media e lunga permanenza si inseriscono perfettamente in questa logica.

La sola presenza di un PICC team non garantisce il miglioramento della qualità delle cure. La buona riuscita nel posizionamento degli accessi periferici (cannule corte, lunghe e Midline) e centrali dipende

da un team specializzato e dall'applicazione di bundle da parte di tutti gli operatori coinvolti nella gestione di questo tipo di dispositivi, riducendo così le complicanze ⁽⁴⁾.

Ciò è possibile se al PICC team si associa la collaborazione della rete di infermieri referenti specificatamente formati.

Il modello organizzativo della rete dei referenti accessi venosi adottato in AOU sta fornendo risposte coerenti alle aspettative ed è auspicabile che vengano confermate dal monitoraggio e la valutazione dei dati anche per il prossimo anno.

INTRODUZIONE

Il cateterismo venoso è una pratica comune all'interno delle unità operative ospedaliere. La scelta della tipologia di accesso, periferico o centrale, e della tipologia di presidio dipende dalle seguenti variabili: le caratteristiche del farmaco da iniettare, il periodo di utilizzo, lo stato del patrimonio venoso, il setting assistenziale (territorio o ospedale), le preferenze del paziente e le competenze dell'operatore.

La scelta e la gestione degli accessi venosi rappresenta un ambito determinante della qualità delle cure prestate e l'applicazione di protocolli assistenziali e terapeutici basati su evidenze scientifiche, favorisce la compliance dei pazienti, previene le complicanze e riduce i costi economici per l'azienda sanitaria.

Negli ultimi anni l'uso dei PICC (peripherally inserted central catheter) è aumentata rispetto ad altre tipologie di accesso venoso; la versatilità e il basso rischio li rende spesso una prima scelta nel medio-lungo termine (3 mesi) ^{(1) (2) (3)}.

Molte aziende sanitarie, sulla base della premessa fatta, hanno strategicamente investito sull'istituzione di ambulatori dedicati e la formazione di PICC Team.

IL C.U.A.V. NELL'AZIENDA OSPEDALIERA DI CAGLIARI

L'azienda AOU di Cagliari nel 2018 ha deciso di implementare le attività del servizio di posizionamento di port-cath e di cateteri parzialmente tunnellizzati a lunga permanenza già esistente, integrandolo con il servizio di impianto PICC.

Attivo dal 2007, il servizio di impianto di cateteri venosi centrali a lunga permanenza del presidio D. Casula, è rivolto prevalentemente ai pazienti oncologici affetti da neoplasie solide maligne.

Nel 63,9% dei casi sono stati impiantati dei cateteri di tipo Grosshong mentre nel restante 36,1% dei casi cateteri Port-a-cath. I tempi di attesa medi per l'impianto sono stati quantificati in circa 8 settimane di attesa, pertanto un tempo eccessivamente lungo considerate le esigenze dei pazienti oncologici in attesa di trattamento chemioterapico.

Allo scopo di migliorare l'appropriatezza degli interventi e garantire migliori scelte terapeutiche e assistenziali è stato istituito il centro unico accessi venosi aziendale (C.U.A.V.), centro di riferimento aziendale a cui far afferire tutte le richieste interne all'azienda per il posizionamento di cateteri venosi a media e a lunga permanenza. Il C.U.A.V. si pone l'obiettivo di ridurre i tempi di attesa dei pazienti oncologici e di accelerare l'iter di dimissione dei pazienti fragili sul territorio (in assistenza domiciliare o in RSA).

Il target del C.U.A.V. è rappresentato da pazienti, provenienti dalla oncologia, dalle medicine e chirurgie dell'AOU, che necessitano di un accesso venoso per iniziare o proseguire terapia chemioterapica, terapie palliative, nutrizioni parenterali e terapie antibiotiche o fluido- terapie a lungo termine.

Il centro unico accessi venosi si configura come "servizio" trasversale a valenza aziendale con l'obiettivo di:

- garantire un'adeguata gestione del patrimonio venoso;
- consentire il massimo rapporto costo-beneficio nella scelta del devices;

- garantire la miglior scelta etica possibile correlata al bisogno;
- sviluppare il miglioramento del know-how professionale e delle procedure attraverso l'utilizzo di metodiche di "learning by using" "learning by interacting" che nello specifico si riferiscono all'uso di economie di apprendimento, cioè imparare facendo.

LE ATTIVITÀ DEL C.U.A.V

Dalla sua istituzione, novembre 2019, il C.U.A.V ha effettuato oltre 700 impianti tra PICC, MIDLINE, cateteri parzialmente tunnellizzati e port-a-cath. I PICC e MIDLINE sono impiantati da un infermiere specificatamente formato e dedicato ⁽³⁾, mentre i cateteri port-a-cath e i cateteri parzialmente tunnellizzati sono impiantati da medici rianimatori esperti.

L'intera gestione organizzativa dell'ambulatorio e delle agende di prenotazione è infermieristica. Il centro accessi venosi mantiene la centralità dell'intero percorso, che comprende la valutazione del paziente e del dispositivo appropriato, il controllo e la valutazione dei rischi, l'impianto e il suo monitoraggio e infine la rimozione.

La prima valutazione del patrimonio venoso e della scelta di accesso venoso viene fatta all'atto del ricovero del paziente dall'equipe medico infermieristica dell'unità di afferenza in accordo con le raccomandazioni dell'INS (Intravenous Nursing Society)^{(4) (5)}, le linee guida del RNAO (Registered Nurses' Association of Ontario)⁽⁷⁾, e le raccomandazioni del RCN (Royal College of Nursing)⁽⁸⁾.

Viene inoltre presa in considerazione la tipologia e la durata della terapia e le condizioni cliniche.

A seguire, il paziente viene indirizzato all'infermiere del C.U.A.V. per l'impianto di un accesso venoso a medio o lungo termine.

L'infermiere procede quindi all'esame obiettivo e anamnestico del paziente, finalizzato alla scelta del device idoneo, se la scelta ricade sul PICC o sul MIDLINE, egli procederà in autonomia.

Se vi sono indicazioni per un Port-a-cath o un catetere parzialmente tunnellizzato con valvola tipo Groshong o senza valvola tipo Proline, l'infermiere richiederà una valutazione medica. Al fine di poter scegliere il device più appropriato e sicuro, la valutazione del patrimonio venoso da parte dell'infermiere impiantatore comprende la dotazione di vene periferiche in termini di quantità e qualità, a livello di braccio, avambraccio e mano.

Nella scelta della sede di inserzione si terrà conto delle possibili complicanze meccaniche, della sicurezza della sede e della situazione anatomica nel singolo paziente e di fattori specifici quali deformità o varianti anatomiche del sito di accesso, precedenti patologie venose e/o linfatiche o cutanee, ma anche condizioni quali obesità, magrezza, cachessia che possono influenzare notevolmente la scelta della sede ^{(1) (2) (3)}.

Per la valutazione delle vene e per l'impianto si utilizza sempre il metodo eco guidato e l'elettrocardiogramma di superficie ed endocavitario (FIG 1). Al termine dell'impianto segue la valutazione radiografia del torace ⁽⁴⁾.

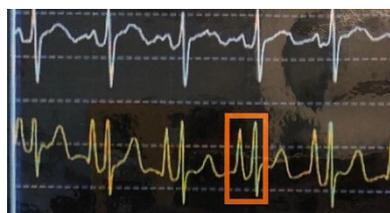


FIGURA 1
Traccia ecg del posizionamento punta catetere. ...

A seguito della valutazione dei suddetti parametri, si procede all'impianto del catetere venoso centrale ad inserzione periferica o centrale.

Le attività del C.U.A.V. non si esauriscono con la valutazione e l'impianto, infatti si interviene anche nella gestione dei cateteri a lunga permanenza nelle Unità Operative, si programma ed esegue il follow-up del paziente con device e vengono svolti interventi educativi per la gestione del device a domicilio, rivolti al paziente e al care giver.

Nella tabelle seguenti vengono riportati i dati di attività del 2020 relativi ai 317 cateteri venosi a medio termine:

TABELLA 1

TIPOLOGIA CATETERE	N. CATETERI
PICC	200
Midline	117
Totale	317

TABELLA 2

TIPOLOGIA CATETERE	DESTINAZIONE D'USO
PICC	55% Trattamento Chemioterapico 30% Nutrizione Parenterale 15% Terapia antibiotica, idratazione, emotrasfusione
Midline	44% Idratazione 26% Nutrizione Parenterale, terapia antibiotica e emotrasfusione 2% Chemioterapia

In entrambe le tipologie, l'età dei pazienti impiantati è nel 64% dei casi superiore ai 65 anni, e nel 36% dei casi sotto i 65 anni; i tempi di attesa per un accesso venoso PICC e MIDLINE sono mediamente di 7 giorni e le complicanze tardive sono determinate dalla gestione inappropriata come la dislocazione parziale o totale del dispositivo, l'occlusione del catetere e infezione.

Fin dall'apertura del C.U.A.V., la Direzione delle Professioni Sanitarie, in collaborazione con il Servizio di Formazione, ha attuato interventi formativi rivolti ad operatori sanitari, finalizzati alla riduzione delle criticità nella gestione dei devices.

I primi interventi formativi rivolti a tutti gli operatori hanno avuto una scarsa ricaduta sull'organizzazione, infatti dal monitoraggio è emerso che le complicanze quali dislocazioni parziali o totali, ostruzioni o infezioni, o la tenuta non conforme delle medicazioni del sito di ingresso del catetere, permanevano elevate.

Risulta evidente che la formazione degli operatori non può essere considerata come unico intervento risolutivo.

Uno degli ostacoli alla sua piena realizzazione è legato alla carenza di infermieri e al continuo inserimento di personale neoassunto.

Sono stati necessari tre anni per garantire la formazione base di oltre 400 infermieri.

Per potenziare la formazione relativamente alla gestione degli accessi venosi, in concerto con i responsabili del Corso di laurea in infermieristica di Cagliari sono state inserite in programmazione didattica 8 ore di attività laboratoriale sulla gestione dei cateteri a lunga permanenza.

Un'altra criticità nella gestione dei devices è stata la carenza di presidi specifici per la corretta gestione e a tal fine si è provveduto, in accordo con la farmacia, alla scelta dei materiali più idonei e al loro approvvigionamento alle UU.OO.

LA RETE AZIENDALE DEI REFERENTI ACCESSI VENOSI

Nel 2020, il progetto C.U.A.V. si è arricchito di un ulteriore step rappresentato dalla individuazione e costituzione della rete dei referenti aziendali accessi venosi, con la finalità di promuovere, nelle proprie Unità Operative, la cultura della corretta gestione del patrimonio venoso, ridurre le complicanze infettive e trombotiche e migliorare la qualità dell'assistenza.

Il referente si rapporta costantemente con il C.U.A.V. e nel suo agire riveste il duplice ruolo di supervisore e tutor per i colleghi, trasferendo informazioni e best practice al gruppo di lavoro.

Il concetto di rete ha in sé il concetto di interazione e il lavoro di rete si fonda, in linea generale, sulle teorie dei sistemi, della comunicazione e dello scambio. La costruzione di una rete di referenti, l'interazione tra il team medico-infermieristico dedicato agli accessi venosi e i singoli e le equipe nelle unità operative e, ancora, tra equipe professionali, rappresenta un valore aggiunto e consente il raggiungimento di traguardi in termini di contaminazione delle conoscenze, competenze e qualità dell'assistenza impensabili se perseguiti dal singolo.

I referenti sono stati scelti su base volontaria tra coloro che avevano già svolto il corso base per la gestione degli accessi venosi e sono stati inseriti in un percorso formativo teorico-pratico di 20 ore.

Il percorso formativo ha interessato 38 infermieri, appartenenti a 12 degenze e due Servizi di DH. Terminata la fase teorica, si è passati alla parte pratica in cui ad essi è stato chiesto di:

- effettuare una prima valutazione dell'indicazione all'accesso venoso mediante l'utilizzo delle schede di valutazione del patrimonio venoso (FIG 2);
- mantenere i rapporti costanti con il servizio C.U.A.V.;
- gestire i cateteri venosi a media e lunga permanenza;
- trasferire informazioni e best practice all'interno del gruppo di lavoro;
- monitorare e sorvegliare l'applicazione del protocollo accessi venosi aziendale;
- riconoscere le principali complicanze e attivare il protocollo di gestione.

Le raccomandazioni 2004 della Professional Association Representing Registered Nurses in Ontario (RNAO)⁽⁷⁾ e del CDC del 2011⁽⁸⁾ suggeriscono l'utilizzo della scheda di valutazione del patrimonio venoso per consentire una corretta scelta del device.

La scheda di valutazione del patrimonio venoso in uso presso l'AOU di Cagliari (FIG2), nasce dalla comparazione delle schede in uso presso altre realtà ed include fattori legati al paziente e fattori legati al trattamento.

L'infermiere, mediante la scheda, esegue la valutazione ed esprime un giudizio, esaminando in modo proattivo i fattori determinanti la scelta di un accesso venoso. Il fine ultimo dell'utilizzo della scheda è guidare il professionista nella selezione del dispositivo meno invasivo con il minimo rischio di complicanze per tutta la durata del trattamento terapeutico.

L'anamnesi del paziente viene fatta dai referenti accessi venosi e comprende:

- l'età, la diagnosi medica, le condizioni cliniche generali, il pregresso posizionamento di accessi venosi e il tipo di trattamento infuso, l'anamnesi medica e chirurgica, le eventuali allergie e la prognosi.

Esiste l'indicazione all'impianto di un catetere venoso centrale quando si devono somministrare soluzioni con pH< 5 o pH>9, di farmaci o soluzioni con osmolarità >600 mOs m/L. o in caso di soluzione o farmaci ad effetto vescicante o irritante (FIG 3).

NONCYTOTOXIC VESICANT LIST

The first step in reducing the risk of extravasation is to identify and recognize medications and solutions that are associated with tissue damage when the solution escapes from the vascular pathway.

RED LIST	YELLOW LIST
Well-recognized vesicants with multiple citations and reports of tissue damage upon extravasation	Vesicants associated with fewer published reports of extravasation; published drug information and infusate characteristics indicate caution and potential for tissue damage
Calcium chloride	Acyclovir
Calcium gluconate	Amiodarone
Contrast media - nonionic	Arginine
Dextrose concentration ≥ 12.5%	Dextrose concentration ≥ 10% to 12.5%
Dobutamine	Mannitol ≥ 20%
Dopamine	Nafcillin
Epinephrine	Pentamidine
Norepinephrine	Pentobarbital sodium
Parenteral nutrition solutions exceeding 900 mOsm/L	Phenobarbital sodium
Phenylephrine	Potassium ≥ 60 mEq/L
Phenytoin	Vancomycin hydrochloride
Promethazine	
Sodium bicarbonate	
Sodium chloride ≥ 3%	
Vasopressin	

It is important to recognize that large infiltrations of nonvesicant medications or solutions may also be associated with severe tissue damage.

FIGURA 3
Tabella farmaci vescicanti. (10)

Nella decisione della scelta del dispositivo vascolare deve essere coinvolto il paziente e il care giver, in particolare quando devono essere impiantati accessi venosi a lungo termine^{(4) (5) (10)}.

SERVIZIO SANITARIO REGIONE SARDEGNA

ALLEGATO 4
SCHEDE DI VALUTAZIONE DEL PATRIMONIO VENOSO

Big (Sig.ra) _____
 Tema e luogo di nascita: _____
 Diagnosi: _____
 Supporto del trattamento: - Chemioterapia - Terapia palliativa - N.P.
 - Terapia trasfuzionale - Totale parenterale
 Data di valutazione: _____ Totale punteggi: _____
 Firma dell'infermiere: _____

A) FATTORI CORRELATI AL PAZIENTE:

Indice di Karnofsky	TO (0-100 %)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1° TPO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2° TPO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3° TPO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4° TPO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5° TPO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6° TPO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7° TPO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8° TPO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9° TPO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10° TPO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

SERVIZIO SANITARIO REGIONE SARDEGNA

B) FATTORI CORRELATI AL PATRIMONIO VENOSO DEL PAZIENTE:

Caratteristiche morfologiche	Vene poco visibili e / o poco palpabili	1
	Vene tortuose	1
	Vene di piccolo calibro	1
Alterazioni del volume venoso periferico	Distesi, edema e ipertensione	1
	Edemi (periferici) / segni di ipertensione venosa	1
Stato cutaneo alle spalle	Ruvidezza	1
	Lesioni cutanee (eczema, foruncoli, ulcere)	1
Fattori correlati al patrimonio venoso TOT: /7		

C) FATTORI CORRELATI AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Numero di linee infusionali	1	0
	2	0
	3	0
	4	0
	5	0
	6	0
	7	0
	8	0
	9	0
	10	0
	11	0
	12	0
	13	0
	14	0
	15	0
	16	0
	17	0
	18	0
	19	0
	20	0
	21	0
	22	0
	23	0
	24	0
	25	0
	26	0
	27	0
	28	0
	29	0
	30	0
	31	0
	32	0
	33	0
	34	0
	35	0
	36	0
	37	0
	38	0
	39	0
	40	0
	41	0
	42	0
	43	0
	44	0
	45	0
	46	0
	47	0
	48	0
	49	0
	50	0
	51	0
	52	0
	53	0
	54	0
	55	0
	56	0
	57	0
	58	0
	59	0
	60	0
	61	0
	62	0
	63	0
	64	0
	65	0
	66	0
	67	0
	68	0
	69	0
	70	0
	71	0
	72	0
	73	0
	74	0
	75	0
	76	0
	77	0
	78	0
	79	0
	80	0
	81	0
	82	0
	83	0
	84	0
	85	0
	86	0
	87	0
	88	0
	89	0
	90	0
	91	0
	92	0
	93	0
	94	0
	95	0
	96	0
	97	0
	98	0
	99	0
	100	0

Fattori correlati al trattamento farmacologico TOT: /8

Fattori correlati al patrimonio venoso TOT: /15

Fattori correlati al trattamento farmacologico TOT: /8

Fattori correlati al patrimonio venoso TOT: /15

Fattori correlati al trattamento farmacologico TOT: /8

Fattori correlati al patrimonio venoso TOT: /15

FIGURA 2
Scheda di valutazione patrimonio venoso AOU Cagliari.

IL REFERENTE ACCESSI VENOSI

Quest'ultimo ha un ruolo chiave nella gestione del catetere venoso, poiché il corretto management infermieristico del device è fondamentale per prevenire complicanze infettive correlate.

L'utilizzo di tecniche sterili durante l'inserimento dei cateteri e in tutte le successive manipolazioni e il lavaggio delle mani rappresentano un solido punto di partenza nella lotta alle infezioni catetere correlate.

Inoltre egli:

- rinnoverà settimanalmente o secondo necessità le medicazioni trasparenti in poliuretano semipermeabili, e ogni 7-10 giorni, salvo dislocazione anticipata, sostituirà i sistemi di fissaggio "sutureless" (statlock);
- vigilerà, affinché gli utilizzatori, prima di ogni utilizzo, disinfettino l'exitsite e mantengano, quando non utilizzate, le linee di infusione chiuse con raccordi a pressione neutra (needle-free connector);
- curerà il lavaggio delle vie, assicurandosi che si utilizzi la tecnica di lavaggio pulsante con due siringe da 10 ml. Tale tecnica, basata sull'alternanza di flusso laminare e turbolento, riesce a rimuovere le tracce ematiche eventualmente rimaste adese alla parte interna del catetere, diminuendo così la probabilità di occlusione;
- interverrà, oltre che nella gestione routinaria, in quella dei problemi e delle complicanze minori quali l'occlusione, il sospetto di infezione o di trombosi, interfacciandosi con l'infermiere del C.U.A.V. per attuare le manovre più opportune in attesa di un intervento mirato.

LA RETE DEI REFERENTI ACCESSI VENOSI E L'USO DEI MINI-MIDLINE

Dopo un anno di sperimentazione della rete dei referenti accessi venosi, nonostante l'alto turnover del personale infermieristico in AOU che ha ridotto il numero di referenti formati, la gestione dei devices è migliorata, e si è rilevato un notevole decremento delle rimozioni accidentali e la riduzione delle complicanze quali occlusioni del catetere.

La richiesta di impianti da parte dei reparti internistici è sempre superiore alle potenzialità di risposta del C.U.A.V. e, purtroppo, spesso vengono inoltrate quando il patrimonio venoso è completamente depauperato e/o in concomitanza con la dimissione del paziente in RSA o in CDI.

A fronte di una lista di attesa superiore ai 7 giorni e preso atto che la richiesta da parte delle medicine è riferita ad un accesso periferico stabile, si considera la possibilità di ampliare le competenze dei referenti più motivati e costanti.

L'incannulazione venosa periferica è la più comune procedura invasiva nella pratica clinica per la somministrazione di fluidi e farmaci. Il 90% dei pazienti ricoverati in ospedale necessita di un catetere venoso, ⁽¹¹⁾ con una media generale della durata del ricovero per patologie acute per l'area medica di 6.9 giorni. ^{(12) (13) (14)}

Nella realtà clinica attuale vengono posizionati accessi venosi a breve termine (agocannula in teflon), la cui permanenza, pur trovando indicazione e fino alla comparsa di complicanze, difficilmente coincide con la durata del ciclo di terapia.

Questo comporta la necessità di riposizionare l'ago cannula più volte durante l'intero ricovero, con conseguente disagio per il paziente e ulteriore depauperamento del patrimonio venoso.

Il paziente fragile è in numero rappresentativo anche nella AOU di Cagliari; egli è un paziente che tende ad aggravamento, a maggiori complicanze, a scompensi multipli a cascata, a frequenti ricoveri ospedalieri; per cui necessita frequentemente di un accesso venoso attivo per tutta la durata del ricovero e, successivamente a domicilio o in RSA.

L'attuazione di una strategia proattiva nella gestione del patrimonio venoso e nella scelta del device più adatto, fin dal ricovero ospedaliero, potrebbe quindi influenzare notevolmente gli outcomes di questa tipologia di paziente.

L'utilizzo di mini-Midline con sistema Seldinger integrato o non integrato, in materiale biocompatibile come il poliuretano ha dato una nuova prospettiva nella gestione degli accessi venosi di routine.

Questi dispositivi in poliuretano hanno una lunghezza di 8-10 cm, a metà strada tra un Midline e un ago cannula standard, presentano il vantaggio di essere introdotti come un ago cannula, se con Seldinger integrato, e di restare in situ più a lungo di un ago-cannula in Teflon (anche un mese a seconda della casa produttrice), inoltre può essere utilizzato anche per effettuare i prelievi ematici.

L'introduzione di questi dispositivi rappresenta quindi una strategia proattiva nella gestione del patrimonio venoso, evita di depauperarlo ulteriormente e, qualora il paziente sia candidato ad un midline, consente di tamponare la lunga lista d'attesa.

Si è deciso pertanto di implementare un ulteriore percorso formativo teorico pratico, dedicato all'impianto di mini midline, rivolto esclusivamente ai referenti. Iniziato nel 2021, ha coinvolto 16 infermieri, con l'obiettivo di formare operatori per l'impianto di mini-midline, abilitare all'uso dell'ecografo e consentire l'acquisizione di competenze nell'utilizzo del software di monitoraggio PICC in dotazione dell'azienda.

Con tale formazione ci si è proposti di fornire strumenti per verificare la conformità e l'efficacia delle procedure di gestione degli accessi, identificando col gruppo di lavoro i punti deboli e le strategie di miglioramento.

Le ricadute organizzative attese nelle unità operative sono rappresentate da:

- intercettare i pazienti per i quali si prevede un decorso superiore ai 5/7 giorni;
- procedere alla valutazione del patrimonio venoso;
- verificare se i pazienti sono candidabili ad un accesso venoso centrale o a un midline e indirizzarli al C.U.A.V.; se si opta per un accesso

periferico, impiantare un device stabile (mini-midline in PU) con o senza guida ecografica;

- ridurre il tempo di degenza, garantendo un accesso stabile come procedura ponte fino al posizionamento di un PICC o un MIDLINE, consentendo in tempi rapidi la dimissione in ADI o RSA;
- migliorare l'adesione alle Linee Guida da parte di tutti gli operatori attraverso audit clinici che possono essere gestiti dagli stessi referenti degli accessi;
- ridurre i carichi di lavoro infermieristici legati ai prelievi/gestione complicanze/re-impianti di cateteri.

CONCLUSIONI

L'accesso venoso richiede una valutazione tempestiva del patrimonio venoso, la pianificazione, l'inserimento e la valutazione del device adeguato.

In molte realtà la scelta dell'accesso è ancora di tipo reattivo, doloroso e inefficace, spesso con conseguente esaurimento delle vene periferiche.

L'evidenza suggerisce di considerare opzioni differenti mediante l'attivazione di percorsi clinici atti a migliorare i risultati riducendo le variabili, la frammentazione delle cure e di conseguenza il costo.

I PICC -Team o Team medico-infermieristici per gli accessi venosi a media e lunga permanenza si inseriscono perfettamente in questa logica.

La sola presenza di un PICC team non garantisce il miglioramento della qualità delle cure.

Gli staff infermieristici nelle unità operative hanno importanti responsabilità nell'applicazione e gestione dei cateteri venosi e nel monitoraggio della comparsa di possibili complicanze.

La buona riuscita nel posizionamento degli accessi periferici (cannule corte, lunghe e Midline) e centrali dipende da un team specializzato e dall'applicazione di bundle da parte di tutti gli operatori coinvolti nella gestione di questo tipo di dispositivi, riducendo così le complicanze ⁽⁴⁾.

I risultati positivi relativi alla qualità delle cure aumentano notevolmente se al PICC team si associa la collaborazione della rete di infermieri referenti specificatamente formati.

Il modello organizzativo della rete dei referenti accessi venosi adottato in AOU sta fornendo risposte coerenti alle aspettative ed è auspicabile che vengano confermate dal monitoraggio e la valutazione dei dati anche per il prossimo anno ^{(1) (2) (3) (4)}.

BIBLIOGRAFIA

1. Moureau NL, Trick N, Nifong T, Perry C, Kelley C, Carrico R, et al. Vessel health and preservation (part 1): A new evidence-based approach to vascular access selection and management. *J Vasc Access*. 2012;13(3):351-6.
2. Crouton M. RCN Infusion Therapy Standards review. *R Coll Nurs*. 2004.
3. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2011 May 52(9):e162-93.
4. Lisa A. Gorski MS, Lynda Cook, James M. Joseph, Kathy Kokotis, Sabatino-Holmes LVG. NDevelopment of an Evidence-Based List of Noncytotoxic Vesicant Medications and Solutions [Internet]. INS INFUSIUN NURSES SOCIETY. 2016 .
5. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr*. 2009 Aug;28(4):365-77.
6. Pittiruti M, Scoppetuolo G., Raccomandazioni gavecelt 2021 per la indicazione, l'impianto e la gestione dei dispositivi per accesso. Dal sito Gavecelt venoso <https://gavecelt.it/nuovo/sites/default/files/uploads/Raccomandazioni%20GAVeCeLT%202021.pdf>.
7. Nursing Best Practice Guideline Shaping the future of Nursing. RNAO Nurs Best Parctice Guidel Progr. 2005.
8. Standards for infusion therapy 4° edition 2016 Royal college of Nursing.
9. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011 Accessible version: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/bsi/index.html>.
10. Tabella farmaci per infusione. Sito web del GAVeCeLT. https://www.gavecelt.it/nuovo/sites/default/files/uploads/lista_farmaci_per_infusione.pdf.
11. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2651_allegato.pdf(Rapporto attività di ricovero ospedaliero SDO 2016).
12. Webster J, Osborne S, Rickard CM, New K. Clinically-indicated replacement versus routine replacement of peripheral venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD007798. doi:10.1002/14651858.CD007798.pub3.
13. Perucca, R. Peripheral venous access devices. In: Alexander M, Corrigan A, Gorski L, Hankins J, Perucca R, eds. *Infusion Nursing: An Evidence-Based Approach*. 3rd ed. St Louis, MO:Saunders/Elsevier; 2010:456-479.

IJPDTM

Istruzioni per gli autori

«*Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM)*» è una rivista scientifica che pubblica lavori originali, rassegne, brevi note e lettere su argomenti di medicina, dalla prevenzione alla diagnosi e cura, alla ricerca. La rivista è rivolta non solo ai medici ma anche agli esercenti le professioni sanitarie quali i tecnici di laboratorio biomedico, di anatomia patologica, agli infermieri e a tutte le professioni sanitarie regolamentate per legge.

I contributi non devono essere già stati pubblicati o presentati ad altre riviste. Gli articoli, per favorire una maggiore diffusione, potranno essere presentati in lingua sia inglese (preferibile) che italiana, a parte l'abstract che andrà sempre redatto in ambedue le lingue.

Tutti gli articoli devono essere inizialmente inviati per posta elettronica (alla mail: scientifico@simedet.eu) alla Redazione della Rivista dove saranno sottoposti all'attenzione dei Revisori che si riservano la facoltà di suggerire modifiche o di respingerli. Gli Autori verranno informati delle motivazioni che hanno portato la Redazione a formulare suggerimenti o giudizi negativi. Le opinioni espresse dagli Autori non impegnano la responsabilità della Rivista.

CONTRIBUTI SCIENTIFICI

I lavori dovranno essere redatti utilizzando Microsoft Word per Windows, carattere Times New Roman 12, interlinea 1.5 e margine 2.5 su entrambi i lati. Mediamente il testo (titolo, Autori, affiliazioni e bibliografia esclusi) dovrebbe prevedere una lunghezza compresa tra 6.000 – 15.000 caratteri, spazi esclusi. Tutte le pagine, compresa la bibliografia, dovranno essere numerate progressivamente e portare indicato il nome del primo autore e le prime parole del titolo dell'articolo; analoga indicazione deve figurare sulle tabelle e sulle figure.

RIASSUNTO

Il riassunto dovrà essere redatto in Inglese e Italiano e strutturato nelle sezioni: Introduzione/Background, Obiettivi/ Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussioni/Discussion e Conclusioni/Conclusions. In ciascuna lingua il riassunto dovrebbe prevedere una lunghezza mediamente compresa tra 1000 – 2000 caratteri, spazi esclusi.

PRIMA PAGINA

Nella prima pagina dell'articolo deve essere indicato il titolo, il cognome e l'iniziale del nome dell'autore o degli autori, l'istituzione di appartenenza di ciascun autore, l'indicazione delle eventuali fonti di finanziamento del lavoro e l'indirizzo completo dell'autore responsabile della corrispondenza. Nella stessa pagina dovranno essere indicate almeno 3 parole chiave.

TABELLE

Le tabelle dovranno essere riportate in pagine separate dal testo e numerate progressivamente con numeri arabi. La didascalia deve contenere le informazioni necessarie ad interpretare la tabella stessa. La tabella, all'interno del testo, deve essere citata per esteso (es.: Table 1 - Tabella 1). Le tabelle devono essere elaborate in word per Windows, in modo che risultino modificabili. Non devono essere salvate come immagini.

FIGURE

Le figure devono essere numerate in successione con numeri arabi; le didascalie devono essere separate dalle figure. Per fotografie, disegni, grafici: risoluzione almeno 300 dpi, formato JPEG, TIFF.

Nel caso gli autori intendano pubblicare figure o grafici tratti da altre riviste o libri, dovranno previamente ottenere il permesso scritto dall'autore e dalla casa editrice, copia del quale deve essere inviata alla redazione della rivista; nell'articolo gli autori dovranno indicare le fonti da cui il materiale stesso è tratto.

PRESENTAZIONE DEGLI ARTICOLI

Nella stesura del lavoro si prevede di seguire la seguente suddivisione: Introduzione/Background, Obiettivi/Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussione/Discussion, Conclusioni/Conclusions, Riassunto/Abstract, Bibliografia.

Per la descrizione di metodi già noti e riportati in letteratura è sufficiente citare gli articoli originali. Nella presentazione dei risultati si deve evitare di ripetere nel testo i dati presentati nelle tabelle e nelle figure.

Presentazione di un contributo scientifico dedicato alla descrizione di casi clinici di particolare interesse e suddiviso nelle sezioni: introduzione, caso clinico o casistica clinica, discussione, conclusioni, bibliografia.

Il testo (titolo, Autori, affiliazioni e bibliografia esclusi) dovrebbe prevedere una lunghezza compresa tra 3.000 – 4.000 caratteri, spazi esclusi.

LETTERA DI ACCOMPAGNAMENTO

In una lettera di accompagnamento (da inviare anch'essa all'indirizzo di posta elettronica scientifico@simedet.eu), l'autore responsabile della corrispondenza dovrà dichiarare che tutti gli autori hanno letto e condiviso il contenuto e l'interpretazione del lavoro inviato. La lettera d'accompagnamento dovrà riportare anche la dichiarazione firmata dall'autore responsabile sull'esistenza di rapporti finanziari che configurino un potenziale conflitto d'interesse con le materie trattate nel lavoro stesso.

BIBLIOGRAFIA

La correttezza e la completezza delle citazioni bibliografiche è sotto la responsabilità degli autori. Le citazioni vanno elencate in ordine progressivo numerico.

Nel testo i riferimenti bibliografici dovranno essere indicati con numeri arabi tra parentesi corrispondenti al numero delle citazioni in bibliografia.

Nella citazione bibliografica, se il numero degli autori è più di 4 vanno citati i primi 3 seguiti da et al; se, invece, sono 4 o meno di 4 vanno citati tutti. La numerazione delle pagine non va abbreviata, ma lasciata per esteso. Il nome della rivista deve essere abbreviato secondo le norme dell'Index Medicus.

CONFLITTO DI INTERESSE

Il conflitto d'interesse sussiste quando il giudizio professionale su un interesse primario, quale l'interpretazione dei propri risultati o di quelli ottenuti da altri, potrebbe essere influenzato, anche in maniera inconsapevole, da un interesse secondario, quale un tornaconto economico o una rivalità personale. Un conflitto d'interesse non è di per sé antietico. Tuttavia, esso deve essere pubblicamente ed apertamente riconosciuto. Tale riconoscimento non avrà alcun valore ai fini della decisione sulla pubblicazione. Pertanto, in conformità con le indicazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) dell'ottobre 2008, all'atto dell'invio di un lavoro per pubblicazione su Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM), nella lettera d'accompagnamento allegata al manoscritto, ciascun autore dovrà dichiarare l'esistenza o meno di legami finanziari (rapporti di consulenza, proprietà di azioni, brevetti o licenze, etc) che possano configurare un potenziale conflitto d'interesse in relazione alle materie trattate nel lavoro stesso. In caso di sussistenza di tali legami finanziari, gli autori interessati dovranno indicarli con una breve ma esauriente definizione. In assenza di conflitto digitare NESSUNO.

BOZZE

L'autore responsabile del manoscritto il cui contributo sarà accettato per la pubblicazione riceverà le bozze dell'articolo per controllare eventuali errori tipografici. Sulle bozze non potranno essere apportate modifiche sostanziali. La correzione delle bozze solleva la redazione da ogni responsabilità per eventuali errori presenti nel testo.

La rivista è sotto la tutela delle leggi internazionali sulla proprietà letteraria.

NORME PER GLI AUTORI

RESPONSABILITÀ DEGLI AUTORI

La responsabilità delle affermazioni contenute negli articoli è dei singoli autori.

PER LE IMMAGINI

In merito ai diritti di riproduzione la SIMEDET si dichiara disponibile per regolare eventuali spettanze relative alle immagini delle quali non è stato possibile reperire la fonte.

LEGGE SULLA PRIVACY

Nomi e indirizzi e-mail inseriti in questo sito saranno trattati esclusivamente per gli scopi dichiarati di questa rivista e non verranno utilizzati per altre finalità.

IJPDTM

Instructions to authors

The Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM) is a scientific journal that publishes original articles, reviews, notes, editorials and letters focusing on prevention, diagnosis, cure and research in the medical field. IJPDTM journal is designed for health professionals.

Submission of an article implies that the work described has not been published previously and is not currently under consideration for publication elsewhere. To ensure a larger distribution all articles are in Italian and, preferably, English. The abstract must be in both languages.

All manuscripts must be submitted via e-mail to scientifico@simedet.eu and a committee of scientific reviewers will assess the contributions for suitability with corrections where required.

Authors will be informed on the opinion of the reviewers. IJPDTM Journal does not reflect authors' opinions.

SCIENTIFIC CONTRIBUTIONS

Articles must be submitted in Microsoft Word for Windows, Times New Roman font 12-point type, paragraph spacing 1.5 and margin 2.5 on both sides.

Articles are expected to be between 6,000 and 15,000 characters –without spaces– not including title, authors' names, affiliations and bibliography. All pages must be progressively numbered and show the name of the first author and the first words of the title of the article; same procedure must be applied to tables and pictures.

ABSTRACT

Abstract, in English and Italian, must be arranged as follows: Introduzione/Background, Obiettivi/Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussioni/Discussions, and Conclusioni/Conclusions. Total length of the abstract for each language should be between 1,000 and 2,000 characters, without spaces.

FIRST PAGE

The first page of the article must report the title, surname and name initials of the author(s), the institute (each author is affiliated to, details of the sponsor(s), if any, who provided financial support for the research, and full address of the author(s). In the same page at least three key words in Italian and English must be included.

TABLES

Tables should be separate from the text and progressively numbered in Arabic numerals; explanatory notes must accompany each table with all necessary information. Tables in the text must be labeled without abbreviations (e.g.: Table 1 – Tabella 1) and must be saved in Word for Windows format to allow for editing where necessary. Tables cannot be saved as images.

PICTURES

Pictures must be progressively numbered in Arabic numerals; legends must be separate from pictures. Photographs, sketches and graphs must have a resolution of at least 300 dpi, format JPEG, TIFF.

PRESENTATION OF THE ARTICLES

Articles must be arranged with the following headings: Introduzione/Background, Obiettivi/Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussioni/Discussions, Conclusioni/Conclusions, Riassunto/Abstract, Bibliografia/Bibliography.

When describing well-known methods it will suffice to name the original sources. When reporting results, data already included in tables and pictures should be omitted.

Scientific contributions describing clinical cases of particular interest shall be divided in the following sections: Introduzione/Background, Caso (casistica) clinico/Clinical case, Discussioni/Discussions, Conclusioni/Conclusions, Riassunto/Abstract, Bibliografia/Bibliography.

Texts must have a length of 3,000 to 4,000 characters without spaces, not inclusive of title, authors, affiliations and bibliography.

COVER PAGE

A cover page should be sent via e-mail to scientifico@simedet.eu. In this letter the author responsible for the submission of a manuscript declares that all coauthors have read and agreed on the content and version of the submitted manuscript. A signed declaration of the author responsible will also be included in the letter, reporting existing financial interests that may be in conflict with the content of the manuscript.

REFERENCES

Authors will be the sole responsible for the corrected and complete list of citations in the submitted manuscripts. Citations must be in progressive numerical order. Bibliographical references in the manuscript must be numbered by Arabic numerals -in parentheses- in the order in which the corresponding citation appears.

When the number of authors in a citation exceeds four, the first three will be reported, followed by et al; in case the number equals or is less than four, all names must be cited. Page numbering cannot be abbreviated. The name of the journal must be abbreviated according to the Index Medicus guidelines.

DECLARATION OF INTEREST

A conflict of interest arises whenever the professional opinion on the interpretation of a research could be biased, albeit unconsciously, by secondary interests such as financial or personal reasons. A declaration of interest must be publicly disclosed and it will not determine or influence the final decision on the publication of the work. In accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (October 2008), authors of manuscripts submitted for publication to the Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM) are required to disclose any competing interests in the cover page (including employment, consultancies, stock ownership, patent registrations, grants etc.) that might affect the interpretation of the content of the author's work. If there are no interests to declare, then please state 'Declaration of interest: none'.

PRESENTATION OF THE ARTICLES

The author responsible for a contribution that has been accepted for publication will receive proofs of the manuscript to check for possible corrections. Substantial changes on the proofs are not permitted. Proofreading is solely the author's duty and will release the Editor from any responsibility.

RULES FOR AUTHORS

RESPONSIBILITY OF THE AUTHORS

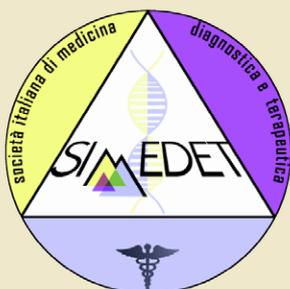
The responsibility of the statements contained in the articles lies with the individual authors.

FOR IMAGES

With regard to reproduction rights, SIMEDET declares itself available to regulate any charges relating to the images of which it was not possible to find the source.

PRIVACY

Names and addresses that appear on this site will be treated exclusively for the purposes indicated in this journal and will not be utilized for any other intention.



Rivista Ufficiale della Società Italiana
di Medicina Diagnostica e Terapeutica
(SIMEDET)

Sede legale: Via dei Baldassini, 14 Roma 00163

Recapito telefonico: 3382843188

Web site: www.simedet.eu / www.ijpdtm.it

E-mail: info@simedet.eu

presidente@simedet.eu

scientifico@simedet.eu

social@simedet.eu

ufficiostampa@simedet.eu