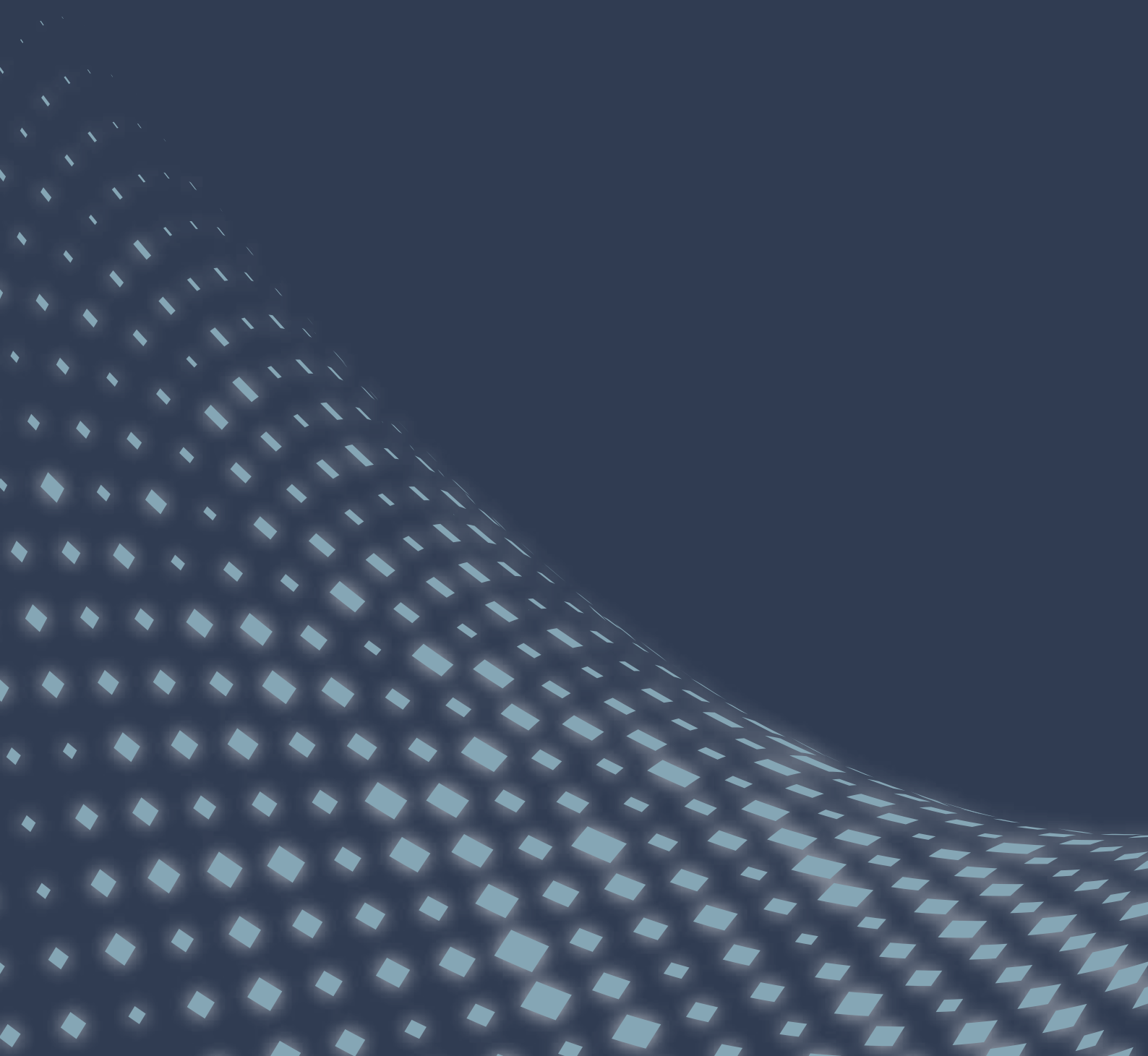


ABOUTopen

A Multidisciplinary Open Access Journal





Aims and Scope

AboutOpen is an open access, peer-reviewed journal that aims to publish real world evidence and other clinical studies, reviews and point of views, case series, and single clinical cases that contribute to increase our knowledge and experience in clinical medicine, pharmacy, healthcare technology and other healthcare related disciplines. Accepted articles span the full spectrum of medical science, pharma, biotech and healthcare technology and can be published either in English or in local languages with English abstract.

Abstracting and Indexing

CNKI Scholar
CrossRef
DOAJ
Ebsco Discovery Service
Google Scholar
J-Gate
OCLC WorldCat
Opac-ACNP (Catalogo Italiano dei Periodici)
Opac-SBN (Catalogo del servizio bibliotecario nazionale)
Researcher
ROAD (Directory of Open Access Scholarly Resources)
Scilit
Transpose

Publication process

Peer review
Papers submitted to AboutOpen are subject to a rigorous peer review process, to ensure that the research published is valuable for its readership. AboutOpen applies a single-blind review process and does not disclose the identity of its reviewers.

Lead times

Submission to final decision: 6-8 weeks
Acceptance to publication: 2 weeks

Publication fees

All manuscripts are submitted under Open Access terms. Article processing fees cover any other costs, that is no fee will be applied for supplementary material or for colour illustrations. Where applicable, article processing fees are subject to VAT.

Open access and copyright

All articles are published and licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

Author information and manuscript submission

Full author guidelines and online submission
www.aboutscience.eu

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief

Giulio Zuanetti
AboutScience - Milan, Italy

Section Editors

Silvia Bellando Randone | Rheumatology
*Department of Clinical and Experimental Medicine,
University of Florence - Florence, Italy*

Giacomo Bellani | Intensive Care
*Department of Medicine and Surgery,
University of Milan-Bicocca - Monza (MB), Italy*

Antonio Bellasi | Nephrology
*UOC Ricerca, Innovazione e Brand reputation,
ASST Papa Giovanni XXIII - Bergamo, Italy*

Guendalina Graffigna | Engagement
*EngageMinds HUB - Consumer & Health Research Center
and Università Cattolica del Sacro Cuore - Rome, Italy*

Robert Fruscio | Oncology
*Department of Medicine and Surgery,
University of Milan Bicocca - Monza (MB), Italy*

Pierluigi Lopalco | Epidemiology & Preventive Medicine
*Department of Translational Research,
University of Pisa - Pisa, Italy*

Stefano Luisi | Gynecology
Obstetrics and Gynecology, University of Siena - Siena, Italy

Angelo Maria Minnella | Ophthalmology
*Institute of Ophthalmology,
Catholic University of Sacro Cuore - Rome, Italy*

Antonio Nicolucci | Diabetology
*Director, Center for Outcomes Research and Clinical
Epidemiology - Pescara, Italy*

Giovanni Pappagallo | Urology
*Epidemiology and Clinical Trials Office, General Hospital
Mirano (VE), Italy*

Roberto Ravasio | HTA & Market Access
Pharmes - Milan, Italy

Giulio Zuanetti | Digital Health
AboutScience - Milan, Italy

ABOUTSCIENCE

Aboutscience Srl
Piazza Duca d'Aosta, 12 - 20124 Milano (Italy)

Disclaimer

The statements, opinions and data contained in this publication are solely those of the individual authors and contributors and do not reflect the opinion of the Editors or the Publisher. The Editors and the Publisher disclaim responsibility for any injury to persons or property resulting from any ideas or products referred to in the articles or advertisements. The use of registered names and trademarks in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

Editorial and production enquiries
aboutopen@aboutscience.eu

Supplements, reprints and commercial enquiries
Lucia Steele - email: lucia.steele@aboutscience.eu

Publication data
eISSN: 2465-2628
Continuous publication
Vol. 8 is published on December 28, 2021.
Reg. Trib. Milano, 306 - 4/11/2015

- 1** The management of patient with osteoporosis in clinical practice
Luca Degli Esposti, Elisa Giacomini, Alessandro Ghigi, Valentina Perrone
- 6** The impact of antimicrobial stewardship programs on the appropriateness of prophylaxis and antimicrobial therapy: the experience of the “F. Miulli” Hospital of Bari
Vincenzo Picerno, Gisella Caracciolo, Martina Cortelletti, Maurizio Formoso, Vincenzo Longobardo, Angela Moramarco, Fabrizio Celani
- 14** The new formulation of the 0,05% sodium hypochlorite electrolytic solution for cutaneous use: reasons and advantages
Alessandro Scalise
- 23** Microbiota and age-related macular degeneration: where are we today?
Angelo Maria Minnella, Francesca Albanesi, Martina Maceroni
- 29** Improving the diagnosis of X-linked hypophosphatemia: recommendations to optimize diagnostic flow and clinician/geneticist cooperation in the Italian clinical practice
Emanuele Agolini, Roberto Chimenz, Danilo Fintini, Vito Guarnieri, Laura Guazzarotti, Stefano Mora, Leonardo Salviati, Giovanna Weber
- 34** Orthopaedic device manufacturers’ perspective on MDR compliance
Peter Fennema, Hassan Achakri
- 35** Pharma industry social communication in Italy: quantitative and qualitative analysis of data from a Social Observatory
Francesco Tissoni, Giulia Venditti, Martina Canzano
- 48** Simultaneous multidisciplinary care pathway for back pain: a new approach for a first-level comprehensive evaluation and treatment to guarantee adequate pain relief and recovery
Massimo Allegri, Massimiliano Sacchelli, Dino Sgavicchia, Vincenzo Manna, Fabio Cappabianca, Gabriele Mezzetti, Tommaso Laddomada, Roberto Citarella, Michele Incerti
- 55** Overcoming barriers of the use of continuous subcutaneous insulin therapy in type 1 diabetes: a new opportunity from catheter-less insulin pumps
Katherine Esposito, Andrea Mario Bolla, Francesco Costantino, Maurizio Delvecchio, Chiara Molinari, Carlo Negri, Michela Petrizzo, Emanuele Bosi
- 71** Disseminating science: an illustration of present and future scenarios
Giulio Zuanetti
- 74** Gene therapy and hospital pharmacy: the experience of the Hospital Pharmacy unit of L. Vanvitelli university hospital
Giovanni Dubuis, Francesca Marrone, Francesco Russo, Stefania Ziccardi, Rosa Annibale
- 81** Brentuximab vedotin in adult patients with HL CD30+ at high risk of relapse or progression following ASCT: a cost-analysis in Italy
Gian Luca Breschi, Federica Demma, Paolo Morelli, Maria De Francesco
- 88** A novel Venturi system to generate high flow with titratable FiO₂
Andrea Coppadoro, Giacomo Bellani
- 92** Surveillance of hospital-acquired infections and monitoring of empiric antibiotic therapy in an internal medicine department
Irene Pomilio, Isidoro Mazzoni
- 99** The Economic impact of Enterosgel® in the hospital treatment of diarrhoeal syndromes associated with different disease conditions
Roberto Ravasio, Paola Raimondo

La gestione del paziente affetto da osteoporosi in pratica clinica

Luca Degli Esposti, Elisa Giacomini, Alessandro Ghigi, Valentina Perrone

CliCon S.r.l. Health, Economics & Outcomes Research, Ravenna - Italy

The management of patient with osteoporosis in clinical practice

Osteoporosis is a systemic skeletal disorder characterized by increased bone fragility, which is associated with an enhanced fracture risk. The first fracture often represents indeed the clinical manifestation of this condition. In the present document we provided an overview of the economic and clinical impact of a not-adequate therapeutic appropriateness and suboptimal adherence to osteoporosis therapy, that are both widely reported in literature despite osteoporotic treatments have proved their efficacy in reducing fracture risk. Adequate treatment and adherence were reported to be associated with a lower risk of re-fracture and all-cause mortality. Moreover, healthcare costs in osteoporotic patients with previous fractures were significantly lower in those receiving osteoporosis treatment rather than among untreated patients. Nevertheless, these two key-factors are not improving over time. The measurement of indicators of adherence and therapeutic appropriateness allows to analyse the utilization profile of the drugs indicated for the treatment of osteoporosis and to evaluate the presence of possible deviation between the prescriptive behaviours observed in clinical practice and the recommendations reported in the guidelines. The periodic monitoring of such indicators together with prescribing audit activity could represent a useful tool for the optimization of osteoporosis management and to achieve a correct resource allocation.

Keywords: Adherence to therapies, Administrative databases, Osteoporosis, Therapeutic appropriateness

Burden clinico ed economico dell'osteoporosi

L'osteoporosi è una patologia sistemica dell'apparato scheletrico di natura cronica e progressiva, caratterizzata dalla diminuzione della densità minerale ossea (BMD, *Bone Mass Density*) e dal deterioramento della microarchitettura ossea, con conseguente aumento della fragilità ossea e del rischio di frattura, che, a loro volta, comportano una considerevole morbilità e un'alterata qualità della vita, oltre a elevate spese mediche (1,2).

Vi sono due forme principali di osteoporosi: una definita "primaria", che colpisce le donne in post-menopausa o gli anziani senza che vi siano cause identificabili, e una "secondaria", che, invece, può interessare soggetti di qualsiasi età affetti da malattie croniche o in terapia con farmaci che, in

modo diretto o indiretto, interferiscono negativamente con il rimodellamento osseo (3).

A livello mondiale, oltre 200 milioni di persone soffrono di osteoporosi e, ogni anno, si verificano circa 9 milioni di nuove fratture osteoporotiche (4). In Italia si stima che i pazienti affetti da osteoporosi siano 3,5 milioni di donne e 1 milione di uomini (5). Dal momento che l'incidenza di malattia aumenta con l'invecchiamento, colpendo la maggior parte della popolazione dopo l'ottava decade di vita, il numero di pazienti osteoporotici è destinato ad aumentare a causa dell'incremento dell'aspettativa di vita (3).

L'osteoporosi è spesso una malattia sotto-diagnosticata e sotto-trattata. Viene definita come "malattia silenziosa", poiché la perdita ossea di solito si verifica gradualmente nel corso degli anni senza sintomi, e la diagnosi viene spesso effettuata successivamente a una caduta minore, che causa la rottura di un osso: tali "fratture da fragilità" rappresentano spesso il primo segno di osteoporosi (6,7).

Le fratture osteoporotiche rappresentano la complicanza maggiore della malattia, in quanto comportano sia una limitazione della deambulazione, dolore cronico, perdita di indipendenza e diminuzione della qualità della vita, sia un aumento del rischio di morte, che si assesta intorno al 15-20% nell'anno successivo a una frattura del femore (8).

Il considerevole impatto clinico dell'osteoporosi si riflette, dal punto di vista economico, negli elevati costi sanitari, soprattutto correlati ai ricoveri ospedalieri (8,9). La rilevanza

Received: October 29, 2020

Accepted: November 30, 2020

Published online: January 15, 2021

Corresponding author

Luca Degli Esposti
CliCon S.r.l., Health, Economics & Outcomes Research
Via Salara, 36
48100 Ravenna - Italy
luca.degliestposti@clicon.it



economica è, inoltre, determinata dal fatto che le fratture ossee sono una delle cause più comuni di disabilità che maggiormente incidono sui costi sanitari dei Paesi Occidentali. Nel 2017, in Italia si sono verificate 560.000 nuove fratture da fragilità ossea, con una spesa per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano pari a € 9,4 miliardi (10). Dal momento che si stima che il numero di fratture osteoporotiche aumenterà negli anni successivi a causa del progressivo invecchiamento della popolazione, anche i relativi costi sanitari a carico del SSN saranno destinati a salire del 26%, raggiungendo quota € 11,9 miliardi entro il 2030 (10).

La terapia dell'osteoporosi è, pertanto, finalizzata alla riduzione del rischio di frattura, soprattutto nei soggetti maggiormente esposti a tale rischio, come, per esempio, i pazienti con pregresse fratture da fragilità. I trattamenti osteoporotici hanno ampiamente dimostrato di migliorare lo stato di salute del paziente riducendo il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (11,12), tuttavia diversi studi in letteratura hanno evidenziato sia un trend di sotto-trattamento (13-16) che un'aderenza non ottimale ai trattamenti osteoporotici (9,17,18).

Il presente elaborato si pone l'obiettivo di fornire una panoramica riguardante la gestione dei pazienti con osteoporosi in pratica clinica.

Appropriatezza prescrittiva e aderenza ai trattamenti osteoporotici

La valutazione del rischio di frattura rappresenta il primo gradino nell'approccio al trattamento, al fine di decidere al meglio le modalità di terapia e l'accesso alle cure (19). Mentre i provvedimenti non farmacologici riguardanti un adeguato regime alimentare e l'attività fisica o l'eliminazione di fattori di rischio modificabili come, per esempio, il fumo o un consumo eccessivo di alcool sono indicati per tutti i pazienti, l'utilizzo di farmaci specifici è condizionato dalla valutazione del rapporto rischio/beneficio. In Italia, la Nota 79 dell'Agenzia

Italiana del Farmaco (AIFA) stabilisce le indicazioni e i criteri che regolano il regime di rimborsabilità del SSN dei trattamenti per l'osteoporosi (20) per la prevenzione sia primaria (Fig. 1A) che secondaria (Fig. 1B). In base a quanto riportato nella Nota 79, è previsto "il trattamento farmacologico dell'osteoporosi a carico del SSN per pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato da rendere il *Number Needed to Treat* (ovvero il numero di pazienti da trattare necessario per ottenere un beneficio terapeutico) per prevenire un evento fratturativo ragionevolmente accettabile e da giustificare gli inevitabili rischi connessi a trattamenti a lungo termine" (20). Inoltre, nella Nota 79, è raccomandata una supplementazione con sali di calcio e vitamina D, prima di iniziare il trattamento per l'osteoporosi.

Nonostante la presenza della Nota AIFA e la presenza di Linee Guida nazionali nelle quali sono riportate le raccomandazioni per la gestione e per il percorso terapeutico del paziente osteoporotico sulla base delle evidenze in letteratura (5), nell'ambito dell'osteoporosi viene spesso riscontrata un'aderenza non ottimale alle terapie: secondo i dati del Ministero della Salute, circa la metà dei pazienti osteoporotici interrompe la terapia farmacologica entro un anno dalla prescrizione, rendendola inefficace e generando uno spreco di risorse economiche (21). Risultati analoghi vengono anche dai Rapporti Nazionali sull'Uso dei Farmaci in Italia (Rapporti OsMed) (22,23), in cui l'aderenza è stata valutata come *Medical Possession Ratio* (MPR), ovvero il rapporto tra il numero di giorni dispensati (calcolati in base alla *Defined Daily Dose*, DDD) e il numero di giorni nell'intervallo temporale tra l'inizio della prima e la conclusione teorica dell'ultima prescrizione erogate durante il periodo di follow-up. Nei pazienti che iniziano un nuovo trattamento osteoporotico è stato misurato un basso livello di aderenza (ovvero una copertura terapeutica inferiore al 40%) pari al 29,2% nel 2015 e al 29,8% nel 2018, inoltre, nell'anno 2018, solo il 34% dei nuovi utilizzatori risulta essere ancora in trattamento a un anno dall'inizio della terapia, ed è stato rilevato che i soggetti più anziani (età ≥ 85

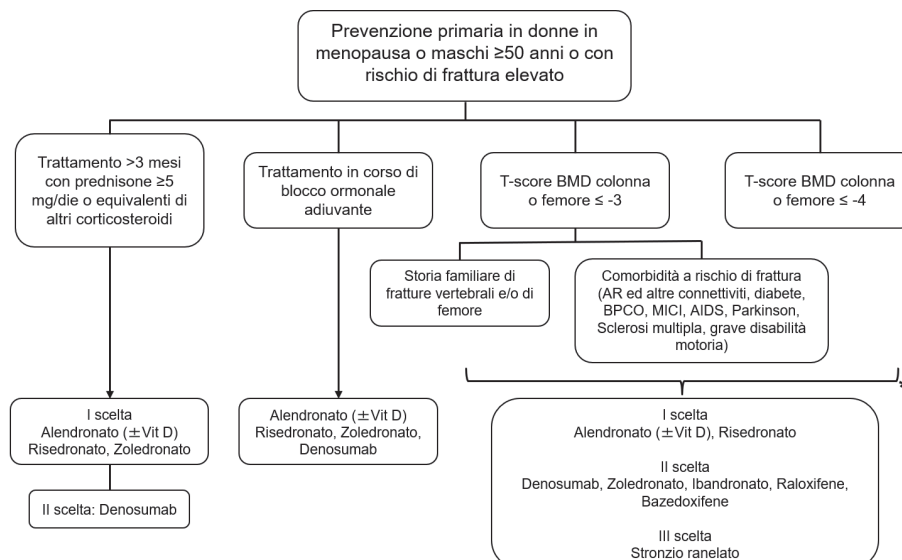


Fig. 1A - Diagramma di flusso, Nota AIFA 79 per la prevenzione primaria.

*presenza di almeno un criterio tra quelli presenti in parentesi

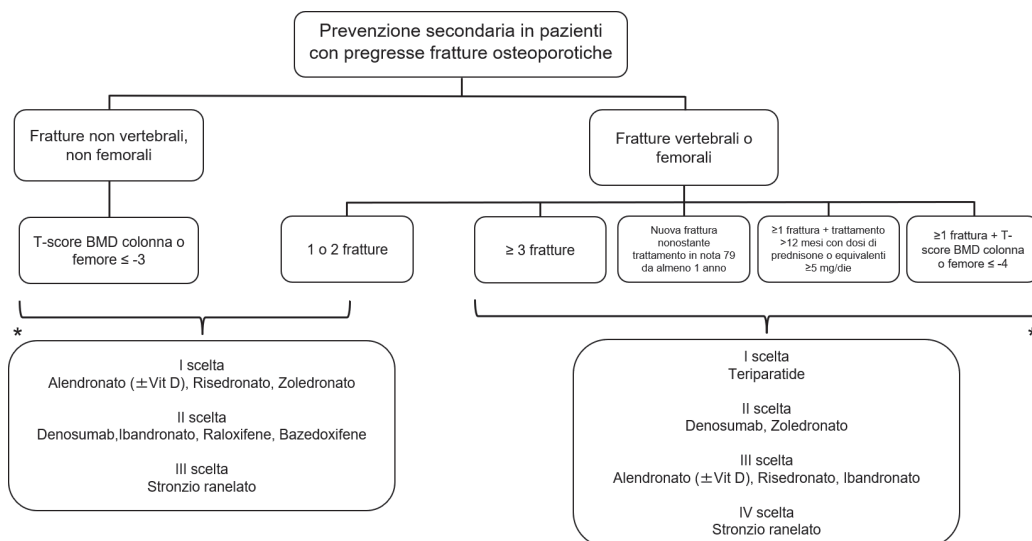


Fig. 1B - Diagramma di flusso, Nota AIFA 79 per la prevenzione secondaria.

*presenza di almeno un criterio tra quelli presenti in parentesi

anni) interrompono il trattamento più precocemente (149 giorni) rispetto ai soggetti più giovani (23).

Anche i risultati di diversi studi condotti valutando dati di *real-world* in contesti italiani indicano uno scostamento tra quanto raccomandato e la reale pratica clinica e sottolineano un andamento di inappropriata prescrizione e di aderenza non ottimale alle terapie, con pesanti ricadute dal punto di vista sia clinico che economico, come descritto di seguito.

In un precedente studio retrospettivo basato sui flussi amministrativi correnti di un campione di cinque ASL italiane (15), è stata analizzata una coorte di pazienti osteoporotici a partire dai 50 anni di età con una pregressa frattura da fragilità, allo scopo di valutare l'utilizzo dei farmaci osteoporotici e l'aderenza a tali trattamenti in relazione anche all'incidenza di nuovi eventi fratturativi e alla mortalità per tutte le cause. Le caratteristiche demografiche basali della coorte, formata principalmente da donne anziane, hanno innanzitutto suggerito come il problema delle fratture da fragilità possa essere sottostimato negli uomini anche quando questi siano considerati a rischio elevato di frattura (ovvero in presenza di frattura da fragilità pregressa). I risultati dello studio hanno evidenziato come due pazienti su cinque non ricevessero alcun trattamento osteoporotico. Secondo gli autori dello studio, l'assenza di una prescrizione di farmaci in questi pazienti potrebbe riflettere la tendenza di sottostimare il rischio di recidiva della frattura e delle sue conseguenze negli anziani (13,14); a conferma di ciò, i pazienti non trattati dopo una prima frattura hanno mostrato una percentuale minore di prescrizione di farmaci osteoporotici prima dell'inclusione nello studio. In linea con quanto riportato nella Nota 79, oltre l'80% dei pazienti trattati riceveva una supplementazione di calcio/vitamina D. L'importanza di prescrivere supplementazioni di vitamina D in associazione con i farmaci osteoporotici è stata evidenziata anche nella pratica clinica (24,25). Infatti, nelle donne in post-menopausa trattate con farmaci per l'osteoporosi in associazione con supplementazioni di vitamina D, è stato osservato un aumento maggiore della densità ossea e una diminuzione più pronunciata del rischio

di frattura rispetto ai pazienti che assumevano solo farmaci per l'osteoporosi (26). I pazienti in terapia con farmaci osteoporotici hanno mostrato un rischio inferiore di incorrere nuovamente in una frattura da fragilità del 44% e di decesso del 64% rispetto ai pazienti non trattati (15). Nel medesimo studio è emerso anche un livello generalmente non ottimale di aderenza alle terapie con una quota di pazienti aderenti (MPR ≥ 80%) nel range compreso tra il 30% (pazienti trattati solo con farmaci per l'osteoporosi) e il 48% (pazienti trattati che associavano supplementi di calcio/vitamina D). Un'aderenza ottimale conferiva un rischio minore del 77% di ri-frattura rispetto ai pazienti con un MPR < 40%.

In parallelo agli esiti clinici, nella medesima popolazione di pazienti osteoporotici di oltre 50 anni con pregressa frattura sono stati valutati anche l'assorbimento di risorse sanitarie e i costi sanitari diretti a carico del SSN in relazione alla presenza di prescrizioni per farmaci osteoporotici da soli o in associazione con supplementi di calcio/vitamina D (27). I risultati hanno mostrato come la spesa media annua sia risultata inferiore nel gruppo dei pazienti in trattamento rispetto ai soggetti non trattati (€ 4428,26 vs € 9289,85, rispettivamente). In particolare, la voce di costo a maggiore impatto era quella relativa ai ricoveri ospedalieri (escluso il ricovero al momento dell'inclusione), risultata più elevata nei non trattati (€ 7801,74 vs € 2627,77 nei pazienti in trattamento). Tale dato potrebbe essere spiegato dall'efficacia del trattamento dell'osteoporosi nel prevenire fratture successive, in linea con la minore incidenza di ulteriori fratture nei soggetti trattati (19,7/1000 anni-persona) rispetto ai soggetti non trattati (41,2/1000 anni-persona) e con una revisione sistematica in cui è stata riportata l'analisi di costo-efficacia dei farmaci osteoporotici in donne in post-menopausa con pregresse fratture vertebrali (28). Nel costo dei ricoveri relativi a una frattura sono incluse anche le protesi, che, come tutti i dispositivi medici, sono associate a un preciso limite di costo. Di conseguenza, la prevenzione di nuove fratture nelle popolazioni maggiormente esposte (pazienti con pregressa frattura) potrebbe contribuire a contenere la spesa sanitaria. I dati



riportati nello studio hanno indicato, inoltre, che tale effetto si rende ancora più evidente se si associa al trattamento una supplementazione di calcio/vitamina D. La voce di spesa relativa ai farmaci è risultata maggiore nel gruppo dei pazienti trattati (€ 1159,55) che nei pazienti non trattati (€ 677,18), come previsto.

Gli indicatori come strumento di misura e monitoraggio nell'ambito dell'osteoporosi

Dai risultati descritti emerge come un adeguato trattamento in accordo con le Linee Guida e il potenziamento dell'aderenza siano fattori chiave sia per il miglioramento dello stato di salute del paziente sia per la razionalizzazione del consumo di risorse sanitarie. Occorre, dunque, innanzitutto dotarsi di strumenti in grado di poter misurare e monitorare periodicamente l'appropriatezza d'uso dei medicinali, sintetizzando sia le scelte prescrittive del medico che la modalità di utilizzazione da parte del paziente (22). Con la prospettiva di promuovere e implementare un modello organizzativo/gestionale nell'ambito dell'osteoporosi in alcune realtà italiane, è stato progettato un pacchetto di indicatori volti a misurare l'appropriatezza prescrittiva e l'aderenza al trattamento nell'ambito dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi, mediante l'utilizzo di database amministrativi (29). Il profilo di utilizzazione delineato dal calcolo degli indicatori ha confermato, in linea con la letteratura pubblicata, lo scostamento nella pratica clinica rispetto alle raccomandazioni delle Linee Guida (5), evidenziando delle aree di inappropriata. Nello specifico, gli indicatori riguardanti la percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi occasionali al trattamento (risultato pari al 18%) e la percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi senza pregressa frattura vertebrale o di femore, senza pregressa terapia con corticosteroidi e senza accesso ambulatoriale per accertamenti previsti (risultato pari al 33,3%) hanno permesso di individuare delle aree di sovra-utilizzo dei farmaci osteoporotici. Tali indicatori dovranno tendere a una diminuzione del valore per essere nella situazione in cui, in assenza di indicazione, non vi sia prescrizione. Parallelamente, aree di sotto-utilizzo sono state identificate dall'indicatore relativo alla percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi aderenti al trattamento (43,9% di pazienti aderenti alle terapie) e dall'indicatore riguardante la percentuale dei pazienti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi in trattamento con farmaci per l'osteoporosi, pari al 21,1%. In questo caso, il verso del miglioramento dovrà tendere a un aumento del valore, in modo che vi sia prescrizione in presenza di indicazione. Inoltre, in un'ottica di efficientamento delle risorse, occorre menzionare come il paziente in sovra-utilizzo possa sottrarre risorse al paziente in sotto-utilizzo, con un conseguente impatto sui costi.

L'utilizzo degli indicatori permette non solo di valutare la distanza dai valori obiettivo, ma anche di definire le priorità di intervento e le azioni finalizzate a implementare l'appropriatezza prescrittiva per migliorare lo stato di salute del paziente (esiti clinici) e una minimizzazione del consumo di risorse sanitarie secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (esiti economici).

Prospettive di miglioramento

Le evidenze scientifiche attualmente disponibili hanno, dunque, evidenziato come, a oggi, non vi sia un *trend* di miglioramento riguardante i comportamenti prescrittivi in termini di aderenza alle terapie e di appropriatezza, che continuano a essere non ottimali. Da un punto di vista gestionale, una possibile soluzione potrebbe riguardare l'inserimento dell'aderenza al trattamento e dell'appropriatezza prescrittiva tra gli obiettivi strategici dei decreti regionali e degli accordi locali per il governo della spesa farmaceutica. Spesso, infatti, gli obiettivi fissati sono di consumo, orientando le azioni prescrittive anche attraverso il sistema degli incentivi. Inserire tra gli obiettivi i consumi farmaceutici piuttosto che l'aderenza al trattamento e l'uso della terapia raccomandata focalizza l'attenzione e orienta le azioni di cambiamento verso i primi piuttosto che i secondi.

Inoltre, disporre periodicamente di indicatori di aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti potrebbe offrire l'opportunità di organizzare e sviluppare, all'interno delle singole realtà locali, processi di governo clinico e di monitoraggio interno in forma di audit clinico, il cui impatto positivo sulla pratica clinica in termini di miglioramento della *compliance* da parte degli operatori sanitari alle pratiche desiderate e della qualità assistenziale è ampiamente riconosciuto (30,31). In tal modo, si rende possibile identificare i pazienti con un profilo d'utilizzazione insoddisfacente e valutare gli effetti delle azioni messe in campo per ridurre lo scostamento tra modalità prescrittive e standard terapeutici.

Infine, un ulteriore aspetto riguarda l'effettiva presa in carico del paziente mediante il coinvolgimento dei prescrittori, tra cui i medici di medicina generale e gli specialisti, non solo nella fase di analisi e di revisione periodica degli indicatori durante processi di audit, ma anche in un eventuale ri-assetto organizzativo, al fine di garantire risorse umane, materiali e di tempo e aumentando la *compliance* alle raccomandazioni prescritte.

Conclusioni

Nonostante la comprovata efficacia delle terapie osteoporotiche disponibili, la scarsa aderenza terapeutica e l'inappropriatezza prescrittiva sono frequentemente riscontrate nei contesti di reale pratica clinica e potrebbero rappresentare un ostacolo per una gestione ottimale del paziente osteoporotico. Diventa dunque fondamentale trovare soluzioni per implementare l'aderenza terapeutica, associata a un rischio inferiore di incorrere in un successivo evento fratturativo, e l'appropriatezza prescrittiva, associata sia a un rischio inferiore di incorrere in un'ulteriore frattura da fragilità sia a una minore spesa a carico del SSN. Tali soluzioni potrebbero passare attraverso l'inserimento dell'aderenza al trattamento e dell'appropriatezza prescrittiva nel sistema degli obiettivi strategici delle Amministrazioni Sanitarie, attraverso la condivisione con i prescrittori di tali obiettivi e mediante anche processi di audit clinico e, infine, attraverso il monitoraggio periodico degli indicatori e l'adozione di azioni correttive specifiche e individualizzate sui pazienti con un profilo di utilizzazione insoddisfacente.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-795. [CrossRef Medline](#)
2. Pavone V, Testa G, Giardina SMC, Vescio A, Restivo DA, Sessa G. Pharmacological Therapy of Osteoporosis: A Systematic Current Review of Literature. *Front Pharmacol*. 2017;8:803. [PMC CrossRef Medline](#)
3. Figliomeni A, Signorini V, Mazzantini M. One year in review 2018: progress in osteoporosis treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(6):948-958. [Medline](#)
4. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17(12):1726-1733. [CrossRef Medline](#)
5. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo*. 2016;68(1):1-39. [CrossRef Medline](#)
6. Ricciardi A, Geraci A, Montagner IM, Alongi GD, Marinato L, Corso L. The role of osteoporosis in hip fractures in two Italian hospitals. *SM J Orthop*. 2016;2(4):1045. [CrossRef](#)
7. Mafi Golchin M, Heidari L, Ghaderian SMH, Akhavan-Niaki H. Osteoporosis: A Silent Disease with Complex Genetic Contribution. *J Genet Genomics*. 2016;43(2):49-61. [CrossRef Medline](#)
8. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8(1-2):136. [CrossRef Medline](#)
9. Degli Esposti L, Adami S, Iolascon G, et al. Cost of osteoporosis-related fracture in Italy. Results of the BLOCK study. *FE*. 2011;12(3):99-105. [CrossRef](#)
10. IOF. Ossa Spezzate, Vite Spezzate: Un Piano d'azione per Superare l'emergenza Delle Fratture Da Fragilità in Italia. 2018. (Accessed September, 2020). [Online](#)
11. Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, et al. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1871-1880. [CrossRef Medline](#)
12. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):209-217. [CrossRef Medline](#)
13. Keshishian A, Boytsov N, Burge R, et al. Examining the treatment gap and risk of subsequent fractures among females with a fragility fracture in the US Medicare population. *Osteoporos Int*. 2017;28(8):2485-2494. [CrossRef Medline](#)
14. Yusuf AA, Matlon TJ, Grauer A, Barron R, Chandler D, Peng Y. Utilization of osteoporosis medication after a fragility fracture among elderly Medicare beneficiaries. *Arch Osteoporos*. 2016;11(1):31. [CrossRef Medline](#)
15. Degli Esposti L, Girardi A, Saragoni S, et al; on the behalf of the Study group. Use of antiosteoporotic drugs and calcium/vitamin D in patients with fragility fractures: impact on re-fracture and mortality risk. *Endocrine*. 2019;64(2):367-377. [CrossRef Medline](#)
16. Osteoporosi: esiti e costi della ridotta appropriatezza|Sanità 24 – Il Sole 24 Ore [Internet]. [cited 2020 Jan 30]. (Accessed September, 2020). [Online](#)
17. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Lyles K, Saag KG, Delzell E. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101,038 new bisphosphonate users. *J Bone Miner Res*. 2008;23(9):1435-1441. [CrossRef Medline](#)
18. Tafaro L, Nati G, Leoni E, et al. Adherence to anti-osteoporotic therapies: role and determinants of "spot therapy". *Osteoporos Int*. 2013;24(8):2319-2323. [CrossRef Medline](#)
19. Greco EA, Migliaccio S, Marocci C, Romagnoli E. Appropriatezza terapeutica in osteoporosi. *L'Endocrinologo*. 2017;18(4):153-158. [CrossRef](#)
20. Nota 79. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie generale – n. 75. 30 Marzo 2017. [Internet]. [cited 2020 Jan 30]. (Accessed September, 2020). [Online](#)
21. Quaderni del Ministero della Salute 4 – "Appropriatezza diagnostica e terapeutica nella prevenzione delle fratture da fragilità da osteoporosi". [Internet]. (Accessed September, 2020). [Online](#)
22. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2016. (Accessed September, 2020). [Online](#)
23. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2019. (Accessed September, 2020). [Online](#)
24. Bouillon R, Marocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1109-1151. [CrossRef Medline](#)
25. Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):234-240. [CrossRef Medline](#)
26. Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009;20(2):239-244. [CrossRef Medline](#)
27. Degli Esposti L, Saragoni S, Perrone V, et al. Economic burden of osteoporotic patients with fracture: effect of treatment with or without calcium/vitamin D supplements. *NDS*. 2020;12:21-30. [CrossRef](#)
28. Hilgsmann M, Evers SM, Ben Sedrine W, et al. A systematic review of cost-effectiveness analyses of drugs for postmenopausal osteoporosis. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(3):205-224. [CrossRef Medline](#)
29. Perrone V, Ghigi A, Nappi C, et al. Esiti clinici e sostenibilità economica nel trattamento delle fratture da fragilità ossea. Il Progetto FASTER (Fractures: algorithm for the suSustainability and the Effectiveness of caRe). *Giornale Italiano di Farmacia Clinica*. 2020;34(3):114-122. [CrossRef](#)
30. Baronciani D, Perrone E, Magrini N. Audit clinico: uno strumento per favorire il cambiamento. In: Collana "Contributi per il governo clinico". Il Pensiero Scientifico Editore Roma; 2014. (Accessed September, 2020). [Online](#)
31. Degli Esposti L. L'equilibrio tra appropriatezza prescrittiva e sostenibilità economica: dagli indicatori di consumo agli indicatori di percorso. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione*. 6(2):5-15. (Accessed September, 2020). [Online](#)

Impatto degli interventi di antimicrobial stewardship sull'appropriatezza della profilassi e della terapia antimicrobica: l'esperienza dell'Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli" di Acquaviva delle Fonti di Bari

Vincenzo Picerno¹, Gisella Caracciolo², Martina Cortelletti¹, Maurizio Formoso³, Vincenzo Longobardo⁴, Angela Moramarco⁵, Fabrizio Celani⁶

¹UOC Farmacia Ospedaliera, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti, Bari - Italy

²UOC Anestesia e Rianimazione, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti, Bari - Italy

³Direzione Sanitaria, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti, Bari - Italy

⁴UOC Medicina Interna, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti, Bari - Italy

⁵UOC Patologia Clinica, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti, Bari - Italy

⁶Direttore Sanitario, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti, Bari - Italy

The impact of antimicrobial stewardship programs on the appropriateness of prophylaxis and antimicrobial therapy: the experience of the "F. Miulli" Hospital of Bari

Introduction: The continuous increase of antimicrobial resistance (AMR) requires antimicrobial stewardship programs (ASPs) to optimize antimicrobial use, including selection, dose, duration, and way of administration.

Methods and Results: An "Antimicrobial Stewardship Team" (AST) was established at "F. Miulli" Hospital of Bari. The AST is a multidisciplinary group formed by a pharmacist, an infectious disease specialist, a microbiologist, an anesthetist and a hygienist. The AST has started a clinical path of professional interactions and optimization of antimicrobial use. The AST was focused on surgical antibiotic prophylaxis, planning events/meetings with 13 wards of "F. Miulli" hospital and writing 13 operating guidelines. The AST was focused on antimicrobial therapies too. On this occasion, the AST did not organize events or meetings but was focused on professional interactions with clinicians to optimize the antimicrobial use in the treatment of multi-drug resistant (MDR) pathogens. A reduction of antimicrobial use (defined daily dose, DDD) and pharmaceutical expenditure was reached in surgical wards during 2017-2018, while, in the same period, an increase of antimicrobial use (DDD) and pharmaceutical expenditure was observed in non-surgical wards.

Conclusions: The "Antimicrobial Stewardship Team" programs are essential to monitor the hospital economic resources and to support the purchase of the innovative antimicrobial therapies to treat multi-drug resistant pathogens.

Keywords: Antimicrobial stewardship, Antimicrobial stewardship programs, Multidisciplinary group, Surgical wards

Introduzione

L'uso eccessivo e spesso inappropriato di antimicrobici, soprattutto ad ampio spettro e di ultima generazione, l'ingiustificato protrarsi della profilassi chirurgica e l'insufficiente

applicazione delle norme igieniche (principalmente il lavaggio delle mani) stanno portando al progressivo incremento delle resistenze microbiche alla terapia antibiotica e antifungina.

L'impiego degli antimicrobici in ambiente ospedaliero richiede un accurato e continuo monitoraggio, poiché l'uso eccessivo e inappropriato degli stessi espone i pazienti all'insorgenza di eventi avversi e allo sviluppo di resistenze, con perdita di efficacia della terapia, incidendo negativamente sulla spesa farmaceutica e, di conseguenza, sul bilancio dell'azienda ospedaliera (1).

Le possibili soluzioni a queste tematiche possono essere riassunte sotto il termine "antimicrobial stewardship", ovvero la realizzazione di programmi, o di una serie di interventi, diretti al monitoraggio e all'orientamento dell'utilizzo degli antibiotici e degli antifungini in ospedale, realizzati attraverso

Received: October 30, 2020

Accepted: January 22, 2021

Published online: February 12, 2021

Corresponding author

Vincenzo Picerno

UOC Farmacia Ospedaliera

Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli"

Acquaviva delle Fonti, Bari - Italy

v.picerno@miulli.it



approcci standardizzati supportati dall'evidenza, al fine di ottenere un uso razionale di tali farmaci (2).

Nel corso degli ultimi anni, presso l'Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli" di Acquaviva delle Fonti – Bari (breviter Ente), è stato avviato un percorso di interazione professionale e di ottimizzazione delle cure da parte del gruppo multidisciplinare "Team dell'antimicrobial stewardship" costituito da un farmacista clinico, un infettivologo, un microbiologo, un rianimatore e un dirigente igienista di direzione sanitaria.

Uno dei principali ambiti di lavoro del gruppo multidisciplinare è stato la profilassi antibiotica in chirurgia. È stata condotta un'accurata attività di revisione degli approcci di antibiotico-profilassi adottati da tutte le chirurgie presenti nell'Ente, mediante eventi programmati con ogni reparto e la successiva stesura di istruzioni operative interne. L'obiettivo finale è stato raggiungere una maggiore appropriatezza prescrittiva e, nel contempo, una minore spesa farmaceutica correlata.

Va ricordato che il controllo delle infezioni in ambiente ospedaliero e, più in generale, di quelle associate alle strutture assistenziali richiede un utilizzo sempre maggiore di risorse a causa del fatto che la maggior parte dei microrganismi responsabili delle infezioni nosocomiali ha profili di antibiotico-resistenza tali da farli denominare multi-resistenti o pan-resistenti (3). Proprio per questo, contemporaneamente al lavoro appena descritto sulla profilassi, è stata posta particolare attenzione anche al monitoraggio dell'appropriatezza d'uso e dei consumi riguardanti la terapia antimicrobica.

In entrambi i casi, l'attività promossa dal "Team dell'antimicrobial stewardship" (breviter Gruppo di Lavoro) ha puntato al miglioramento del percorso assistenziale, focalizzando l'attenzione sul monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva in profilassi e in terapia nei reparti dell'Ente, al fine di ridurre l'utilizzo inappropriato di tali farmaci, di limitare l'insorgenza delle resistenze antimicrobiche e di garantire la migliore scelta terapeutica nel rispetto della sostenibilità economica.

Metodi

L'attività di revisione della profilassi chirurgica è iniziata dalla raccolta nei vari reparti di informazioni sulle procedure interne, sugli approcci e su eventuali protocolli già in essere presso l'Ente. Successivamente, le informazioni raccolte sono state confrontate con quanto previsto dalle indicazioni d'uso dei farmaci (RCP), dagli studi clinici e dalle Linee Guida nazionali e internazionali (*Sistema Nazionale Linee Guida, World Health Organization, Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Società Italiana di Urologia, Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione, Società Italiana di Cardiologia, European Society of Cataract and Refractive Surgeons, Società Italiana di Oculistica e Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica*). Questa attività, prima di raccolta dati e, poi, di confronto con le evidenze cliniche/scientifiche, è stata propedeutica per la Direzione Sanitaria e l'Unità Operativa Complessa (UOC) di Farmacia Ospedaliera dell'Ente, per programmare e avviare una serie di incontri con le diverse specialità chirurgiche tra il 2017 e il 2018.

L'obiettivo di questi incontri è stato valutare la profilassi antibiotica già implementata dai reparti per, se necessario, modificarne l'approccio (molecole, dosaggi, durata dei trattamenti, via di somministrazione, ecc.). Al termine di questo lavoro di revisione, ottenuto grazie a 13 incontri con i clinici delle diverse specialità chirurgiche dell'Ente, sono state redatte 13 specifiche istruzioni operative (IO) circa la profilassi antibiotica chirurgica:

1. chirurgia ortopedica – istruzione operativa interna n°22/DS;
2. chirurgia vascolare – istruzione operativa interna n°23/DS;
3. chirurgia maxillofaciale e odontostomatologia – istruzione operativa interna n°24/DS;
4. chirurgia generale – istruzione operativa interna n°25/DS;
5. chirurgia urologica – istruzione operativa interna n°26/DS;
6. chirurgia ostetrica e ginecologia – istruzione operativa interna n°27/DS;
7. neurochirurgia – istruzione operativa interna n°28/DS;
8. terapia analgica – istruzione operativa interna n°29/DS;
9. cardiologia – istruzione operativa interna n°30/DS;
10. oftalmologia – istruzione operativa interna n°31/DS;
11. chirurgia otorinolaringoiatrica – istruzione operativa interna n°32/DS;
12. chirurgia dermatologica – istruzione operativa interna n°33/DS;
13. radiologia interventistica – istruzione operativa interna n°34/DS.

Ognuno di questi documenti aziendali è stato redatto dalla UOC di Farmacia Ospedaliera, verificato dalla UOC di pertinenza e approvato dalla Direzione Sanitaria, in modo da poter essere successivamente diffuso e implementato nei reparti.

Alla luce della tipologia di interventi erogati dall'Ente, queste istruzioni operative interne (IO) costituiscono un punto di riferimento nelle scelte di politica antibiotica durante tutta l'attività chirurgica, specificando in quali interventi la profilassi non debba essere adottata, in quali interventi sia sempre opportuno somministrarla e in quali interventi tale pratica debba essere riservata solo a pazienti a rischio (p. es., con comorbidità e/o con un punteggio ASA ≥ 3). Inoltre, sono indicate dettagliatamente per ogni tipo o gruppo di interventi la molecola di riferimento, la dose, la modalità di somministrazione e la durata della profilassi. Nel caso in cui le indicazioni non vengano rispettate (per esempio, mancata somministrazione di una profilassi antibiotica suggerita), il prescrittore dovrà necessariamente riportare nella cartella clinica i motivi di tale comportamento. Le istruzioni operative non esulano dai principi generali di prevenzione (misure preoperatorie, misure intraoperatorie, ecc.), ma li completano, come, per esempio, l'importanza di effettuare un'accurata disinfezione della cute, soprattutto negli interventi in cui non è richiesta nessuna profilassi antibiotica. Al termine di tale percorso, le 13 IO sono state raccolte in un manuale operativo tascabile, con lo scopo di renderle più fruibili nella pratica quotidiana. Questo manuale, infatti, deve rappresentare per i medici prescrittori e gli infermieri dell'Ente un punto di riferimento nelle scelte di politica antibiotica e di modalità di somministrazione durante l'attività chirurgica quotidiana.

Al fine, invece, di monitorare l'appropriatezza d'uso e i consumi della terapia antimicrobica, non sono stati organizzati eventi e non sono state implementate specifiche istruzioni operative, ma il Gruppo di Lavoro, sfruttando una continua interazione con i medici (in modo da applicare i principi dell'antimicrobial stewardship durante l'attività clinica), ha effettuato un'attività di sorveglianza e di monitoraggio delle infezioni e di tutte le prescrizioni di antibiotici e antimicotici. Grazie al confronto costante e approfondito con i medici prescrittori, alla valutazione dell'aderenza alle Linee Guida locali, nazionali e internazionali, alla consultazione dei dati di letteratura e all'utilizzo dei classici strumenti di raccolta dati (richiesta nominativa motivata, tabelle e grafici Excel, report consumi, ecc.), è maturata la necessità di identificare una specifica strategia per tipologia di infezione e di intervento medico, finalizzata a controllare l'uso indiscriminato degli antibiotici/antimicotici e, quindi, lo spreco di risorse economiche correlato. Si è, così, puntato: i) alla riduzione degli errori che causano l'inappropriatezza dei trattamenti, quali le terapie sottodosate, le terapie con eccessiva durata e la mancanza della dose di carico quando prevista e ii) a una maggiore attenzione verso le allergie crociate, le reazioni avverse e l'accurata correzione del dosaggio in caso di alterata funzionalità epatica e/o renale. Inoltre, per tutta la durata del progetto, è stata data particolare attenzione all'incoraggiamento di un maggiore utilizzo di terapie orali versus endovenose e di terapie mirate versus empiriche. È stata aumentata la sorveglianza verso i cosiddetti patogeni Multi-Drug Resistant (MDR), con lo scopo di ridurre il rischio di diffusione dei germi alert in ambiente ospedaliero, applicando tutte le precauzioni utili a interrompere la catena di trasmissione, responsabile della colonizzazione/infezione di soggetti successivamente al primo. Sono stati approfonditi aspetti circa la galenica, per esempio l'utilizzo appropriato dei solventi per la somministrazione endovenosa e il rispetto dei tempi di somministrazione previsti dalle schede tecniche. Nel contempo, è stato fondamentale sviluppare e diffondere le conoscenze basate su evidenze documentate e ottenere una riduzione della variabilità dei comportamenti nella pratica clinica, in modo da puntare all'antimicrobial stewardship e da ottenere un risparmio economico.

Il lavoro condotto è stato, quindi, finalizzato al miglioramento del percorso assistenziale e all'esito del trattamento, alla riduzione gli effetti avversi e alla riduzione dell'insorgenza delle resistenze antimicrobiche, con l'obiettivo primario di ottenere terapie che rispondano ai criteri di costo-efficacia.

Nella sezione risultati, vengono proposte le analisi riguardanti l'impatto che le attività di antimicrobial stewardship hanno avuto sia sul percorso dedicato alla profilassi che su quello dedicato alla terapia. Sono stati presi in considerazione due specifici indicatori di consumo utilizzati come proxy per valutare l'andamento dell'appropriatezza prescrittiva della profilassi e della terapia antimicrobica:

- il numero di DDD (Defined Daily Dose) per ricovero;
- la correlata spesa antimicrobica (AM) per ricovero.

Tali indicatori sono stati calcolati in riferimento al quinquennio 2014-2018, periodo che tiene conto di uno scenario

sia pre- che post-implementazione delle politiche di antimicrobial stewardship all'interno dell'Ente. Sulla base dei dati raccolti dall'UOC di Farmacia Ospedaliera è stato possibile ricostruire il consumo annuo dei farmaci antimicrobici erogati per singolo reparto e il relativo costo associato. Quest'ultimo riflette l'effettivo prezzo degli antimicrobici a carico dell'Ente. Il consumo annuo di ogni farmaco antimicrobico è stato successivamente convertito nelle rispettive DDD, la cui somma ha determinato il numero di DDD annue per reparto. Accedendo, invece, ai dati amministrativi di ogni singolo reparto, è stato possibile determinare il numero di ricoveri effettuati per ciascuno dei 5 anni di osservazione. Dal momento che l'obiettivo di questa analisi è stato puramente descrittivo, ovvero quello di evidenziare la presenza di trend (nel tempo) di aumento o di decrescita degli indicatori esaminati, non è stata condotta alcuna analisi statistica.

Risultati

Sono stati presi in considerazione 12 reparti dell'Ente, ovvero i reparti per i quali è stato possibile avere a disposizione un certo numero di dati, utili per effettuare un'analisi. Sono stati suddivisi in due gruppi, il primo composto da 7 reparti (ortopedia, chirurgia vascolare, cardiologia, chirurgia generale, urologia, otorinolaringoiatria e oftalmologia), sui quali è stata condotta un'attività di antimicrobial stewardship orientata alla profilassi, mediante eventi organizzati e successiva stesura dal 2017 al 2018 di specifiche IO, e il secondo da 5 reparti (anestesia e rianimazione, pneumologia, endocrinologia, geriatria e medicina interna), sui quali è stata condotta un'attività di antimicrobial stewardship orientata alla terapia antibiotica e antifungina, mediante dei confronti tra il Gruppo di Lavoro e i medici prescrittori, senza alcun evento organizzato o stesura di specifiche IO (Tab. I).

La Figura 1, in seguito, descrive, per i due gruppi, l'andamento del numero di DDD per ricovero e della spesa AM per ricovero. Complessivamente, nei reparti chirurgici con specifiche istruzioni operative, si osserva come il numero delle

TABELLA I - Suddivisione dei reparti in funzione di tipologia di AMS e presenza/assenza di specifiche istruzioni operative

	GRUPPO 1	GRUPPO 2
	Attività di AMS condotta mediante incontri programmati con i reparti, sul tema ANTIBIOTICOPROFILASSI IN CHIRURGIA e stesura di specifiche IO	Attività di AMS condotta mediante confronto quotidiano con i Medici, sul tema della TERAPIA ANTIBIOTICA E ANTIFUNGINA. Assenza di specifiche IO
Reparti	Ortopedia	Anestesia e rianimazione
	Chirurgia vascolare	Pneumologia
	Cardiologia	Endocrinologia
	Chirurgia generale	Geriatria
	Urologia	Medicina interna
	Otorinolaringoiatria	
	Oftalmologia	

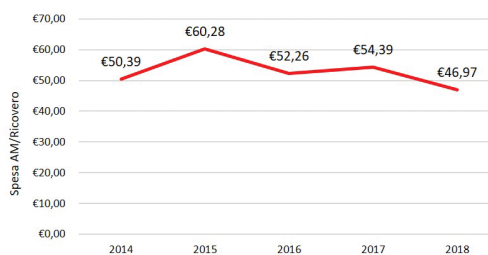
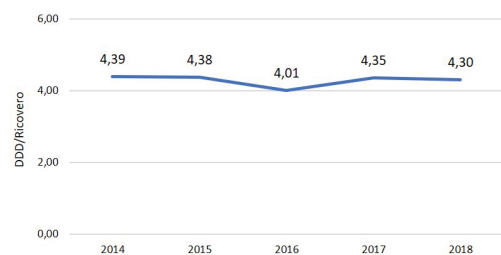
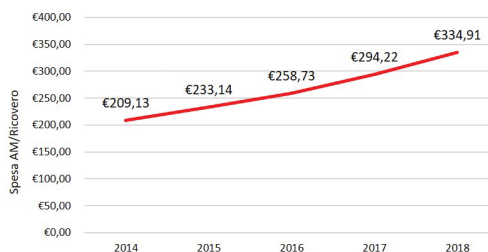
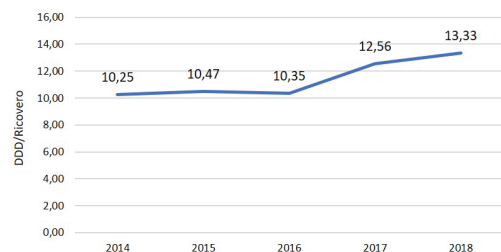
Gruppo 1 – Antibiotico profilassi**Gruppo 2 – Terapia antibiotica/antifungina**

Fig. 1 - Confronto degli indicatori di consumo tra i due gruppi di reparti.

DDD per ricovero e la relativa spesa AM per ricovero siano costantemente sotto controllo. Se si focalizza l'attenzione sul biennio 2017-2018, ovvero sugli anni in cui è stata espletata l'attività di antimicrobial stewardship descritta sopra, si nota come ci sia un trend di riduzione sia del numero delle DDD per ricovero (da 4,35 a 4,30) sia della spesa AM per ricovero (da € 54,39 a € 46,97). Non sono, invece, sotto controllo i consumi in DDD e la spesa nei 5 reparti non chirurgici dove non sono stati organizzati eventi e non sono state stilate istruzioni operative. In questo caso, infatti, entrambi gli indicatori di consumo mostrano un trend di crescita costante durante tutto il quinquennio di osservazione, con un tasso medio annuo del 6,8% per il numero di DDD per ricovero (da 10,25 del 2014 a 13,33 del 2018) e del 12,5% per la spesa AM per ricovero (da € 209,13 del 2014 a € 334,91 del 2018) (Fig. 1).

Focalizzando l'attenzione sull'andamento degli indicatori di consumo per i singoli reparti chirurgici, si può notare dal dettaglio dei dati un trend di miglioramento del tasso medio annuo, ma non per tutti i reparti. Se, nei reparti di ortopedia, chirurgia vascolare, cardiologia e chirurgia generale, si riscontra un trend di riduzione del tasso medio annuo del numero di DDD per ricovero e della spesa AM per ricovero, ciò non avviene nei reparti di urologia e di otorinolaringoiatria. Questi reparti mostrano, infatti, una performance negativa; in entrambi i casi si osserva un trend di aumento del tasso medio annuo del numero di DDD per ricovero e della spesa AM per ricovero; tali indicatori aumentano anche se considerati rispetto al solo biennio 2017-2018 (Tab. II). Il reparto di chirurgia vascolare mostra la migliore performance nel quinquennio, anche se, nel biennio 2017-2018, fa registrare un lieve aumento del numero di DDD per ricovero (da 4,99 a 5,13). Il reparto di oftalmologia mostra un trend di riduzione del tasso annuo di variazione per la spesa AM per ricovero, mentre non presenta alcuna variazione rispetto al numero di DDD per ricovero. Se, invece, per lo stesso reparto, si focalizza l'attenzione sul biennio 2017-2018, si nota un piccolo aumento sia del numero di DDD per

ricovero (da 1,44 a 1,90), sia della spesa AM per ricovero (da € 15,09 a € 15,56).

La Tabella III, a seguire, riporta, invece, nel dettaglio l'andamento degli indicatori per i singoli reparti non chirurgici. Fatta eccezione per il reparto di pneumologia, che evidenzia un trend migliorativo, i reparti di anestesia e rianimazione, endocrinologia, geriatria e medicina interna mostrano un trend di aumento del tasso medio annuo sia per il numero di DDD per ricovero sia per la spesa AM per ricovero. In riferimento al biennio 2017-2018, il reparto di anestesia e rianimazione evidenzia un trend di riduzione del numero di DDD per ricovero (da 14,93 a 13,73).

Discussione

Il controllo delle infezioni nosocomiali e, più in generale, delle infezioni associate alle strutture assistenziali merita particolare attenzione, in quanto richiede un utilizzo sempre maggiore di risorse.

In tale scenario, l'implementazione di un percorso di antimicrobial stewardship, all'interno del quale rientrano eventi organizzati con i clinici prescrittori e la stesura di procedure aziendali condivise, che possono essere le istruzioni operative fondate su evidenze scientifiche e parere esperto, ha, come principale obiettivo, il raggiungimento di comportamenti prescrittivi omogenei e di appropriatezza prescrittiva. L'adesione a tale percorso di interazione professionale dovrebbe permettere di ridurre l'inappropriatezza degli antimicrobici in ambito ospedaliero e di limitare l'insorgenza delle resistenze antimicrobiche, garantendo la migliore scelta terapeutica possibile, con una particolare attenzione rivolta al contenimento dei costi (4).

Non sempre, però, l'applicazione di specifici programmi permette di raggiungere tali obiettivi. Si è visto, infatti, come l'implementazione di istruzioni operative nei reparti dell'Ente non abbia sempre determinato la riduzione degli indicatori di consumo utilizzati come proxy per stimare l'appropriatezza

TABELLA II - Analisi dei reparti chirurgici

	2014	2015	2016	2017	2018	Δ tasso annuo
Ortopedia						
– DDD	10.961	9.481	9.057	8.312	8.133	
– Spesa	€ 142.897	€ 174.066	€ 155.021	€ 117.794	€ 108.926	
– Totale Ricoveri	2.604	2.260	2.155	1.983	2.145	
– DDD/Ricovero	4,21	4,20	4,20	4,19	3,79	–2,6%
– Spesa/Ricovero	€ 54,88	€ 77,02	€ 71,94	€ 59,40	€ 50,78	–1,9%
Chirurgia vascolare						
– DDD	5.908	5.126	4.531	3.258	3.297	
– Spesa	€ 89.745	€ 75.927	€ 84.626	€ 56.869	€ 54.759	
– Totale Ricoveri	584	608	668	653	643	
– DDD/Ricovero	10,12	8,43	6,78	4,99	5,13	–15,6%
– Spesa/Ricovero	€ 153,67	€ 124,88	€ 126,69	€ 87,09	€ 85,16	–13,7%
Cardiologia						
– DDD	4.610	4.260	4.607	4.847	4.120	
– Spesa	€ 60.826	€ 63.378	€ 65.962	€ 64.524	€ 50.866	
– Totale Ricoveri	2.400	2.270	2.325	2.223	2.181	
– DDD/Ricovero	1,92	1,88	1,98	2,18	1,89	–0,4%
– Spesa/Ricovero	€ 25,34	€ 27,92	€ 28,37	€ 29,03	€ 23,32	–2,1%
Chirurgia generale						
– DDD	14.783	14.380	12.817	11.346	11.233	
– Spesa	€ 184.307	€ 229.603	€ 174.242	€ 188.392	€ 136.259	
– Totale Ricoveri	2.641	2.812	2.917	2.019	2.246	
– DDD/Ricovero	5,60	5,11	4,39	5,62	5,00	–2,8%
– Spesa/Ricovero	€ 69,79	€ 81,65	€ 59,73	€ 93,31	€ 60,67	–3,4%
Urologia						
– DDD	11.351	11.925	12.123	13.212	14.428	
– Spesa	€ 91.451	€ 107.690	€ 105.113	€ 102.722	€ 118.353	
– Totale Ricoveri	2.395	2.223	2.250	2.209	2.353	
– DDD/Ricovero	4,74	5,36	5,39	5,98	6,13	6,7%
– Spesa/Ricovero	€ 38,18	€ 48,44	€ 46,72	€ 46,50	€ 50,30	7,1%
Otorinolaringoiatria						
– DDD	3.128	2.738	2.340	2.587	2.789	
– Spesa	€ 13.811	€ 12.931	€ 12.680	€ 16.138	€ 14.522	
– Totale Ricoveri	560	466	483	437	365	
– DDD/Ricovero	5,59	5,88	4,84	5,92	7,64	8,1%
– Spesa/Ricovero	€ 24,66	€ 27,75	€ 26,25	€ 36,93	€ 39,79	12,7%
Oftalmologia						
– DDD	1.250	1.116	1.161	1.040	1.037	
– Spesa	€ 13.711	€ 11.653	€ 10.651	€ 10.923	€ 8.496	
– Totale Ricoveri	659	562	842	724	546	
– DDD/Ricovero	1,90	1,99	1,38	1,44	1,90	0,0%
– Spesa/Ricovero	€ 20,81	€ 20,73	€ 12,65	€ 15,09	€ 15,56	–7,0%

TABELLA III - Analisi dei reparti non chirurgici

	2014	2015	2016	2017	2018	Δ tasso annuo
Anestesia e rianimazione						
– DDD	10.949	12.041	10.090	10.824	8.732	
– Spesa	€ 338.295	€ 398.210	€ 441.454	€ 427.366	€ 405.891	
– Totale Ricoveri	1.014	1.016	710	725	636	
– DDD/Ricovero	10,80	11,85	14,21	14,93	13,73	6,2%
– Spesa/Ricovero	€ 333,62	€ 391,94	€ 621,77	€ 589,47	€ 638,19	17,6%
Pneumologia						
– DDD	5.288	4.897	4.594	5.253	4.544	
– Spesa	€ 114.237	€ 93.235	€ 100.549	€ 84.501	€ 63.743	
– Totale Ricoveri	368	357	336	388	433	
– DDD/Ricovero	14,37	13,72	13,67	13,54	10,49	–7,6%
– Spesa/Ricovero	€ 310,43	€ 261,16	€ 299,25	€ 217,79	€ 147,21	–17,0%
Endocrinologia						
– DDD	3.379	3.200	3.777	4.605	4.738	
– Spesa	€ 77.975	€ 79.050	€ 99.068	€ 123.346	€ 138.632	
– Totale Ricoveri	743	690	680	656	659	
– DDD/Ricovero	4,55	4,64	5,55	7,02	7,19	12,1%
– Spesa/Ricovero	€ 104,95	€ 114,57	€ 145,69	€ 188,03	€ 210,37	19,0%
Geriatrica						
– DDD	11.345	11.327	11.436	12.718	14.247	
– Spesa	€ 157.635	€ 179.313	€ 181.688	€ 202.922	€ 308.022	
– Totale Ricoveri	854	877	1.041	1.030	940	
– DDD/Ricovero	13,28	12,92	10,99	12,35	15,16	3,4%
– Spesa/Ricovero	€ 184,58	€ 204,46	€ 174,53	€ 197,01	€ 327,68	15,4%
Medicina interna						
– DDD	11.027	10.767	10.150	10.768	13.154	
– Spesa	€ 168.442	€ 190.687	€ 178.801	€ 196.355	€ 224.413	
– Totale Ricoveri	1.117	1.094	1.104	717	738	
– DDD/Ricovero	9,87	9,84	9,19	15,02	17,82	15,9%
– Spesa/Ricovero	€ 150,80	€ 174,30	€ 161,96	€ 273,86	€ 304,08	19,2%

della profilassi antimicrobica somministrata. Benché, se confrontati a livello d'insieme, i risultati conseguenti alla programmazione di eventi/meeting e l'applicazione di specifiche istruzioni operative debbano considerarsi migliori, si sottolinea che due dei sette reparti con IO non hanno ottenuto un contenimento del numero di DDD per ricovero e della spesa AM per ricovero. Ciò è, invece, avvenuto negli altri reparti di ortopedia, chirurgia vascolare, cardiologia, chirurgia generale e oftalmologia (in quest'ultimo in parte).

Nel contempo, per un reparto del gruppo 2, anestesia e rianimazione, è stato ottenuto un importante risultato, già descritto in precedenza, ovvero la riduzione del numero di DDD per ricovero (da 14,93 a 13,73) nel biennio 2017-2018. Tutto ciò è dovuto a un aspetto ampiamente trattato negli

incontri di antibiotico profilassi, ufficializzato nelle IO e applicato nell'attività clinica dell'UOC: la riduzione dei giorni di profilassi post-chirurgica per i pazienti sottoposti a intervento chirurgico nel quartiere operatorio e, successivamente, in transito dalla terapia intensiva.

Le istruzioni operative sono fondamentalmente delle raccomandazioni di comportamento, messe a punto mediante un processo di revisione della letteratura, integrato dalle opinioni di esperti, e utilizzate come strumento per migliorare la qualità assistenziale e razionalizzare l'utilizzo delle risorse. Esse rappresentano indicazioni generali riferibili a casi paradigmatici. Permane, comunque, per il medico la possibilità di valutare in autonomia il caso affidato al proprio giudizio, di rilevarne ogni particolarità e di adottare le decisioni più

opportune, anche discostandosi dalle raccomandazioni, motivando, ovviamente, tale scelta in cartella clinica. L'autonomia nelle scelte dei più opportuni presidi diagnostici e terapeutici è, peraltro, prevista nello stesso codice deontologico. Le istruzioni operative, come, più in genere, i sistemi di qualità, costituiscono uno strumento di tutela, anche legale, in quanto fondate su documentate e solide evidenze scientifiche.

Quanto descritto nel presente lavoro e gli ottimi risultati ottenuti per i reparti sui quali è stato condotto un percorso dedicato alla profilassi mettono in evidenza un altro aspetto di primaria importanza, ovvero la necessità della presenza permanente di un Gruppo di Lavoro ospedaliero dedicato all'antimicrobial stewardship che metta in campo delle attività concrete.

Infatti, per i reparti chirurgici, oltre al meeting organizzato e all'implementazione di istruzioni operative, il programma ha previsto un'attenzione particolare da parte del Gruppo di Lavoro alle varie UOC, ovvero l'aumento del tempo dedicato (in ore settimanali) al singolo reparto da parte dei vari componenti del team. Il tutto, mediante un lavoro multidisciplinare, ha permesso di incentivare l'attività di monitoraggio e di promozione di strumenti di controllo per l'appropriatezza terapeutica.

Puntare, quindi, a un aumento della sinergia d'azione tra le diverse figure professionali ha permesso di intraprendere un percorso di qualità clinico-farmaceutico.

La maggiore attenzione dedicata dal Gruppo di Lavoro al tema dell'antibiotico-profilassi è funzionale al raggiungimento di specifici obiettivi, quali la riduzione della variabilità dei comportamenti nella pratica clinica, il conseguente aumento dell'appropriatezza, la riduzione delle infezioni del sito chirurgico, la riduzione dello sviluppo dei microrganismi multi-resistenti e la riduzione della spesa farmaceutica (5).

Il progetto ha permesso di raggiungere, anche se non in tutti i reparti, un contenimento della spesa farmaceutica per la classe ATC J01 e J02. Ciò ha consentito all'Ente di effettuare una redistribuzione delle risorse economiche, finalizzata a finanziare l'utilizzo di antibiotici innovativi a maggior costo per il trattamento delle infezioni causate da patogeni multi-resistenti in anestesia e rianimazione, ottenendo ottimi risultati clinici. Risulta, però, fondamentale, all'interno di un percorso di antimicrobial stewardship, dedicare particolare attenzione al corretto utilizzo degli antibiotici innovativi. Monitorarne strettamente l'appropriatezza permetterebbe, infatti, di razionalizzare il loro utilizzo e di prevenire quanto avvenuto in passato con gli altri antimicrobici, ovvero lo sviluppo di meccanismi di resistenza da parte dei batteri e la conseguente inefficacia farmacologica. Quindi, mettendo in pratica tutti i principi di antimicrobial stewardship descritti sopra, si contribuirebbe a ridurre il fenomeno dell'antimicrobial resistance anche per queste nuove molecole, permettendoci di utilizzarle per diversi anni, soprattutto se consideriamo che, attualmente, in determinati contesti con tassi di resistenza elevatissimi ai comuni antimicrobici, rappresentano la terapia di ultima chance.

Il riscontro ottenuto dal presente lavoro è in linea con quanto realizzato in altre realtà ospedaliere che hanno fatto ricorso alla stesura di Linee Guida e/o istruzioni operative aziendali. L'Ospedale Universitario di Ferrara ha implementato

un intervento di stewardship antimicrobico multidisciplinare comprendente cinque fasi principali: incontri di aggiornamento per gli operatori sanitari, incontri mirati per i reparti critici, revisione di alcuni protocolli di profilassi chirurgica, raccomandazioni per ridurre l'uso di antimicrobici ad ampio spettro e pianificazione di un audit (6). Confrontando l'ultimo trimestre del 2014 (periodo antecedente all'intervento di stewardship) con l'ultimo trimestre del 2015 (periodo successivo all'intervento di stewardship), la percentuale di pazienti chirurgici con prescrizione di antimicrobici alla dimissione è diminuita significativamente, dal 33% al 24,4% ($p = 0,002$) (6). Nel contempo, la percentuale di pazienti che hanno sviluppato una SSI durante il periodo di sorveglianza non è cambiata in modo significativo (6). L'Ospedale Policlinico San Martino, tra maggio 2014 e aprile 2016, ha condotto un progetto di antimicrobial stewardship caratterizzato da due specifiche iniziative succedutesi nel tempo: nei primi 12 mesi sono state svolte attività educative mirate (incontri separati dedicati e successive discussioni interattive), mentre, nei successivi 12 mesi, è stato implementato un controllo sulle prescrizioni antimicrobiche semi-restrittivo (prescrizione personalizzata e informatizzata) (7). Il progetto ha determinato un'importante riduzione del consumo (DDD) di antibatterici, in particolare di fluorochinoloni, cefalosporine di terza generazione e carbapenemi (7). Infine, in un ospedale del Nord Italia, è stato redatto un protocollo di AMS da parte del comitato locale per il controllo delle infezioni, che comprendeva, tra le varie attività, anche la redazione di Linee Guida locali per la terapia antibiotica empirica e il monitoraggio della prescrizione di antibiotici (8). Come risultato è stato riscontrato l'aumento del tasso di appropriatezza delle prescrizioni antibiotiche del 6,4%, passando dal 68,7% per il periodo giugno 2013-giugno 2014 al 75,1% del periodo giugno 2014-giugno 2015 (8). Inoltre, è stata osservata la riduzione del numero totale di prescrizioni e della prevalenza di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) (8).

Conclusioni

Appare evidente come programmi di antimicrobial stewardship debbano essere sempre più implementati al fine di gestire al meglio il problema dell'antibiotico-resistenza nosocomiale. In tale contesto, sicuramente una valida strategia è rappresentata dall'implementazione di specifiche linee di prescrizione, incontri dedicati e istruzioni operative e, soprattutto, dal loro successivo monitoraggio.

Oltre alla messa in opera di specifici programmi, risulta altresì importante la presenza, all'interno dell'ospedale, di un team multidisciplinare costituito, come nel nostro caso, da un farmacista clinico, un infettivologo, un microbiologo, un rianimatore e un dirigente igienista di direzione sanitaria. Queste figure professionali dovranno essere dedicate all'implementazione e al monitoraggio di percorsi come quello appena descritto, al fine di ottimizzare l'assistenza ai pazienti e di incoraggiare l'uso appropriato delle risorse.

Va ricordato, inoltre, che la pandemia Covid-19 si è sviluppata in un momento in cui già era presente questa grande minaccia per la salute pubblica: l'antibiotico-resistenza. Il virus potrebbe aver ulteriormente favorito l'ascesa di questo



problema, dando un ulteriore impulso a quello che ormai viene considerato un vero e proprio circolo vizioso. Molti pazienti ricoverati per Covid-19, in quanto anziani, sottoposti a ventilazione meccanica e in trattamento con corticosteroidi o per il fatto che hanno subito una disregolazione immunitaria che può creare un ambiente favorevole alla proliferazione batterica o fungina, hanno ricevuto anche una diagnosi di infezione secondaria e sono stati sottoposti a trattamenti antimicrobici. Le superinfezioni (polmonite dovuta a batteri nosocomiali, polmonite fungina da *Aspergillus*, sepsi e infezioni del tratto urinario), che sono risultate spesso l'evento terminale in un paziente SARS-CoV-2 positivo, hanno contribuito ad aumentare la pressione antimicrobica selettiva, portando a favorire ulteriormente l'emergere di ceppi resistenti a molte molecole. Nel nostro Paese, tra le complicanze del Covid-19, secondo l'Istituto Superiore di Sanità, la sovrainfezione è presente nel 12,4% dei pazienti deceduti e la terapia con antibiotici è stata usata nel corso del ricovero nell'84% dei casi. Tutto questo va inserito in uno scenario italiano pregresso già abbastanza negativo, in cui, secondo l'ISTAT, siamo al primo posto tra i Paesi OCSE per mortalità a causa di infezioni da batteri resistenti, con un numero di vittime superiore addirittura a quello determinato dagli incidenti stradali.

Bisognerà, dunque, correre velocemente ai ripari, promuovendo quanto descritto, ovvero un utilizzo virtuoso degli antibiotici dentro gli ospedali e fuori, e sostenere la ricerca affinché si trovino tempestivamente delle alternative terapeutiche in grado di rallentare lo sviluppo di tali resistenze.

Disclosures

Conflict of interest: None of the authors has financial interests related to this study to disclose.

Financial support: This research was made possible by an educational grant from MSD.

Bibliografia

1. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am*. 2011;25(1):245-260. [CrossRef PubMed](#)
2. Gattuso G, Tomasoni D, Costa P, et al. Un progetto aziendale di "antimicrobial stewardship" per la gestione della terapia antibiotica in ospedale. Le infezioni in medicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive. *Genn*. 2013;21(s1):38.
3. Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of Clostridium difficile infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(9):2168-2174. [CrossRef PubMed](#)
4. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(9): 1247-1254. [CrossRef PubMed](#)
5. Cusini A, Rampini SK, Bansal V, et al. Different patterns of inappropriate antimicrobial use in surgical and medical units at a tertiary care hospital in Switzerland: a prevalence survey. *PLoS One*. 2010;5(11):e14011. [CrossRef PubMed](#)
6. Antonioli P, Formaglio A, Gamberoni D, Bertoni L, Perrone P, Stefanati A, Libanore M, Cultrera R, Gabutti G. Hospital discharge in patients at risk of surgical site infection: antimicrobial stewardship at Ferrara University Hospital, Italy. *J Prev Med Hyg*. 2018;59(2):E139-E144. eCollection 2018 Jun. [CrossRef PubMed](#)
7. Giacobbe DR, Del Bono V, Mikulska M, Gustinetti G, Marchese A, Mina F, Signori A, Orsi A, Rudello F, Alicino C, Bonalumi B, Morando A, Icardi G, Beltramini S, Viscoli C; San Martino Antimicrobial Stewardship Group. Correction to: Impact of a mixed educational and semi-restrictive antimicrobial stewardship project in a large teaching hospital in Northern Italy. *Infection*. 2017 Dec;45(6):929. [CrossRef PubMed](#)
8. Bolla C, Di Pietrantonj C, Ferrando E, et al. Example of antimicrobial stewardship program in a community hospital in Italy. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):342-345. [CrossRef PubMed](#)

La nuova formulazione di soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% soluzione cutanea: razionale e vantaggi nel trattamento delle lesioni infette

Alessandro Scalise

Clinica di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Università Politecnica delle Marche, Ancona - Italy

The new formulation of the 0,05% sodium hypochlorite electrolytic solution for cutaneous use: reasons and advantages

Superinfection of skin lesions is quite common, and often delays wound recovery. Infection control plays therefore a key role in the management of skin lesions, requiring the use of specific antimicrobials. Among available agents, topic antiseptic drugs are currently recommended as a first-choice option, to be preferred to antibiotics, given the growing resistance to these drugs. Compared to antibiotics, antiseptic drugs have a wider spectrum of action, including bacteria, fungi, virus, protozoa, and prions. The ideal antiseptic for the management of an infected skin lesion is expected to be both highly effective and well tolerated, in order to promote the physiologic process of tissue restoration. Among available antiseptics, the 0,05% sodium hypochlorite electrolytic solution meets these criteria: the product proved to be effective *in vitro* and in animal experimental models against a wide range of microorganisms, besides exerting an anti-inflammatory action in the absence of any irritating, cytotoxic or carcinogenic adverse effect, and being useful in biofilm removal. Similarly, in several clinical trials, the 0,05% sodium hypochlorite electrolytic solution was demonstrated to be very effective and safe in the management of infected skin wounds: based on these results, this product should be strongly considered among the first-choice options for the disinfection of skin wounds. The new formulation, developed according to the latest reference standards for wound healing and in agreement with current guidelines, is qualitatively improved, with an expected positive impact in every field of clinical application and a subsequent benefit for treated patients.

Keywords: Antiseptics, Efficacy, Skin lesions, Sodium hypochlorite, Tolerability

Introduzione

La cute rappresenta la prima linea di difesa contro un ampio spettro di agenti microbici potenzialmente patogeni. Quando l'integrità della cute viene meno a causa di una ferita, il rischio di infezione aumenta (1). I patogeni maggiormente implicati nelle infezioni cutanee sono lo *Staphylococcus aureus* e gli streptococchi di gruppo A in ambito extra-ospedaliero, mentre *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, stafilococchi coagulasi negativi, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* sono i patogeni più comunemente responsabili delle infezioni nosocomiali a carico della cute e dei tessuti molli (1). Le infezioni sono una delle cause principali di rallentata guarigione delle ferite: il loro controllo riveste quindi un ruolo chiave nella

gestione clinica dei pazienti, soprattutto nel caso di presenza concomitante di diabete, condizione associata a un'aumentata suscettibilità alle infezioni a causa dell'alterata risposta immunitaria (2). A tale scopo è essenziale l'adozione di procedure asettiche, così come l'impiego di prodotti antimicrobici specifici, che si dividono in due grandi gruppi: gli antisettici e gli antibiotici (3). A causa del progressivo aumento dell'antibiotico-resistenza, associata all'utilizzo spesso indiscriminato della terapia sistemica, la *British Society for Antimicrobial Chemotherapy* (BSAC) e la *European Wound Management Association* (EWMA) raccomandano per il trattamento delle ferite infette l'impiego preferenziale di antimicrobici non contenenti antibiotici. Queste raccomandazioni risultano valide soprattutto nella realtà italiana, dove nonostante il consumo sia in leggera diminuzione rispetto agli anni passati, il ricorso agli antibiotici risulta ancora superiore alla media europea. L'esistenza di una grande variabilità di utilizzo degli antibiotici a livello regionale suggerisce l'esistenza di un possibile margine di miglioramento nella gestione delle prescrizioni (4).

Gli antimicrobici non contenenti antibiotici sono somministrati esclusivamente per via topica (3,5). La via di applicazione topica presenta numerosi vantaggi rispetto alla somministrazione sistemica, tra cui il più basso rischio di sviluppo di resistenza e la più elevata concentrazione a livello locale (1,6,7). Nonostante questi vantaggi, l'impiego topico

Received: December 10, 2020
Accepted: February 9, 2021
Published online: March 22, 2021

Corresponding author

Alessandro Scalise
Clinica di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva
Università Politecnica delle Marche
Via Tronto 10/A
60121 Ancona - Italy
alessandro.scalise@ospedaliriuniti.marche.it



degli antisettici è limitato dalla profondità di penetrazione dell'agente, dai possibili effetti collaterali, dal danno cellulare indotto e dalla *compliance* del paziente (1). La scelta dell'antisettico deve quindi basarsi sul profilo di efficacia, tollerabilità e sicurezza del prodotto (8).

Le lesioni cutanee infette: cenni di epidemiologia e farmacoconomia

Le lesioni cutanee interessano circa il 4,5% dei soggetti adulti (9). Le lesioni croniche, in particolare, interessano circa il 3% della popolazione di età >60 anni (10). L'incidenza delle lesioni croniche è in costante aumento nei Paesi occidentali, a causa dell'invecchiamento della popolazione e dell'aumento di varie comorbidità, quali diabete e obesità (11). Le lesioni croniche differiscono tra loro sulla base dell'eziologia e della frequenza: le ulcere da pressione rappresentano la tipologia più frequente (28,1%), seguite dalle ulcere venose (21,0%), ulcere post-traumatiche (12,0%), ulcere ad eziologia mista (9,2%), ulcere associate al piede diabetico (8,3%), ulcere arteriose (7,1%), ulcere atipiche (4,3%), ulcere associate a vasculite (4,1%), ulcere linfatiche (3,3%), mentre le forme meno frequenti sono rappresentate dalle ulcere neoplastiche (1,7%) (12). Altrettanto frequenti sono le ferite acute, conseguenti a traumi, interventi chirurgici, abrasioni o ustioni superficiali. Le infezioni della ferita rappresentano la principale complicanza post-chirurgica: in Europa, la frequenza di infezioni post-chirurgiche (*surgical site infection*, SSI) varia tra il 3% e il 4% dei pazienti sottoposti a interventi chirurgici ed è destinata a crescere nel prossimo futuro essendo legata all'età (la frequenza raddoppia nei pazienti di età >64 anni) (11). Questa complicanza fa spesso evolvere la lesione da acuta o sub-acuta a cronica. Lo sviluppo di ferite è spesso associato alla presenza di comorbidità, anche multiple: uno studio retrospettivo inglese ha riscontrato la presenza di comorbidità nel 94% dei pazienti con ferite, con un numero medio di 3,9 comorbidità per paziente (Tab. I) (9).

TABELLA I - Percentuale di pazienti con una comorbidità nell'anno precedente lo sviluppo di una ferita [modificata da (9)]

Comorbidità	Percentuale di pazienti		Valore di p
	Casi (%)	Controlli (%)	
Cardiovascolare	73	53	<0,005
Dermatologica	59	25	<0,001
Endocrinologica	45	27	<0,01
Gastroenterologica	43	25	<0,01
Immunologica	3	0	ns
Muscoloscheletrica	37	19	<0,005
Neurologica	23	13	ns
Deficit nutrizionale	34	13	<0,001
Altra	14	7	ns
Psichiatrica	31	18	<0,05
Respiratoria	28	15	ns
Nessuna	6	23	<0,001

Un valore di p $\geq 0,05$ è considerato non significativo (ns).

La gestione delle ferite ha un sostanziale impatto sul Sistema sanitario a livello globale, imponendo costi notevoli alla società: si stima che negli USA si spendano annualmente 25 miliardi di dollari per la gestione delle ferite croniche (11,13). Analogamente, la gestione delle lesioni acute, soprattutto post-chirurgiche, impegna sempre maggiori risorse: nel Regno Unito (UK) è stato stimato che la spesa annuale totale, necessaria per la gestione delle ferite e delle comorbidità associate, sia pari a 5,3 miliardi di sterline, di cui 2,1 destinati alle ferite che vanno incontro a risoluzione e 3,2 miliardi alle ferite che cronicizzano (9), con il 25-50% dei posti-letto occupati da pazienti con lesioni cutanee in UK e fino al 66% delle infermiere dedicate al *wound care* nella Repubblica d'Irlanda (13). In Europa è stato stimato che il costo medio per episodio sia di 6650 euro per le ulcere alle gambe e 10.000 euro per le ulcere ai piedi, con un costo complessivo che corrisponde al 2-4% della spesa sanitaria complessiva. Gran parte dei costi associati alla gestione delle lesioni, acute o croniche, in termini di utilizzo di risorse e trattamenti, è dovuta alle complicanze soprattutto di tipo infettivo (14).

Criteri per l'identificazione delle ferite infette

Il problema della presenza e dello sviluppo dei microbi nelle ferite acute e croniche resta ancora un argomento dibattuto, soprattutto per quanto riguarda i parametri diagnostici (3). Ai criteri tradizionali di identificazione delle ferite infette (presenza di secrezioni purulente in aggiunta alle classiche manifestazioni cliniche dell'infiammazione: eritema, calore, dolorabilità, indurimento), sono stati affiancati altri criteri, detti "secondari", che ne facilitano il riconoscimento in presenza di condizioni concomitanti che possono mascherare del tutto o in parte i criteri primari, quali neuropatia (che può nascondere o essere essa stessa causa del dolore), ischemia (che può ridurre l'eritema, la vascolarizzazione e l'edema organizzato) o insufficienza venosa (che può mascherare l'ipervascolarizzazione o il flebolinfedema) (3). Tali criteri comprendono la presenza di essudato non purulento, tessuto di granulazione friabile, presenza di sottominature della ferita, odore anomalo (15,16).

D'altra parte, l'identificazione dell'infezione tramite un approccio "microbiologico" (in base cioè alla presenza di specie particolarmente virulente o all'entità della carica batterica locale) è un argomento in discussione: secondo alcuni infatti, esisterebbe uno stadio iniziale in cui la ferita è colonizzata (ma non infettata) da una o più specie batteriche (tra cui *Morganella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Peptostreptococcus spp.*), che provocano eritema e ritardano il processo di guarigione senza innescare la risposta immune dell'ospite. Il riconoscimento di questo stato di "colonizzazione critica" (definita come moltiplicazione di organismi senza invasione ma interferenti con il processo di guarigione della ferita) come uno stadio distinto e clinicamente importante nel continuum dell'infezione della ferita (Tab. II) (17) è indispensabile per poter porre una diagnosi precoce e indirizzare di conseguenza l'approccio terapeutico (18).

Secondo altri invece, la diagnosi dovrebbe tradizionalmente basarsi sull'entità della carica batterica (definita come $\geq 10^5$ colonie per grammo di tessuto) (18). Vari studi suggeriscono tuttavia che più che la densità di microrganismi o la

TABELLA II - Classificazione dei diversi stadi di infezione delle ferite [modificata da (17)]

Termine	Caratteristiche
Contaminazione	Sono presenti microrganismi e sono adesi ai tessuti (adesione microbica).
Colonizzazione	Sono presenti microrganismi e proliferano; è (inizialmente) assente una reazione immunitaria dell'ospite clinicamente significativa.
Colonizzazione critica	Proliferazione microbica senza segni classici di infezione ma ritardato processo di guarigione dovuto a produzione di tossine/oppure ferita colonizzata da ceppi antibiotico-resistenti senza segni o sintomi di infezione.
Infezione locale	Reazione immunitaria dell'ospite clinicamente osservabile con i tipici segni di infezione, incluso l'arrossamento (eritema 1-2 cm dai margini della ferita) il cui aumento potrebbe indicare il diffondersi dell'infezione con rischio di generalizzazione, il gonfiore, l'aumento della temperatura cutanea/tissutale locale, il dolore, la compromissione funzionale e l'aumento della quantità e viscosità dell'essudato, per es. odore percepibile e stasi nel processo di guarigione.
Infezione sistemica	Oltre alle reazioni infiammatorie locali, segni di una reazione sistemica dell'ospite come leucocitosi, aumento della proteina C-reattiva e febbre.

presenza di specie batteriche particolari, sono la varietà di microrganismi presenti e la risposta del paziente alla colonizzazione a determinare la gravità dell'infezione e contribuire al rallentamento del processo di guarigione (10).

Il progressivo rallentamento del processo di guarigione è spesso associato alla presenza di specie batteriche in grado di formare particolari aggregati, detti biofilm, particolarmente resistenti agli interventi anti-microbici (19,20). Il biofilm è definito come una condizione in cui i microrganismi si aggregano su una superficie o su un'interfaccia aria-liquido e crescono, rimanendo inglobati in una matrice che essi stessi producono, formata da sostanze polimeriche extracellulari comprendenti proteine, lipidi e polisaccaridi (Fig. 1) (20).

All'interno della matrice del biofilm, che rappresenta un ambiente unico con proprietà diverse dall'ambiente esterno, le specie batteriche modificano il loro fenotipo soprattutto in termini di velocità di proliferazione e attività metaboliche. Inoltre, attraverso la matrice del biofilm, i microrganismi acquisiscono la capacità di comunicare, il cosiddetto *quorum sensing*, attraverso la secrezione di piccole molecole organiche in risposta alla densità raggiunta. Questa rete di comunicazione consente ai batteri di acquisire un'organizzazione simile a quella di un organismo pluricellulare e regolare la formazione del biofilm e la sua risposta agli insulti esterni. Una caratteristica chiave del biofilm è inoltre la capacità di conferire ai batteri che ne fanno parte una maggiore resistenza agli insulti meccanici, chimici, immunologici e antimicrobici, oltre a una maggiore efficienza metabolica, una migliore accessibilità ai substrati e un'aumentata capacità di autoriparazione e



Fig. 1 - Le cinque fasi dello sviluppo del biofilm (da sinistra a destra): 1) adesione; 2) secrezione di sostanze polimeriche; 3) sviluppo dell'architettura iniziale del biofilm; 4) maturazione in comunità complesse; 5) rilascio di batteri che possono colonizzare nuove sedi [tratta da (20)].

rigenerazione in caso di danno. Le ferite croniche rappresentano un terreno fertile per la formazione di biofilm, a causa della presenza di tessuto necrotico suscettibile alle infezioni e dell'alterazione della vascolarizzazione che impedisce al sistema immunitario di sviluppare una risposta efficace. Si stima che circa il 70-80% delle ferite croniche (21) sia colonizzata da batteri formanti biofilm, contro il 6% delle ferite acute: il biofilm deve quindi essere considerato come un target importante del trattamento. Purtroppo, la pulizia chirurgica, attualmente considerata il metodo di rimozione del biofilm dotato del migliore rapporto costo/efficacia, non sempre è risolutiva, richiedendo il ricorso alla terapia antisettica e antibiotica (20).

Requisiti generali degli antisettici topici

Gli agenti antimicrobici topici sono sostanze che preven- gono o arrestano la crescita o l'azione dei microrganismi, sia attraverso l'inibizione delle loro attività sia attraverso la loro distruzione (3): comprendono agenti antisettici (8) e antibiotici (1).

Gli antisettici topici sono agenti antimicrobici che uccidono, inibiscono o riducono il numero di microrganismi a livello locale, mediante rimozione meccanica, azione chimica o entrambe (3,8). Sono attualmente disponibili varie formulazioni di antisettici, che si distinguono per meccanismo d'azione, rapidità e persistenza dell'effetto, citotossicità, possibilità di generare resistenza e presenza o assenza di colorazione. A differenza degli antibiotici, che agiscono selettivamente su un target specifico, gli antisettici presentano uno spettro d'azione più ampio, comprendente batteri, funghi, virus, protozoi e addirittura prioni. Inoltre, la bassa probabilità di fenomeni di resistenza e di reazioni allergiche rende l'impiego degli antisettici particolarmente sicuro (8).

L'antisettico ideale nella gestione di una ferita cutanea infetta deve avere caratteristiche che permettano di conciliare efficacia terapeutica e tollerabilità tissutale, in modo da favorire il fisiologico processo di riparazione tissutale (3). Per il trattamento delle ferite acute sono necessari un'azione microbicida rapida e profonda e un ampio spettro d'azione; per le ferite croniche lo spettro d'azione deve comprendere i

batteri Gram-positivi e Gram-negativi e non ci deve essere il rischio di sviluppo di resistenza, inclusa la resistenza crociata agli antibiotici. In tutti i casi l'antisettico ideale dovrebbe presentare una tollerabilità simile a quella della soluzione fisiologica e, possibilmente, un'azione favorente la guarigione della ferita (17).

Tra i vari antisettici disponibili, lo sviluppo farmaceutico di una soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% ha permesso di ottenere un farmaco in grado di conciliare molto bene le necessità di efficacia e tollerabilità. Tale prodotto ha dimostrato, in test *in vitro* e sugli animali, un'azione altamente efficace contro batteri vegetativi, spore batteriche, aspergilli, oocisti di criptosporidi e virus. Il ruolo iniziale di questo antisettico era deputato alla lesione diretta della componente microorganismo delle lesioni, ma poi è stato studiato nei suoi effetti clinici in particolare nella stabilizzazione della membrana, e l'inibizione del rilascio di citochine da parte delle mast-cellule ha dimostrato inoltre un'azione antinfiammatoria in assenza di effetti irritanti, citotossici o carcinogenici (17), oltre alla resa instabile delle componenti extracellulari e di matrice del complesso biofilm.

Ruolo degli antisettici topici nella gestione delle lesioni cutanee

Una ferita infetta o colonizzata criticamente deve essere sottoposta a trattamento antimicrobico sistemico per poter andare incontro a guarigione. Nell'ultimo decennio, i problemi di resistenza agli antibiotici hanno portato allo sviluppo di programmi per promuoverne l'uso appropriato (5). In quest'ottica, la prescrizione di una terapia antibiotica sistemica deve essere riservata alle ferite infette di maggiore gravità, mentre nella maggior parte delle lesioni cutanee superficiali, con infezioni lievi, è opportuno favorire l'uso di prodotti antimicrobici topici, preferenzialmente non contenenti antibiotici (5). Le medicazioni antimicrobiche non sono sufficienti a distruggere e a rimuovere il biofilm.

Il biofilm è eterogeneo. Le medicazioni antimicrobiche sono parte di una strategia di prevenzione contro la riformazione del biofilm. Una terapia efficace richiede certamente l'utilizzo di diverse medicazioni. La scelta delle medicazioni va fatta secondo la necessità del momento, in base ai miglioramenti e alla disponibilità del materiale, ma deve essere anticipata dalla preparazione del biofilm.

In letteratura si stanno infatti accumulando evidenze a supporto dell'uso degli antisettici nelle lesioni cutanee infette (22), grazie alla loro efficacia, all'assenza di effetti negativi sul processo di guarigione e alla scarsa tendenza a generare resistenza (2,14). Il principale rationale dell'utilizzo di tali prodotti risiede nell'elevato numero di siti target all'interno della cellula batterica, un più ampio spettro antimicrobico e un minore tasso di sensibilizzazione cutanea oltre ai sempre minori danni cellulari indotti (23). Nel 2016 è stato pubblicato un documento unificato (*Position Paper*) della BSAC e della EWMA in cui si suggerisce l'uso preferenziale degli antisettici per trattare le lesioni cutanee infette (5).

È quindi ormai riconosciuto che, se non sussiste il rischio di sepsi che richiederebbe il ricorso all'antibiotico-terapia sistemica, l'impiego degli antisettici topici è sufficiente per limitare e risolvere l'infezione. Gli antisettici sono inoltre

efficaci nel prevenire l'infezione delle ferite anche negli stadi precedenti la colonizzazione critica. L'impiego degli agenti antisettici per scopi profilattici o terapeutici ha i seguenti obiettivi (17):

- prevenzione delle infezioni delle ferite acute (traumatiche, da morso o arma da fuoco),
- prevenzione delle infezioni delle ferite post-chirurgiche,
- decolonizzazione delle ferite colonizzate da microrganismi multi-resistenti (*multidrug-resistant organisms*, MDRO),
- trattamento di infezioni clinicamente manifeste (incluse quelle con colonizzazione critica),
- preparazione della pulizia chirurgica delle ferite croniche nei pazienti ambulatoriali,
- preparazione del biofilm all'azione di altri materiali di medicazione avanzati.

La scelta dell'antisettico dipende dalle sue caratteristiche fisico-chimiche peculiari e dalle sue indicazioni specifiche (13). Come illustrato dalla Tabella III (17), un antisettico come la soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05%, per il quale in letteratura non sono mai stati evidenziati fenomeni di resistenza e che nella forma di soluzione isotonica alla concentrazione di 0,05% mostra un'ottima tollerabilità sul tessuto cutaneo lesso, può essere considerato un ottimo alleato nella gestione delle ferite infette, risultando il composto di prima o di seconda scelta per tutte le indicazioni (12).

Soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05%: caratteristiche fisico-chimiche e meccanismo d'azione

La soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% è una soluzione antisettica, isotonica, caratterizzata da un

TABELLA III - Raccomandazioni per la scelta degli antisettici nel trattamento delle ferite [modificata da (17)]

Indicazione	Composto antisettico	
	Prima scelta	Seconda scelta
Ferite con colonizzazione critica, ferite a rischio di infezione	PHMB	OCT, ipoclorito, argento
Ustioni	PHMB	OCT, ipoclorito
Ferite traumatiche, da morso, da arma da fuoco	PVP-I	Ipoclorito
Ferite colonizzate da MDRO o ferite infette	OCT/PE	OCT, PHMB, argento
Prevenzione delle infezioni delle ferite post-chirurgiche	PHMB	OCT/PE
Decontaminazione di ferite acute e croniche	Ipoclorito, PHMB	–
Lavaggio peritoneale	Ipoclorito	–
Rischio di esposizione del tessuto SNC	Ipoclorito	PVP-I
Ferite senza drenaggio	Ipoclorito	PHMB

MDRO = *multidrug-resistant organisms*; OCT/PE = octenidina dicloridrato/fenosietanolo; PHMB = poliesanide; PVP-I = iodopovidone; SNC = sistema nervoso centrale.

elevato grado di purezza, stabilità e istocompatibilità, prodotta per elettrolisi parziale di una soluzione satura di cloruro di sodio (24). Al termine della procedura, la concentrazione di NaOCl è dello 0,05% (pari a 550 ppm o mg/L di cloro attivo) all'interno di una soluzione isotonica (0,9%) di cloruro di sodio a pH 9,5.

L'elevato grado di purezza delle materie prime, con le quali vengono preparate le soluzioni antisettiche a base di clorossidante elettrolitico 0,05-0,1%, garantisce la qualità farmaceutica dei prodotti commercialmente disponibili. Il potere disinfettante di tutti i composti che liberano cloro viene espresso come "cloro disponibile". Il cloro disponibile viene espresso in percentuale per i prodotti solidi, in parti per milione (ppm) per le soluzioni in rapporto alla concentrazione (24).

In acqua, l'ipoclorito di sodio si ionizza dando luogo a Na e allo ione ipoclorito, OCl^- , che si trova in equilibrio con l'acido ipocloroso, HClO . A pH compreso tra 4 e 7 prevale l' HClO , mentre a pH 9 predomina l' OCl^- (25,26).

La soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% ha un pH di 9,5. In questa situazione la quantità di acido ipocloroso disponibile è bassa, ma già utile a garantire l'efficacia antisettica e la stabilità della soluzione. Poiché il pH cutaneo è più basso, e anche nelle lesioni cutanee infette in cui risulta essere più alto della cute circostante è compreso tra 6,5-8,5, nel momento in cui la soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% entra in contatto con il microambiente della lesione, la quantità di acido ipocloroso indissociato aumenta, con conseguente aumento dell'efficacia microbiologica dell'antisettico (12). L'efficacia microbiologica dei prodotti a base di clorossidante elettrolitico è dovuta all'acido ipocloroso indissociato (HOCl) che possiede potenti proprietà ossidanti e, grazie all'assenza di carica elettrica e alle modeste dimensioni molecolari, si diffonde facilmente attraverso la membrana microbica. Una volta penetrato all'interno della cellula, l'acido ipocloroso espleta la sua azione inattivando diversi gruppi funzionali e in particolare ossidando irreversibilmente i gruppi sulfidrilici delle proteine. Particolarmente sensibili risultano i sistemi enzimatici necessari per il metabolismo delle cellule microbiche, con conseguente blocco del ciclo energetico e morte della cellula. L'efficacia microbiologica viene mantenuta anche a concentrazioni molto basse di cloro disponibile (100 ppm), consentendo di evitare gli effetti citotossici nei confronti dei tessuti su cui si applica (24,27).

Lo spettro d'azione di questi composti comprende batteri Gram-positivi, Gram-negativi, micobatteri, miceti, virus lipofili, virus idrofili e spore (24).

Esperienze cliniche con NaOCl/HOCl riportano la decolonizzazione di infezioni da MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) della cute alla base del cranio, la decolonizzazione da MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* ed *Escherichia coli* di ulcere diabetiche croniche, così come l'applicazione come adiuvante nel trattamento di infezioni necrotizzanti dei tessuti molli, osteiti e osteomieliti. In pazienti con peritonite, la crescita batterica è stata inibita completamente 3-7 giorni dopo il termine del trattamento con irrigazione due volte al giorno per 9-12 giorni. Anche le complicanze post-chirurgiche a carico della ferita sono risultate ridotte nei pazienti con peritonite. L'irrigazione delle ferite croniche infette è risultata ben tollerata anche in associazione con la

terapia a pressione negativa, sia per instillazione che nella preparazione al posizionamento del device (*negative pressure wound therapy*, NPWT).

La soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% è isotonica rispetto al plasma. L'isotonicità risulta essenziale al fine di garantire la dovuta istocompatibilità nelle sue applicazioni su cute lesa: possedendo la stessa pressione osmotica rispetto ai liquidi biologici, la soluzione elettrolitica di ipoclorito di sodio allo 0,05% non determina condizioni di stress osmotico nei confronti di cellule e tessuti (28).

I prodotti a base di sodio ipoclorito si sono dimostrati efficaci anche per la pulizia sporadica o ripetitiva di ferite traumatiche infette e per il trattamento antisettico ripetitivo delle ferite croniche (17).

Soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05%: novità

È una soluzione isotonica contenente ipoclorito di sodio allo 0,05%, indicata per la disinfezione e la pulizia della cute lesa (ferite, piaghe, ustioni etc.) secondo le più recenti normative nell'ambito del *wound healing*, e in adesione alle attuali linee guida sono state apportate modifiche di produzione e composizione del prodotto tali da conferire, in base a dati sperimentali, profili di sicurezza assai interessanti come:

- l'eccipiente stabilizzante/tamponante sodio tetraborato decaidrato, in considerazione di una possibile riduzione del suo futuro utilizzo in Europa, è stato sostituito con bicarbonato di sodio di grado farmaceutico;
- l'idrossido di sodio di grado chimico è stato sostituito con soda di grado farmaceutico e questo aumenta la conformità qualitativa rispetto ai requisiti di purezza del farmaco particolarmente importanti in quelli per uso topico;
- il mantenimento della stabilità stechiometrica è assicurato per molti mesi e nei confronti della luce e della variabilità della temperatura grazie all'adozione di protezioni di alluminio;
- la stabilità stechiometrica della nuova formula è rimasta invariata in condizioni normali (30 mesi in confezionamento integro), è invece aumentata in condizioni di stress termico (>6 mesi a 40°C).

Soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05%: efficacia clinica e tollerabilità

Efficacia

L'efficacia battericida è stata convalidata anche *in vitro* sulla base di protocolli standardizzati di attività contro i germi Gram-positivi e Gram-negativi, sia di origine ospedaliera che extra-ospedaliera (Tab. IV) (29,30).

All'attività battericida si affianca un'attività rilevabile come statisticamente efficace nei confronti dei micobatteri (in particolare contro *Mycobacterium smegmatis*) e virus (Poliovirus, Herpes simplex tipo 1, virus influenzale, virus dell'epatite A, B, C e HIV-1) (Tab. V) (30).

Per quanto riguarda l'attività microbica *in vivo*, in ulcere cutanee croniche criticamente colonizzate l'impiego della soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% è risultata efficace sia tramite l'applicazione per 10 minuti

TABELLA IV - Attività battericida della soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% su vari ceppi [modificata da (30)]

Germe	Concentrazione sospensioni contaminate (CFU/ml)	Percentuale di abbattimento	Tempo (min)
<i>Staphylococcus</i>	10 ⁸	100	1
<i>Streptococcus faecalis</i>	10 ⁸	100	1
<i>Micrococcus luteus</i>	10 ⁸	100	1
<i>Escherichia coli</i>	10 ⁸	100	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 ⁸	100	1
<i>Proteus vulgaris</i>	10 ⁸	100	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁸	100	1

TABELLA V - Attività virucida della soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% su vari ceppi virali [modificata da (30)]

Virus	Concentrazione provata (% prodotto)	Tempo di inattivazione
Poliovirus	0,75	15 min
Herpes simplex tipo 1	3	15 min
Influenza	1	5 min
Epatite A	1,5	30 sec
Epatite B	1,5	30 sec
Epatite C	3	5 min
HIV-1	1,5	30 sec

di garza imbevuta, sia tramite irrigazione a caduta sulla lesione (31).

Varie esperienze cliniche hanno confermato l'efficacia antisettica della soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% (12):

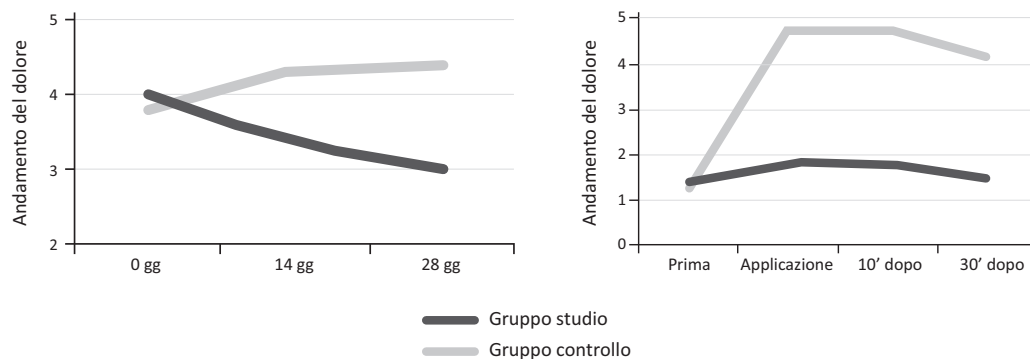
- Una sperimentazione su 60 pazienti con ferite superficiali da ustioni, post-traumatiche, lesioni su base vascolare o da decubito, ad eziologia mista, è stata effettuata al fine di confrontare il gruppo trattato con l'antisettico a base di soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% tamponato con quello trattato con una crema a base di sulfadiazina d'argento. Durante il trattamento gli score delle lesioni sono migliorati e i test microbiologici si sono negativizzati nel 100% dei pazienti trattati con l'antisettico a base di soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% tamponato e nell'87% dei soggetti trattati con il farmaco di riferimento (differenza statisticamente significativa). Non si sono riscontrati segni di intolleranza locale e il giudizio soggettivo sulla tollerabilità è risultato statisticamente migliore nei pazienti trattati con sodio ipoclorito (30).
- Uno studio clinico randomizzato, condotto su 40 pazienti dimessi dal reparto di chirurgia generale o trattati chirurgicamente ambulatorialmente, ha confrontato l'efficacia di una soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05%

sulla disinfezione delle ferite post-operatorie rispetto allo iodopovidone 10%. La progressione della guarigione durante le settimane (dalle 2 a 4 settimane) di follow-up, valutata per le ferite pulite fino alla rimozione della sutura e per le ferite con deiscenza fino alla completa cicatrizzazione, è risultata sovrapponibile nei pazienti trattati con soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% e in quelli trattati con iodopovidone 10%: l'utilizzo della soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% rappresenta quindi una valida alternativa allo iodopovidone 10% nella disinfezione post-operatoria delle ferite, anche di quelle cosiddette difficili (32).

- Uno studio randomizzato, controllato, condotto su 10 pazienti affetti da ulcera sacrale da pressione (stadio III-IV), ha confrontato l'efficacia sul processo di cicatrizzazione di sodio ipoclorito elettrolitico allo 0,05% rispetto allo iodopovidone 10%. Dopo 2 settimane di follow-up, è stata osservata una sterilizzazione della lesione in 3 pazienti e una riduzione della carica batterica nei restanti 2, sia nel gruppo trattato con iodopovidone 10% sia in quello trattato con sodio ipoclorito elettrolitico allo 0,05%. Di contro, dopo 6 settimane di follow-up, si è osservata una maggiore riduzione delle dimensioni delle ulcere nel gruppo trattato con sodio ipoclorito elettrolitico allo 0,05% (da 848 mm² al basale a 388 mm² al follow-up) rispetto al gruppo trattato con iodopovidone 10% (da 842 mm² al basale a 585 mm² al follow-up) (p = 0,02 tra i due gruppi). Nessun paziente trattato ha presentato effetti avversi locali o sistemici. I dati suggeriscono che, mentre i due antisettici hanno presentato un'analoga efficacia microbicida, l'ipoclorito di sodio elettrolitico allo 0,05% si è associato a una maggiore rapidità di cicatrizzazione delle lesioni rispetto allo iodopovidone 10% (33).
- Uno studio condotto su 10 pazienti con lesioni cutanee croniche a eziologia nota, non ischemiche, né necrotiche, né infette, ha valutato l'efficacia della soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% rispetto a una soluzione superossidante, sia in termini di *debridement* sia in termini di abbattimento della carica batterica. I risultati ottenuti dopo 4 settimane di osservazione hanno dimostrato una netta superiorità del trattamento con la soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% rispetto a quello con superossido in termini clinici (riduzione del dolore) e laboratoristici (riduzione della carica batterica) (Fig. 2) (34). I risultati di questo studio suggeriscono che soluzioni antisettiche a bassa aggressività cellulare, come la soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05%, sono assolutamente efficaci nel completamento della *wound bed preparation* (WBP) e nell'accelerare i tempi di riparazione e dovrebbero quindi essere utilizzate preferenzialmente sia per il benessere del paziente, sia per il costo estremamente limitato (34).
- Una serie di casi clinici recentemente pubblicati (35) dimostra infine che nella gestione di ulcere cutanee croniche difficili, in cui la preparazione del letto di ferita ha un ruolo centrale, inserire un antisettico di provata efficacia come la soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% associata a una soluzione acido-ossidante a base di acido ipocloroso, rappresenta un valido approccio in tutte le condizioni, soprattutto nella gestione del biofilm in cui

Criteri di valutazione	Soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05%	Soluzione superossidante
Rimozione delle colonie fungine	100%	100%
Riduzione della carica batterica (14 gg)	40%	-
Riduzione della carica batterica (28 gg)	50%	-
Ceppi batterici meno aggressivi	80%	20%
Miglioramento del WBP score	90%	40%
Diminuzione del dolore	100%	-
Riduzione dell'utilizzo di analgesici	60%	-

Fig. 2 - Risultati clinici e di laboratorio nei pazienti trattati con soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% o soluzione superossidante [modificata da (34)]. WBP = *wound bed preparation*.



si rende necessario potenziare l'attività di controllo della carica batterica. La soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% potenzia infatti il processo di WBP ed è complementare all'azione della soluzione acido-ossidante a base di acido ipocloroso a elevata purezza: quest'ultima può privare le cellule batteriche della protezione fornita dal biofilm sul letto di lesione e predisporle all'azione di eliminazione successiva operata dalla soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05%. L'assenza di istolesività della soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% si rende anche utile in tutti quei casi in cui il *debridement* debba essere meccanico e più invasivo (35).

- Ulteriori evidenze indicano come l'ipoclorito di sodio presenti un più ampio spettro d'azione in confronto a clorexidina, rispetto alla quale risulta più efficace nei confronti di virus e spore (28).

Inoltre, pur presentando uno spettro d'azione sostanzialmente sovrapponibile a quello di iodopovidone, l'ipoclorito di sodio allo 0,05% offre una serie di vantaggi rispetto a quest'ultimo (28):

- assenza di colorazione della lesione,
- assenza di interferenza con il metabolismo degli ormoni tiroidei,
- è una soluzione isotonica,
- è una soluzione istocompatibile,
- assenza di segnalazioni di fenomeni di ipersensibilità o di resistenza microbica,
- tempi di efficacia sulle MIC (Concentrazione Minima Inibente) più rapidi.

Pertanto, in considerazione delle evidenze scientifiche disponibili e del favorevole rapporto efficacia/tollerabilità, le linee guida inerenti al corretto utilizzo degli antisettici indicano l'ipoclorito di sodio allo 0,05% come una delle soluzioni di riferimento nella disinfezione della cute lesa (28).

Tollerabilità

La tollerabilità è stata valutata tramite studi in modelli animali, che hanno dimostrato che il lavaggio ripetuto di una ferita con la soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% non interferisce né con il processo di cicatrizzazione né con i meccanismi coinvolti nella riepitelizzazione della ferita e non determina quindi nessun rallentamento della velocità di guarigione della lesione: in particolare non è stata evidenziata alcuna differenza della percentuale di cellule vitali rispetto alla soluzione salina (Fig. 3) (29).

Inoltre, in un modello *in vitro* di pelle umana ricostituita, il trattamento con soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% non ha determinato alcuna variazione significativa del rilascio di LDH (espressione di danno cellulare)

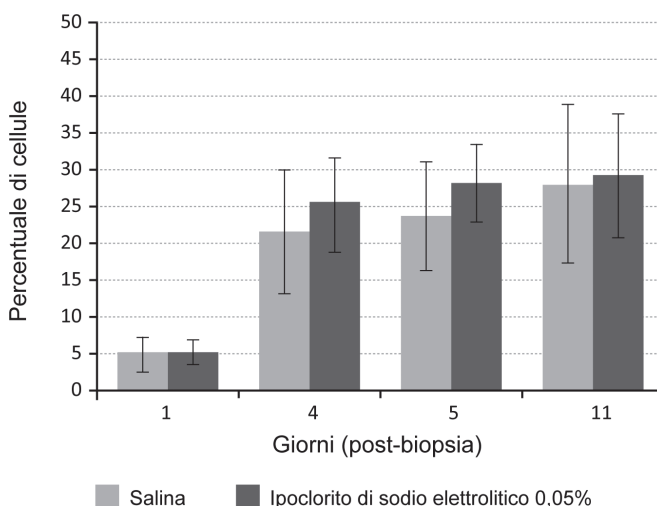


Fig. 3 - Analisi citometrica della vitalità cellulare [modificata da (29)].

o dell'espressione genica di *tumor necrosis factor* (TNF)- α (citochina proinfiammatoria).

La tollerabilità della soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% nell'uomo è stata verificata tramite vari studi clinici: in particolare, in una sperimentazione multicentrica non controllata, condotta su 74 soggetti adulti di ambo i sessi aventi la necessità di una disinfezione locale di ferita, il trattamento con soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05%, somministrato per irrigazione (36% dei casi) o mediante tampone (64% dei casi) 1-3 volte al giorno per un tempo variabile da 3 a 15 giorni, ha ottenuto che solo circa l'11% dei pazienti lamentasse effetti collaterali, comunque lievi e fugaci, che non hanno provocato alterazioni o interruzioni dell'applicazione. In alcuni casi la tollerabilità della terapia a base di soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% tamponato è risultata migliore di quella del trattamento di confronto (ad es. sulfadiazina d'argento) (12).

Conclusioni e prospettive future

L'infezione è una delle complicanze più frequenti delle ferite e rappresenta un importante fattore in grado di ritardare il processo riparativo. Gli antisettici sono diventati fondamentali nell'iniziare il processo di riparazione del fondo della lesione e da loro dipendono tutte le importanti interazioni sul pH, la temperatura, la carica elettrica e naturalmente il biofilm. Stanno diventando di estrema utilità nella pratica clinica per limitare allo stretto necessario l'utilizzo degli antibiotici nella gestione delle ferite. Quando applicati nei tempi e alle concentrazioni appropriate, alcune classi di antisettici possono fornire un importante strumento per limitare l'infezione e favorire il processo di guarigione della ferita.

La soluzione di ipoclorito di sodio allo 0,05% ha dimostrato in molti studi clinici di poter svolgere un ruolo chiave nella gestione delle ferite cutanee garantendo efficacia antisettica e tollerabilità, ed è pertanto indicata dalle relative linee guida come una delle soluzioni di riferimento nella disinfezione della cute lesa. La nuova formula della soluzione elettrolitica di sodio ipoclorito allo 0,05% rappresenta un ulteriore miglioramento dal punto di vista qualitativo per il paziente in tutti gli ambiti di utilizzo nella pratica clinica.

Disclosures

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest related to this article.

Financial Support: This publication was made possible by an unconditional grant by Angelini Pharma SpA.

Bibliografia

- Lio PA, Kaye ET. Topical antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(4):945-963, ix. [CrossRef PubMed](#)
- Gottrup F, Apelqvist J, Bjarnsholt T, et al. EWMA document: antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversies and suggestions. *J Wound Care.* 2013;22(5)(suppl):S1-S89. [CrossRef PubMed](#)
- Lipsky BA, Hoey C. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. *Clin Infect Dis.* 2009;49(10):1541-1549. [CrossRef PubMed](#)
- L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2019. [Online](#)
- Lipsky BA, Dryden M, Gottrup F, et al. Antimicrobial stewardship in wound care: a Position Paper from the British Society for Antimicrobial Chemotherapy and European Wound Management Association. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(11):3026-3035. [CrossRef PubMed](#)
- Punjataewakupt A, Napavichayanun S, Aramwit P. The downside of antimicrobial agents for wound healing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(1):39-54. [CrossRef PubMed](#)
- Williamson DA, Carter GP, Howden BP. Current and emerging topical antibacterials and antiseptics: agents, action, and resistance patterns. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(3):827-860. [CrossRef PubMed](#)
- Atiyeh BS, Dibo SA, Hayek SN. Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing. *Int Wound J.* 2009;6(6):420-430. [CrossRef PubMed](#)
- Guest JF, Ayoub N, McIlwraith T, et al. Health economic burden that wounds impose on the National Health Service in the UK. *BMJ Open.* 2015;5(12):e009283. [CrossRef PubMed](#)
- Davies CE, Hill KE, Newcombe RG, et al. A prospective study of the microbiology of chronic venous leg ulcers to reevaluate the clinical predictive value of tissue biopsies and swabs. *Wound Repair Regen.* 2007;15(1):17-22. [CrossRef PubMed](#)
- Sen CK, Gordillo GM, Roy S, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen.* 2009;17(6):763-771. [CrossRef PubMed](#)
- Scalise A, Torresetti M. Ruolo della soluzione elettrolitica di ipoclorito di sodio 0,05% nel moderno approccio alla gestione delle lesioni cutanee. *Medicinae Doctor.* 2/2017. [Online](#)
- Murphy C, Atkin L, Swanson T, et al. Defying hard-to-heal wounds with an early antibiofilm intervention strategy: wound hygiene. *J Wound Care.* 2020;29(Sup3b)(suppl 3b):S1-S26. [CrossRef PubMed](#)
- Roberts CD, Leaper DJ, Assadian O. The role of topical antiseptic agents within antimicrobial stewardship strategies for prevention and treatment of surgical site and chronic open wound infection. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2017;6(2):63-71. [CrossRef PubMed](#)
- Cutting KF, White RJ. Criteria for identifying wound infection—revisited. *Ostomy Wound Manage.* 2005;51(1):28-34. [PubMed](#)
- Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection. *Wound Repair Regen.* 2001;9(3):178-186. [CrossRef PubMed](#)
- Kramer A, Dissemmond J, Kim S, et al. Consensus on wound antisepsis: update 2018. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31(1):28-58. [CrossRef PubMed](#)
- White RJ, Cutting KF. Critical colonization—the concept under scrutiny. *Ostomy Wound Manage.* 2006;52(11):50-56. [PubMed](#)
- James GA, Swogger E, Wolcott R, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 2008;16(1):37-44. [CrossRef PubMed](#)
- Scalise A, Bianchi A, Tartaglione C, et al. Microenvironment and microbiology of skin wounds: the role of bacterial biofilms and related factors. *Semin Vasc Surg.* 2015;28(3-4):151-159. [CrossRef PubMed](#)
- Malone M, Bjarnsholt T, McBain AJ, et al. The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data. *J Wound Care.* 2017;26(1):20-25. [CrossRef PubMed](#)
- Cooke J. When antibiotics can be avoided in skin inflammation and bacterial colonization: a review of topical treatments. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(2):125-129. [CrossRef PubMed](#)



23. Drosou A, Falabella A, Kirsner RS. Antiseptics on wounds: an area of controversy. *Wounds*. 2003;15(5):149-166. [Online](#)
24. Finzi G, Aparo UL, Benvenuto A, et al. ANMDO. Linee guida per il corretto utilizzo degli antisettici-disinfettanti. Edicom 2009. [Online](#)
25. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(1):147-179. [CrossRef PubMed](#)
26. Bloomfield SF. Chlorine and iodine formulations. In: Ascenzi JM, ed. *Handbook of disinfectants and antiseptics*. New York, N.Y.: Marcel Dekker, Inc; 1996:133-158.
27. Dychdala GR. Chlorine and chlorine compounds. In: Block SS, ed. *Disinfection, sterilization, and preservation*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1991:131-151.
28. Bottos S, Tasinato R, Silvestrini S. Wound Care. Un moderno approccio alla gestione delle lesioni cutanee. *Quaderno di ReadFiles* n. 4 Dic 2019. Supplemento n. 1. [Online](#)
29. Santo G, D'atanasio N, Capezone de Joannon A, et al. Valutazione della attività e tossicità di una soluzione di ipoclorito di sodio elettrolitico allo 0,05% nel processo di riparazione tissutale. *Gazz Med Ital – Arch Sci Med*. 2012;171(6):795-805. [Online](#)
30. Piacenza G, Riccola S, Contos N. Proprietà antimicrobiche e cliniche di un antisettico a base di ipoclorito di sodio elettrolitico tamponato. *Acta Toxicol Ther*. 1998;19:1-14.
31. Masina M, Fini R, Mazza C, Lannichella A. Effetti della modalità di applicazione sull'efficacia antimicrobica in vivo di una soluzione di antisettico. *Acta Vulnologica* 2003;1(0):19-24. [Online](#)
32. Di Vita F, Toro A, Ricotta A, Politi A. Efficacy of 0.05% sodium hypochlorite isotonic solution versus 10% povidone-iodine in postoperative wound leaning and disinfection. *Acta Vulnologica* 2011;9(3):161-167.
33. Landi F, Ortolani E, Martone AM, Bernabei R. Il controllo delle infezioni nelle ulcere da pressione: efficacia dell'ipoclorito di sodio elettrolitico allo 0,05%. *I luoghi della cura. L'angolo dell'esperto*. Anno XI, n. 1, 2013. [Online](#)
34. Cassino R, Ippolito AM. Chloroxidating solution vs. superoxide solution: a comparison in wound cleansing. *Acta Vulnologica* 2012;10(3):143-152. [Online](#)
35. Aliquò MS, Monge L, Romagnoli F, Tasinato R. Trattamento delle ulcere croniche difficili: il ruolo centrale della preparazione del letto della ferita. *AboutOpen*. 2017;3(1):43-62. [CrossRef](#)

Microbiota and age-related macular degeneration: where are we today?

Angelo Maria Minnella^{1,2}, Francesca Albanesi¹, Martina Maceroni^{1,2}

¹Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome - Italy

²UOC Oculistica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - IRCCS, Rome - Italy

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is a complex degenerative multifactorial retinal disease, representing a leading cause of legal blindness among elderly individuals. It is well known that age, family history, smoking, nutrition, and inflammation contribute to the development of AMD. Recent studies support the existence of a gut-retina axis involved in the pathogenesis of several ocular diseases, including AMD. High-fat and high simple sugar diets determine a derangement of the gut microbiota, with an increase of gut permeability and systemic low-grade inflammation. Leaky gut is correlated with higher levels of circulating microbial-associated pattern molecules, which trigger the systemic release of potent proinflammatory mediators and stimulate the specific immune cells of the retina, contributing to retinal damage. All these findings suggest that microbiota is closely related to AMD and that it may be targeted in order to influence AMD pathogenesis and/or its clinical course.

Keywords: Age-related macular degeneration, Gut-retina axis, Leaky gut, Microbiota, Micronutrients, Personalized medicine

Age-related macular degeneration (AMD) is a complex degenerative multifactorial retinal disease affecting photoreceptors and retinal pigment epithelium (RPE) (1).

AMD represents a leading cause of legal blindness among elderly individuals in the industrialized nations, with a global prevalence of 8.69% (4.26%-17.40%) (2). Sixty-seven million people are affected in Europe, whereas in Asian countries the prevalence is lower (3).

The prevalence of AMD increases with age among all ethnicities and in all geographic regions, contributing to the increase in AMD cases as a result of a growing aging population (Fig. 1). By 2021, we can calculate that the worldwide number of individuals with AMD is expected to reach 196 million; the number is expected to continue increasing, reaching 288 million cases by 2040.

Central vision is key to many daily activities, including a person's ability to read, drive, and recognize faces. Consequently, the loss of central vision that accompanies AMD pathology greatly affects an individual's quality of life.

Patients with AMD-associated vision loss have reported experiencing greater emotional distress or depressive disorder than non-visually impaired individuals, because they must rely on others to help them with tasks they previously handled independently.

Currently, the neovascular form (Fig. 2) may be able to be treated with the use of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs, while no effective treatments are available for the dry form (Fig. 3).

Several risk factors have been linked to AMD, such as age, lifestyle (smoking and diet), and family history. Although the etiology of AMD is multifactorial, diet and nutrition have strong epidemiologic associations with disease onset and progression.

Although the precise causes of AMD remain unknown, there is a clear role of inflammation in the pathophysiology of this disease. The initial hypothesis that antioxidant dietary and nutritional factors could influence AMD (4) was based on the known influence of daily insults of free radical formation and oxidation, and that the retina was a set-up for these oxidative processes due to the abundance of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in the photoreceptor outer segment membranes. Thus, it was thought that dietary antioxidants could potentially block the damaging effect of oxidation and scavenge, decompose, or reduce the formation of these harmful compounds in the macula (5).

Diet is an excellent source of antioxidants, vitamins, and minerals necessary for healthy living and a wide variety of nutrients, such as minerals, vitamins, omega-3 (n-3) fatty acids, and various carotenoids, have been associated

Received: February 5, 2021

Accepted: March 15, 2021

Published online: April 7, 2021

Corresponding author

Francesca Albanesi
Università Cattolica del Sacro Cuore
Largo Francesco Vito 1
00168 Roma RM - Italy
francesca.alba.96@gmail.com



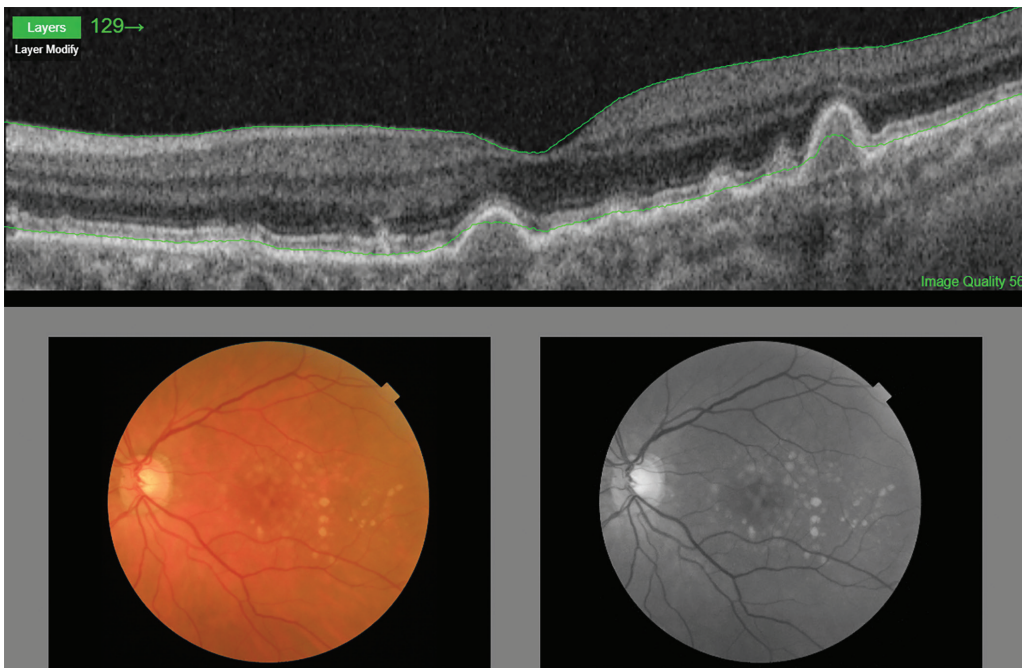


Fig. 1 - Age-related macular degeneration. Color photograph and optical coherence tomography of an intermediate AMD.

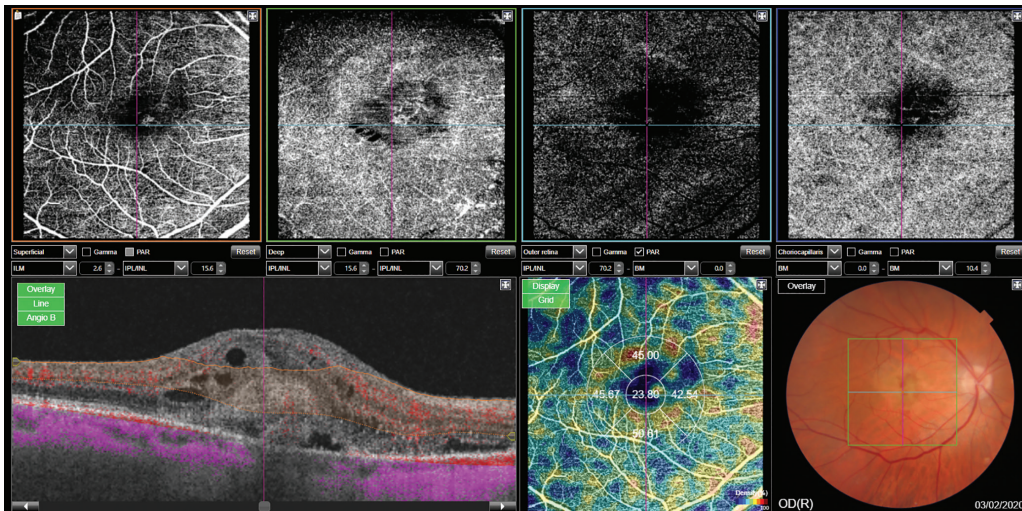


Fig. 2 - Wet form of age-related macular degeneration. Angio-optical coherence tomography shows presence of a macular neovascular complex, associated with multiple intraretinal cysts.

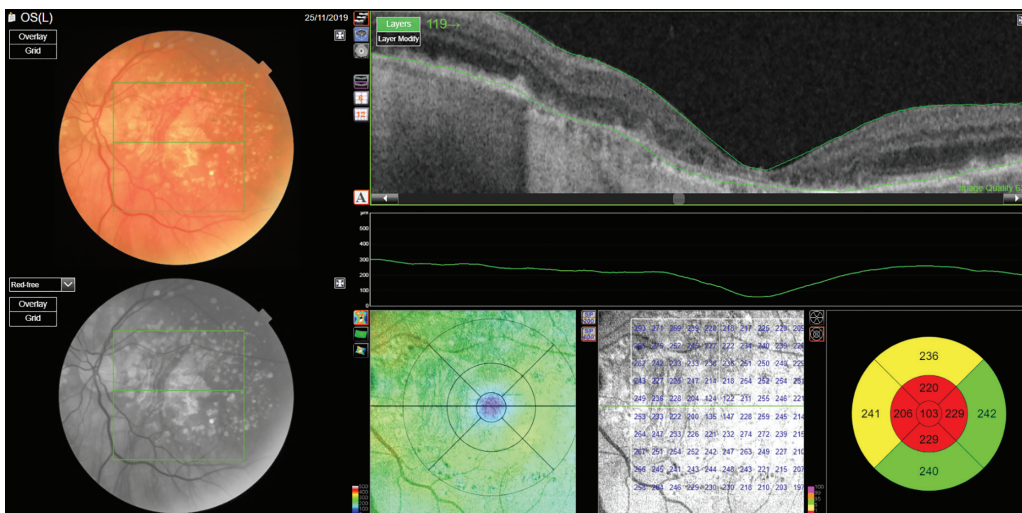


Fig. 3 - Dry form (geographic atrophy) of age-related macular degeneration. Optical coherence tomography reveals reduction of external retinal layers associated with retinal pigment epithelium atrophy and backscattering of the signal.

with reducing the risk of AMD in population-based studies. Nutritional supplements containing antioxidants, minerals, and essential fatty acids can be consumed as an alternative source.

The most important longitudinal studies to prove the effectiveness of vitamins and micronutrients in preventing the worsening of AMD remain the Age-Related Eye Disease Study (AREDS and AREDS2), which were both sponsored by the National Institutes of Health (NIH) (6,7).

The studies showed the effectiveness of micronutrient supplementation in reducing the risk of disease progression. In particular, in the AREDS study report 8 of 2001, it was shown that the intake of high-dose antioxidants (vitamin C, vitamin E, beta-carotene), zinc, and cupric oxide significantly decreases the risk of progression from intermediate to late stages of the disease. A second study, the 2013 AREDS2, evaluated the role of increased intake of different carotenoids (lutein and zeaxanthin, the major components of macular pigment) as well as two specific omega-3 long-chain PUFAs (docosahexaenoic acid [DHA] + eicosapentaenoic acid [EPA]). The addition of lutein + zeaxanthin, DHA + EPA, or both to the original AREDS formulation did not further reduce the risk of progression to advanced AMD but was found to be equally effective. However, the use of lutein and zeaxanthin is definitely recommended in smoking patients instead of beta-carotene, as the latter increases the risk of lung cancer in patients at risk such as smokers and are generally more suitable to replace beta-carotene in each patient (8).

In addition, consumption of green leafy vegetables is recommended if approved by primary care physician (intake of vitamin K decreases effectiveness of warfarin) and fish/fish oils containing high levels of omega-3 fatty acids.

Chiu et al (9) analyzed the eating habits of the patients included in the AREDS study, confirming that Western lifestyle tends to be more associated with AMD. In fact, a body mass index (BMI) greater than 25 is proportionally associated with the risk of AMD. Therefore, obesity and overweight are associated with an increased risk of AMD in a dose-dependent fashion, while a reduction in the waist-to-hip ratio has been demonstrated to decrease the risk of AMD (10,11).

There is a common denominator that connects aging, diet, and obesity, and this is the gut microbiota. Recent studies indicate a role for gut microbiota in the development of AMD in mouse models and in some forms of human AMD (12).

Each healthy individual has a common set of coevolved gut colonizers (the core gut microbiota) that help us in degrading otherwise indigestible food constituents (13). The gut microbiota is a complex ecosystem that colonizes the gastrointestinal tract, composed of *Bacteria*, *Archaea*, *Fungi*, and *Viruses* (14). There are thousands of bacterial species, but the most represented belong to a few *Phyla*: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, and *Fusobacteria* (15,16). The composition of gut microbiota varies with dietary habits and geographical origins (17). The dominant microbiota species in the gut belong to the *Bacteroidetes* (mainly Gram-negative), and *Firmicutes* (mainly Gram-positive) divisions, and the presence of food leads to an enrichment of the *Firmicutes* species that increase the efficiency of intestinal fat absorption (18).

Likewise, the proportion of *Firmicutes* is significantly higher in obese humans and mice (15,19). These bacteria seem to help their host to get more calories from ingested food that will be used as energy. In fact, Turnbaugh et al showed, in a mouse model, that this “obesity-associated gut microbiome” had an increased capacity to harvest energy from the diet, breaking down otherwise indigestible dietary polysaccharides. This phenotypic trait is transmissible as normal mice colonized with microbiota harvested from obese animals (“obese microbiota”) have a higher abundance of *Firmicutes* and significantly gain more weight compared to animals that received a “lean microbiota” (15). This implies that the gut microbiota changes rapidly upon dietary intervention and that the obesity-associated gut microbiome primes the host for energy storage. A healthy diet and physiological microbiota are the basis of a balanced host-microbiota interaction that regulates intestinal and systemic immune homeostasis. Other forms of inadequate nutrition may occur during aging, and the microbiota of older people differ significantly from that of younger adults; such a loss of microbiota diversity is regarded as a biomarker of biological aging (20). These findings confirm the pivotal role of the gut microbiota in driving the metabolic pathways of obesity and low-grade inflammation.

High-glucose and fructose diets affect the whole pathophysiological system. Several studies (21) suggest that high-carbohydrate intake directly influences the microbiota, leading to a consequent increase of the intestinal permeability of at least 2.5 times (22). Rowan et al (23) studied mouse models in order to identify consequences of hyperglycemic diet on the retina. Hyperglycemic diet was associated with hypopigmentation of RPE and RPE atrophy, accumulation of lipofuscin, and degeneration of photoreceptors. The switch to a hypoglycemic diet stopped retinal degeneration, leading to an increase of the circulating protective metabolites (e.g., serotonin). The different diets were associated with different microbiota composition: increase in *Clostridiales* for the hyperglycemic diet, increase in *Bacteroidales* for hypoglycemic diet. These findings underline the importance of diet and lifestyle in patients with AMD.

Alterations in the composition of the gut microbiota, also termed dysbiosis, markedly affect the intestinal epithelial barrier and challenge the host immune system (24). Gut microbiota influence the pathogenesis of many diseases, as it can determine an increasing of the intestinal permeability (leaky gut), which allows the translocation of bacterial products and toxic substances in the blood. Thus, bacterial products such as the endotoxin lipopolysaccharides (LPS) and pathogen-associated molecular pattern molecules (PAMPs) are translocated into the blood flow, inducing low-grade inflammation in several tissues through the activation of pattern recognition receptors (PRRs); in addition, the metabolites produced by gut microbiota can stimulate the specific immune cells of the retina. Andriessen et al (12), using mouse models for microbiota manipulations, found that microbiota of obese subjects are related to choroidal neovascularization.

A study (25) conducted on 12 patients with advanced neovascular AMD demonstrated the recurrence of some alterations in the microbiota of the subjects in the study: an increasing of the bacterial genera *Anaerotruncus*,

Oscillibacter, *Ruminococcus torques*, and *Eubacterium ventriosum* was noted, as well as an upregulation of the genes and pathways related to L-alanine fermentation, degradation of glutamate, and biosynthesis of arginine. Conversely, the activity of genes involved in the elongation of fatty acids was decreased. Another study links the long-term intake of *Lactobacillus paracasei* KW3110 to the prevention of chronic inflammation and retinal cell loss in aged mice (26).

Another role of gut microbiota is to regulate the absorption of micro- and macronutrients, including those related to AMD. The nutrients taken with the diet act directly as antioxidants and anti-inflammatory agents, and indirectly by modulating the intestinal microbiota. Therefore, the gut microbiota have a complex interaction with the macro- and micronutrients, many of which have been studied in AREDS and AREDS2.

The role of vitamin D has been recently studied (27). Vitamin D presents anti-inflammatory effect, protecting from reactive oxygen species (ROS), inhibiting beta-amyloid deposition, suppressing cytokines, inhibiting angiogenesis and metalloproteases. There are no randomized experimental studies on vitamin D supplementation in patients with AMD, but a protective role has been hypothesized. Furthermore, vitamin D protects the integrity of the intestinal barrier and regulates immunity at the intestinal level. Vitamin D deficiency has been related to the relapse of inflammatory bowel disease (IBD) (28-30).

Studies (31,32) have shown that levels of EPA and DHA in the cell membranes are reduced in AMD patients. Recent studies (33) suggested that the PUFAs, in association with microbiota and immune cells, are crucial to maintaining the homeostasis and the integrity of the intestinal wall. In addition, PUFAs influence the composition of the microbiota. Fish oil, which contains PUFAs, has shown to promote protective and anti-inflammatory species such as *Bacteroides*, *Lactobacillus*, and *Akkermansia muciniphila* in mouse models (34,35).

Recent studies showed how—in fishes—molecules such as astaxanthin, obtained through diet, regulate gastrointestinal immunity and microbiota and retinal mitochondrial dysfunction under hypoxia conditions: high levels of astaxanthin result in a decline in *Lactobacillus* and *Pseudomonas* abundance, an increase in *Vibrio* abundance, and an arousal in oxidative stress and retinal apoptosis (36).

Moreover, another molecule providing this example is perfluorobutane sulfonate—an emerging aquatic pollutant that has been shown to be modulating both gut microbiota and retinoid metabolism in the eye (37).

As previously mentioned, the gut microbiota plays a fundamental role in the maintenance of the intestinal barrier and intestinal homeostasis (38). Gut permeability is measurable and could become a new target for the prevention and treatment of several diseases (39). A proinflammatory intestinal environment attracts immune system cells; calprotectin is a calcium- and zinc-binding protein mainly contained in neutrophils. Calprotectin is then released by neutrophils after they migrate into the gastrointestinal tissues. Fecal calprotectin is commonly used as a marker of inflammation in intestinal inflammatory pathologies, and its local increase is correlated with increased intestinal permeability and transepithelial migration of neutrophils (40).

Immunohistochemical tests (41) showed that patients with AMD present a greater amount of circulating self-reactive autoantibodies against calgranulin B, one of the two components of calprotectin. This protein is able to induce both apoptosis and autophagy, and it contributes to the development of AMD through these mechanisms.

The connection between eye and gut microenvironment can be held by further mechanisms, as the bile acids, recently demonstrated to be neuroprotective therapies in retinal disease (42).

This connection between bowel and eye is related not only to AMD but also to other retinal pathologies: the role of the commensal microflora in the induction of T cells linked to glaucoma neurodegeneration is another example that has been studied (43). Moreover, an altered gut microbiota can lead to the production of autoantibodies and autoreactive T cells linked to primary open-angle glaucoma (44). Another recent study (45) has shown a strong connection between the process of remodeling gut microenvironment and the suppression of development of experimental autoimmune uveitis. Furthermore, there is a finding of response to nutritional therapies in diabetic retinopathy (46).

Conclusions

All this evidence supports the existence of a gut-retina axis involved in the pathogenesis of ocular diseases, mainly AMD. The biological crosstalk among diet, micronutrients, gut microbiota, and host immunity is a new frontier in the diagnosis and treatment of AMD.

Several studies support the evidence that high-fat and high simple sugar diets determine a derangement of the gut microbiota that leads to an increase of intestinal wall permeability and systemic low-grade inflammation. As a consequence, the metabolites produced by gut microbiota stimulate the specific immune cells of the retina, contributing to retinal damage. Further studies are needed to elucidate the complex interactions among the components of the gut-retina axis. In conclusion, nutritional habits and micronutrient intake are able to influence AMD pathogenesis and/or its clinical course.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschwitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(8):1077-1084. [CrossRef PubMed](#)
2. Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond)*. 2016; 3(1):34. [CrossRef PubMed](#)
3. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020



- and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-e116. [CrossRef PubMed](#)
4. Rinninella E, Mele MC, Merendino N, et al. the role of diet, micronutrients and the gut microbiota in age-related macular degeneration: new perspectives from the gut-retina axis. *Nutrients*. 2018;10(11):1677. [CrossRef PubMed](#)
 5. Sobrin L, Seddon JM. Nature and nurture—genes and environment—predict onset and progression of macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2014;40:1-15. [CrossRef PubMed](#)
 6. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417-1436. [CrossRef PubMed](#)
 7. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005-2015. [CrossRef PubMed](#)
 8. Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP, et al; Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(2):142-149. [CrossRef PubMed](#)
 9. Chiu CJ, Taylor A. Dietary hyperglycemia, glycemic index and metabolic retinal diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30(1):18-53. [CrossRef PubMed](#)
 10. Zhang QY, Tie LJ, Wu SS, et al. Overweight, obesity, and risk of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(3):1276-1283. [CrossRef PubMed](#)
 11. Peeters A, Magliano DJ, Stevens J, Duncan BB, Klein R, Wong TY. Changes in abdominal obesity and age-related macular degeneration: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(11):1554-1560. [CrossRef PubMed](#)
 12. Andriessen EM, Wilson AM, Mawambo G, et al. Gut microbiota influences pathological angiogenesis in obesity-driven choroidal neovascularization. *EMBO Mol Med*. 2016;8(12):1366-1379. [CrossRef PubMed](#)
 13. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*. 2016;164(3):337-340. [CrossRef PubMed](#)
 14. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307(5717):1915-1920. [CrossRef PubMed](#)
 15. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031. [CrossRef PubMed](#)
 16. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635-1638. [CrossRef PubMed](#)
 17. Senghor B, Sokhna C, Ruimy R, Lagier JC. Gut microbiota diversity according to dietary habits and geographical provenance. *Hum Microb J*. 2018;7:8:1-9. [CrossRef](#)
 18. Semova I, Carten JD, Stombaugh J, et al. Microbiota regulate intestinal absorption and metabolism of fatty acids in the zebrafish. *Cell Host Microbe*. 2012;12(3):277-288. [CrossRef PubMed](#)
 19. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(31):11070-11075. [CrossRef PubMed](#)
 20. O'Toole PW, Jeffery IB. Gut microbiota and aging. *Science*. 2015;350(6265):1214-1215. [CrossRef PubMed](#)
 21. Schleicher M, Weikel K, Garber C, Taylor A. Diminishing risk for age-related macular degeneration with nutrition: a current view. *Nutrients*. 2013;5(7):2405-2456. [CrossRef PubMed](#)
 22. Do MH, Lee E, Oh MJ, Kim Y, Park HY. High-glucose or -fructose diet cause changes of the gut microbiota and metabolic disorders in mice without body weight change. *Nutrients*. 2018;10(6):761. [CrossRef PubMed](#)
 23. Rowan S, Jiang S, Korem T, et al. Involvement of a gut-retina axis in protection against dietary glycemia-induced age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(22):E4472-E4481. [CrossRef PubMed](#)
 24. Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat Rev Immunol*. 2010;10(10):735-744. [CrossRef PubMed](#)
 25. Zinkernagel MS, Zysset-Burri DC, Keller I, et al. Association of the intestinal microbiome with the development of neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2017;7(1):40826. [CrossRef PubMed](#)
 26. Morita Y, Jounai K, Sakamoto A, et al. Long-term intake of *Lactobacillus paracasei* KW3110 prevents age-related chronic inflammation and retinal cell loss in physiologically aged mice. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(10):2723-2740. [CrossRef PubMed](#)
 27. Layana AG, Minnella AM, Garhöfer G, et al. Vitamin D and age-related macular degeneration. *Nutrients*. 2017;9(10):1120. [CrossRef PubMed](#)
 28. Luthold RV, Fernandes GR, Franco-de-Moraes AC, Folchetti LG, Ferreira SR. Gut microbiota interactions with the immunomodulatory role of vitamin D in normal individuals. *Metabolism*. 2017;69:76-86. [CrossRef PubMed](#)
 29. Gubatan J, Moss AC. Vitamin D in inflammatory bowel disease: more than just a supplement. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(4):217-225. [CrossRef PubMed](#)
 30. Bashir M, Prietl B, Tauschmann M, et al. Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. *Eur J Nutr*. 2016;55(4):1479-1489. [CrossRef PubMed](#)
 31. Souied EH, Delcourt C, Querques G, et al; Nutritional AMD Treatment 2 Study Group. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the Nutritional AMD Treatment 2 study. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1619-1631. [CrossRef PubMed](#)
 32. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, et al; Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(5):671-679. [CrossRef PubMed](#)
 33. Parolini C. Effects of fish n-3 PUFAs on intestinal microbiota and immune system. *Mar Drugs*. 2019;17(6):374. [CrossRef PubMed](#)
 34. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-563. [CrossRef PubMed](#)
 35. Robertson RC, Kaliannan K, Strain CR, Ross RP, Stanton C, Kang JX. Maternal omega-3 fatty acids regulate offspring obesity through persistent modulation of gut microbiota. *Microbiome*. 2018;6(1):95. [CrossRef PubMed](#)
 36. Niu J, Zhao W, Lu DQ, et al. Dual-function analysis of astaxanthin on golden pompano (*Trachinotus ovatus*) and its role in the regulation of gastrointestinal immunity and retinal mitochondrial dysfunction under hypoxia conditions. *Front Physiol*. 2020;11:568462. [CrossRef PubMed](#)
 37. Hu C, Tang L, Liu M, Lam PKS, Lam JCW, Chen L. Probiotic modulation of perfluorobutane sulfonate toxicity in zebrafish: disturbances in retinoid metabolism and visual physiology. *Chemosphere*. 2020;258:127409. [CrossRef PubMed](#)
 38. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2017;8:598. [CrossRef PubMed](#)



39. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, et al. Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014;14(1):189. [CrossRef PubMed](#)
40. Berstad A, Arslan G, Folvik G; A. Berstad, G. Arslan, G. Folvik. Relationship between intestinal permeability and calprotectin concentration in gut lavage fluid. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(1):64-69. [CrossRef PubMed](#)
41. Iannaccone A, Giorgianni F, New DD, et al; Health ABC study. Circulating autoantibodies in age-related macular degeneration recognize human macular tissue antigens implicated in autophagy, immunomodulation, and protection from oxidative stress and apoptosis. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145323. [CrossRef PubMed](#)
42. Daruich A, Picard E, Boatright JH, Behar-Cohen F. Review: the bile acids urso- and tauroursodeoxycholic acid as neuroprotective therapies in retinal disease. *Mol Vis.* 2019;25:610-624. [PubMed](#)
43. Tang J, Tang Y, Yi I, Chen DF. The role of commensal microflora-induced T cell responses in glaucoma neurodegeneration. *Prog Brain Res.* 2020;256(1):79-97. [CrossRef PubMed](#)
44. Chaiwang N, Poyomtip T. Microbial dysbiosis and microbiota-gut-retina axis: the lesson from brain neurodegenerative diseases to primary open-angle glaucoma pathogenesis of autoimmunity. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2019;66(4): 541-558. [CrossRef PubMed](#)
45. Zhou J, Yang J, Dai M, et al. A combination of inhibiting microglia activity and remodeling gut microenvironment suppresses the development and progression of experimental autoimmune uveitis. *Biochem Pharmacol.* 2020;180:114108. [CrossRef PubMed](#)
46. Shi C, Wang P, Airen S, et al. Nutritional and medical food therapies for diabetic retinopathy. *Eye Vis (Lond).* 2020;7(1):33. [CrossRef PubMed](#)

Improving the diagnosis of X-linked hypophosphatemia: recommendations to optimize diagnostic flow and clinician/geneticist cooperation in the Italian clinical practice

Emanuele Agolini¹, Roberto Chimenz², Danilo Fintini³, Vito Guarnieri⁴, Laura Guazzarotti⁵, Stefano Mora⁶, Leonardo Salviati⁷, Giovanna Weber⁸

¹Medical Genetics Laboratory, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome - Italy

²Pediatric Nephrology Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria G. Martino, Messina - Italy

³Endocrinology Unit, University Pediatric Hospital Department, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome - Italy

⁴Medical Genetics Division, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo, Foggia - Italy

⁵Clinical Pediatric Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Padua - Italy

⁶Pediatric Endocrinology Unit, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan - Italy

⁷Clinical Genetics Unit, Department of Women and Children's Health, University of Padova, Padua - Italy

⁸Vita-Salute San Raffaele University, Department of Pediatrics, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan - Italy

ABSTRACT

Objective: To provide Italian expert opinion-based practical recommendations to improve the cooperation between clinicians and geneticists in order to optimize diagnostic flow and care of X-linked hypophosphatemia (XLH).

Methods: A panel of four geneticists and four clinicians from Italian reference centers for the diagnosis and management of XLH met virtually, first to highlight the critical issues in patient care and then to identify and share proposals to improve the diagnostic and care path of XLH.

Results: Critical issues emerged regarding the transfer of adequate clinical information from clinicians to geneticists, standardization and clarity of genetic reporting, and adequate interactions between clinicians and geneticists during patients' follow-up. The necessary requirements for an appropriate request for evaluation of genetic variants and the need for a clear and clinically useful genetic report were agreed upon. Specifically designed template forms to be adopted with appropriate adjustments were defined and are here proposed for both the clinician's request and the geneticist's report.

Conclusions: The expert group strongly believes that collaboration between clinicians and geneticists should be encouraged in XLH, not only in the diagnostic phase but also during a patient's follow-up, in order to manage patients more comprehensively and effectively.

Keywords: Genetic testing, Hypophosphatemic rickets, Patient care, PHEX, X-linked hypophosphatemia, XLH diagnosis

Introduction

X-linked hypophosphatemia (XLH) is a rare, progressive phosphate wasting disorder, genetically transmitted as a dominant trait and caused by inactivating mutations of the *PHEX* (Phosphate Regulating Gene with Homologies to Endopeptidases on the X chromosome) gene, which is located in the Xp22.1-22.2

locus of the X chromosome (1). The *PHEX* gene encodes for a transmembrane endopeptidase, a protein-cleavage enzyme that is mainly expressed in osteoblasts, osteocytes, and odontoblasts (2-5). Pathogenic variants of the *PHEX* gene result in a loss of function of the corresponding namesake protein, which, in turn, causes an increase in circulating fibroblast growth factor 23 (FGF23) concentration, though the mechanism linking *PHEX* and FGF23 has not yet been fully clarified (6). XLH is the most common cause of inherited phosphate wasting disorders and the most common form of inherited rickets, with an incidence of 1/20,000 (7-9). The clinical spectrum ranges from isolated hypophosphatemia to osteo- and odontomalacia, lower limb deformities, rickets, and disproportionate short stature, usually becoming evident during the first or second year of life. However, in some cases, the condition may not be manifest until adulthood, having sometimes been previously misdiagnosed as short stature (10-12). In XLH, early diagnosis followed by immediate treatment has a strong impact on the patient's

Received: January 22, 2021

Accepted: March 24, 2021

Published online: April 19, 2021

Corresponding author

Roberto Chimenz

U.O. di Nefrologia Pediatrica con Dialisi

A.O.U. G. Martino

Via Consolare Valeria 1

98123 Messina - Italy

rchimenz@unime.it



long-term outcome; however, the diagnosis of this rare condition is often delayed (13).

The diagnosis of XLH is based on the combination of clinical, radiological, and biochemical findings. Hypophosphatemia due to renal phosphate wasting, increased alkaline phosphatase (ALP) activity, and elevated intact FGF23 concentration are the biochemical characteristics of XLH. However, FGF23 concentration is also influenced by other factors, in particular, phosphate intake and vitamin D therapy, and a normal concentration of FGF23 does not exclude XLH (14,15). Confirmation of the clinical diagnosis of XLH by genetic analysis of the *PHEX* gene, with identification of a hemizygous (in males) or heterozygous (in females) pathogenic variant, is recommended in children and adults whenever feasible, as mentioned in Haffner et al. (European Consensus grade B, moderate recommendation) (14). The molecular genetic confirmation of the clinically and biochemically based diagnosis of XLH has been recommended as differentiation from other forms of hypophosphatemic rickets (HR), as there is a high overlap between XLH and other forms of HR both in clinical as well as in laboratory findings (13,14). If genetic analysis is not available, elevated plasma levels of intact FGF23 and/or a positive family history for XLH can support the diagnosis (14). *PHEX* mutations have been found in 87% of familial cases but also in 72% of sporadic cases (16). For this reason, first-generation family members of a patient affected by the disease should be investigated, but in patients with a negative family history, it is recommended that genetic analysis of the *PHEX* gene is performed for confirmation (8,17,18). The latest clinical practice guidelines for the diagnosis and management of XLH recommend offering genetic counseling to patients affected by the disease, which can also enable the screening of at-risk relatives (14).

Different techniques are available for the genetic diagnosis of XLH (12,13). All approaches require proper medical governance for the control of “red flags,” such as obtainment of signed informed consent, compliance with the declared reporting timings, management of emergencies, clarity and reproducibility of the analytical result and of its interpretation, as well as possible reevaluation of the result itself. Effective interaction and cooperation between clinicians and geneticists are crucial to improving the diagnostic process of XLH, starting when the patient’s sample is first sent to the medical genetics laboratory.

Until recently, treatment of XLH was limited to the administration of phosphate and activated vitamin D to try to address the chronic hypophosphatemia. This therapy is associated with variable improvement in the clinical features of XLH and is complicated by adverse events, including nephrocalcinosis and hyperparathyroidism (20). Over the past two decades, research into the pathogenesis of XLH has identified novel potential treatment targets. Since 2019, a fully human monoclonal antibody that specifically targets FGF23 acting on the pathogenetic mechanism of the disease is available in Italy for the treatment of XLH (19,20). The availability of this therapeutic innovation makes it even more important to be able to identify patients as early as possible, to promptly implement the appropriate treatment, and prevent the disease from evolving and degenerating in later stages of life.

This Italian expert opinion paper aims to provide practical recommendations to foster the communication and

collaboration between clinicians and geneticists in order to optimize the diagnostic flow and the care of patients with XLH.

Methods

In June 2020, a group of experts met virtually via the web to discuss the opportunity of producing recommendations aimed at facilitating and making more effective the communication and cooperation between geneticists and clinicians in order to improve the diagnostic flow of XLH and the care pathway of XLH patients. The group comprised a panel of four geneticists and four clinicians (the experts) from National reference centers for the diagnosis and management of XLH (third-level centers), located in different Italian geographical areas (i.e., North West, North East, Center, and South). A brief preliminary survey completed by the panel of experts had identified some failings in the following aspects:

- adequate clinical information about the patients accompanying the request for genetic analysis;
- standardization and clarity of genetic reporting;
- interaction between clinicians and geneticists following genetic diagnosis and patients’ follow-up.

These open issues confirmed the need for standardized protocols to be shared between clinicians and geneticists. According to the personal experience of the experts involved, the diagnostic and management processes were reviewed and discussed, and practical recommendations were issued as proposed hereafter.

Discussion and results

Request for evaluation of genetic variants in a patient with suspected HR

Results from the survey underlined that, while the clinicians seemed to be confident that their requests for genetic analysis were accompanied with adequate clinical information, either following established hospital protocols or at their personal discretion, half of the geneticists complained that this is not always the case. In particular, requests coming from external first- or second-level centers often lack sufficient anamnestic data and clinical information to support the geneticist in better understanding and contextualizing the request itself. Clinicians and geneticists agreed that the request for evaluation of genetic variants in a patient with suspected XLH should meet the following requirements:

- be submitted by means of specific forms;
- include clinical and family history;
- include phenotypic details supporting the diagnostic suspicion;
- when possible, biological samples from parents or other affected family members should be made available at the same time.

Geneticists confirmed that having clinical information at the time of the request is crucial for them, although they acknowledged that it is not easy to have one single form



suitable for all requests, because each condition has its own specificities, especially in the context of rare diseases such as XLH. In any case, the agreed recommendation is to implement and use quite simple forms reporting essential information that can be easily and rapidly completed. A proposal of a specifically designed template form that could be adopted with appropriate adjustments is shown in Table I.

TABLE I - Sample form for the request for assessment of genetic variants in patients with suspected hypophosphatemic rickets

NAME SURNAME SEX ... DATE OF BIRTH			
PHYSICAL EXAMINATION			
	YES	NO	
SHORT STATURE			
CRANIAL ANOMALIES			
DENTAL ABSCESSSES			
BONE DEFORMITY			
ARTICULAR/BONE PAINS			
MUSCLE WEAKNESS			
LABORATORY INVESTIGATIONS			
	NORMAL	INCREASED	DECREASED
Serum ALP			
Serum Ca			
Serum Phosphate			
Serum iPTH			
Serum 1,25(OH) ₂ D			
Serum 25(OH) D			
Ca/Creatinine (U)			
TmPO ₄ /GFR			
FGF23*			
RADIOLOGICAL INVESTIGATIONS			
	NORMAL	PATHOLOGICAL	
RX FEMUR/TIBIA			
RX WRIST and HAND			
FAMILY HISTORY			
	NORMAL	AFFECTED	
FATHER			
MOTHER			
RELATIVE 1			
RELATIVE 2			
RELATIVE 3			
Additional notes:			

*Specify if intact or C-terminal (i-FGF23 or c-FGF23) assay used and laboratory reference ranges.

ALP = alkaline phosphatase; FGF23 = fibroblast growth factor 23; GFR = glomerular filtration rate; iPTH = intact parathyroid hormone.

Genetic analysis report

Another aspect highlighted in the survey results and discussed in depth during the virtual meeting was that clinicians strongly need complete and clear information within the genetic analysis report, in particular for those centers where no genetic counseling service is available, to support the interaction and feedback to the patient and their family. It also has to be considered that the genetic outcome might not necessarily be positive or negative since variants of uncertain significance (VUS) might emerge. In such cases, the analysis is not conclusive and a family mapping exercise could be informative to help in the final definition of the eventual pathogenicity/benignity of the VUS. In this case, the genetic diagnosis would not end with the first report, thus prolonging the diagnostic process. Finally, an initial negative genetic result does not necessarily exclude the diagnostic hypothesis and it might be worth repeating the analysis after a few months, in case new techniques, evaluation panels, and scientific evidence have emerged.

Based on these premises, clinicians and geneticists discussed what information the genetic report should contain to facilitate its interpretation. Summarizing the respective clinicians’ and geneticists’ views, it was agreed that genetic reports should meet the following criteria:

- contain clear and easily interpretable information, correlated with the specified clinical picture;
- describe the pathogenetic variant with appropriate scientific references;
- include sensitivity, specificity, and reliability of the method used;
- follow the American College of Medical Genetics classification (21);
- provide a recommendation on the advisability of a post-test genetic visit, further genetic evaluations for the patient and/or his/her relatives, and genetic counseling.

The proposed example of a comprehensive form for genetic reporting is shown in Table II.

Upon receipt of the first genetic reporting, the expert panel suggestion is that the clinician:

- recheck the “specificity” of the diagnosis;
- consider the extension of the study in “key” family members;
- consider formal maternity/paternal verification (however, it has to be carefully considered that this test may have major ethical and juridical implications);
- consider the study of the inactivation of the X chromosome (X-linked diseases).

In the case of a negative outcome, level II investigations analysis, such as genomic array and Multiplex Ligation Probe Amplification or MLPA (the latter only in females) should be requested. Clinical exome as level II investigation analysis should only be requested if suspecting a condition other than XLH rickets.

Genetic counseling

Genetic counseling is the process of providing individuals and families with information on the nature, inheritance,



TABLE II - Sample form for a genetic analysis report

Type of molecular analysis (NGS, Sanger, MLPA for the PHEX, COL1A1, etc.)
Univocal Patient/Analysis Identification Code
<i>Personal details of the proband and of the applicant</i>
Proband: surname and name, DOB, place of birth, tax code, residence (full address and telephone)
<i>Personal details of the applicant</i>
Physician who requested the analysis (full address, telephone, e-mail)
Clinical indication for the analysis (bone fragility, rickets, etc.)
Source of biological material (blood, DNA, buccal brush, tissue biopsy, etc.)
Results, interpretation, and comments
For negative results (i.e., absence of pathogenic coding mutations/presence of benign variants):
Suggest a clinical reevaluation and in case of confirm, to address toward different analyses (i.e., MLPA)
For positive results:
Name of mutated gene, exon, nomenclature of the variant at DNA and protein level
Inheritance (heterozygosity/homozygosity)
Variant classification (as for ACMG guidelines: VUS, likely pathogenic, pathogenic)
Segregation pattern among the relatives, where available (de novo, paternal, maternal, unknown)
Conclusion: description of the finding with the level of pathogenicity/benignity, defined following the ACMG
Comments 1: list of ACMGC criteria used to classify the variant
Comments 2: description of the pipeline of interpretation criteria established for a given specific laboratory
Methods
In case of a NGS multigenic panel: list of the genes within the panel with their NM
Sensibility and sensitivity of the genetic test
Description of the methodology applied (NGS platform, molecular biology kits, equipment)
Limits of the genetic test (usually NGS does not identify exon deletion/duplication nor mosaicism)
References (either for the methods applied and the results interpretation)
Signature and issue date

ACMG = American College of Medical Genetics; ACMGC = ACMG Classification; COL1A1 = collagen type I alpha-1 chain; DOB = date of birth; MLPA = multiplex ligation-dependent probe amplification; NGS = next-generation sequencing; NM = neutrophil migration; VUS = variants of uncertain significance.

and implications of genetic disorders to help them make informed medical and personal decisions (12). The growth of the profession of genetic counseling is progressing in parallel with the professional development of individual genetic

counselors, which in Italy is, unfortunately, slower than it should be. The experts hope that the next decade will see an increase in educational paths and opportunities for professional advancement. Currently, third-level centers have a genetic counseling service, but this is not often the case in first- and second-level ones. The experts' recommendation is to have the genetic report delivered to the patient through a dedicated genetic counseling service, as also suggested in the recent European recommendations by Haffner et al. (14). However, acknowledging that a genetic counseling service is not always available, the experts recommend that, in the absence of a genetic counselor, the response to the patient should be given by the clinician. The possibility of referring the patient to external genetic counseling centers should also be considered.

Follow-up after genetic reporting

Within the results of the preliminary survey, it emerged that about 50% of the geneticists involved in the expert panel complained that they do not receive feedback from the clinicians regarding their genetic examination, especially when the request comes from external centers. During the virtual meeting discussion on this point, geneticists stressed that they believe that clinician's feedback could be extremely useful for the patient's subsequent follow-up. First, the genetic report may not end with the first result, because a family segregation study may be necessary. Second, the genetic analysis could be negative, disconfirming the clinician's diagnostic hypothesis. However, the negative result of the genetic test does not rule out the clinical hypothesis, since the phenotype remains fundamental, and direct confrontation is mandatory. In these cases, the geneticist's opinion on how to proceed and on the need to investigate first-generation family members is of major importance. Geneticists also claimed the usefulness of sharing outcome-related information with clinicians, even before reporting. For all of these reasons, it was agreed that collaboration is extremely helpful to plan an appropriate follow-up.

Conclusions

XLH is the most common form of hereditary rickets. However, clinicians, geneticists, and patients complain of the paucity of information and specific guidelines, which may lead to misdiagnosis and inappropriate management (11). The latest clinical practice guidelines (14) provided helpful recommendations for the management of the condition and recognized that "whenever possible, the diagnosis should be confirmed by molecular genetic analysis," also given that the diagnostic reliability of the FGF23 assays available in Italy is not fully reliable. A panel of clinicians and geneticists working in reference centers and experts in the diagnosis of rare inherited diseases, such as XLH, met in June 2020 to discuss the best flow to guide genetic confirmation of diagnosis and suggest recommendations to be followed. As an output of the discussion, experts strongly believe that collaboration between clinicians and geneticists should be encouraged, not only in the diagnostic phase but also during the patient's follow-up, to be able to manage patients more comprehensively and effectively. With the aim of favoring such cooperation, these brief

practical recommendations have been produced, accompanied by templates of forms (suggestions to be adapted as appropriate) in order to helpfully provide clearer and more understandable requests and reports to ultimately optimize the diagnostic flow and management of patients with XLH.

Acknowledgments

We thank Renata Perego, an independent medical writer, for providing editorial support on behalf of Health Publishing & Services Srl. This assistance was funded by Kyowa Kirin Srl.

Disclosures

Conflict of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial support: Financial support for the preparation and publication of the article was provided by Kyowa Kirin Srl.

References

- Francis F, Strom TM, Hennig S, et al. Genomic organization of the human PEX gene mutated in X-linked dominant hypophosphatemic rickets. *Genome Res.* 1997;7(6):573-585. [CrossRef PubMed](#)
- Lipman ML, Panda D, Bennett HP, et al. Cloning of human PEX cDNA. Expression, subcellular localization, and endopeptidase activity. *J Biol Chem.* 1998;273(22):13729-13737. [CrossRef PubMed](#)
- Sabbagh Y, Boileau G, Campos M, Carmona AK, Tenenhouse HS. Structure and function of disease-causing missense mutations in the PHEX gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(5):2213-2222. [CrossRef PubMed](#)
- Beck L, Soumounou Y, Martel J, et al. Pex/PEX tissue distribution and evidence for a deletion in the 3' region of the Pex gene in X-linked hypophosphatemic mice. *J Clin Invest.* 1997;99(6):1200-1209. [CrossRef PubMed](#)
- Ruchon AF, Tenenhouse HS, Marcinkiewicz M, et al. Developmental expression and tissue distribution of Pex protein: effect of the Hyp mutation and relationship to bone markers. *J Bone Miner Res.* 2000;15(8):1440-1450. [CrossRef PubMed](#)
- Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):58. [CrossRef PubMed](#)
- Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):491-497. [CrossRef PubMed](#)
- Beck-Nielsen SS, Brixen K, Gram J, Brusgaard K. Mutational analysis of PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets. *J Hum Genet.* 2012;57(7):453-458. [CrossRef PubMed](#)
- Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):125-136. [CrossRef PubMed](#)
- Feng JQ, Clinkenbeard EL, Yuan B, White KE, Drezner MK. Osteocyte regulation of phosphate homeostasis and bone mineralization underlies the pathophysiology of the heritable disorders of rickets and osteomalacia. *Bone.* 2013;54(2):213-221. [CrossRef PubMed](#)
- Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2011;26(7):1381-1388. [CrossRef PubMed](#)
- Ruppe MD. X-linked hypophosphatemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. *GeneReviews*. [Internet] Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 2012 Feb 9:1993-2020. [updated 2017 Apr 13]
- Thiele S, Werner R, Stubbe A, Hiort O, Hoepfner W. Validation of a next-generation sequencing (NGS) panel to improve the diagnosis of X-linked hypophosphatemia (XLH) and other genetic disorders of renal phosphate wasting. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(5):497-504. [CrossRef PubMed](#)
- Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(7):435-455. [CrossRef PubMed](#)
- Endo I, Fukumoto S, Ozono K, et al. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients: proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone.* 2008;42(6):1235-1239. [CrossRef PubMed](#)
- Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen TM, Esterle L, Garabédian M, Jehan F. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet.* 2009;125(4):401-411. [CrossRef PubMed](#)
- Ruppe MD, Brosnan PG, Au KS, Tran PX, Dominguez BW, Northrup H. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and DMP1 in a cohort of patients with hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(3):312-318. [CrossRef PubMed](#)
- Morey M, Castro-Feijóo L, Barreiro J, et al. Genetic diagnosis of X-linked dominant hypophosphatemic rickets in a cohort study: tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH)2D serum levels are associated with PHEX mutation type. *BMC Med Genet.* 2011;12(1):116. [CrossRef PubMed](#)
- Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1987-1998. [CrossRef PubMed](#)
- Imel EA, White KE. Pharmacological management of X-linked hypophosphatemia. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(6):1188-1198. [CrossRef PubMed](#)
- Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST; Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med.* 2011;13(7):680-685. [CrossRef PubMed](#)



Orthopaedic device manufacturers' perspective on MDR compliance

Peter Fennema¹, Hassan Achakri²

¹AMR Advanced Medical Research, Clinical Evidence, Männedorf - Switzerland

²Zimmer Biomet, Clinical Affairs, Zug - Switzerland

Dear Editor,

The Medical Devices Regulation (MDR 2017/745) will finally go into effect on May 26, 2021. We anticipated this event and shared our perspective in a recent article published in AboutOpen | HTA & Market Access (1).

All stakeholders (manufacturers of medical devices, notified bodies, competent authorities, medical device coordination group, etc.) have been working towards this for years! What's known for certain is that there's a bumpy road ahead. Eudamed, a central element within the MDR, is not fully functional yet. Many guidance documents (MDCG) are still in preparation. The notified bodies have insufficient capacity, and many of them have not (yet) been designated to certify products under MDR. We hold our breath for 2024, the year that all medical devices under the MDR must be certified.

Listening to the market, we note that there is still much uncertainty among manufacturers. One problem is that the interpretation of the MDR still differs between the notified bodies on essential points. This may lead to an uneven playing field that could eventually create unfair competition if these differences and alignment are not addressed.

We still think there's a possibility that the MDR will ultimately lead to more bureaucracy, paperwork, and regulatory activity for its own sake. In particular, post-market clinical studies with limited patient population and participating investigators will have a marginal impact on patient safety. Alternative methods to traditional clinical studies such as independent registries should be strongly considered. Consequences, if not considered, include removal of devices and therapies from the European marketplace, denying patients and healthcare professionals access to safe and performing legacy devices.

The stakes are high. Needless to say, we hope that the ultimate goal of the MDR – to market products that meet the highest safety standards – will be achieved. Time will tell

Reference

1. Fennema P, Achakri H. Getting your devices ready for MDR compliance – a clinical approach and orthopaedic device manufacturers' perspective. AboutOpen. 2019;5(1):70-75. [CrossRef](#)

Received: May 12, 2021
Accepted: May 14, 2021
Published online: May 20, 2021

Corresponding author

Peter Fennema
AMR Advanced Medical Research
Clinical Evidence
Männedorf - Switzerland
peter.fennema@amr-cro.com



Comunicazione social delle aziende Pharma in Italia: analisi quantitativa e qualitativa dei dati ricavati da un Osservatorio Social

Francesco Tissoni¹, Giulia Venditti², Martina Canzano²

¹Università degli Studi di Milano, Milano - Italy

²HPS AboutPharma, Milano - Italy

Pharma industry social communication in Italy: quantitative and qualitative analysis of data from a Social Observatory

Introduction. We developed a Social Observatory in the HealthCare (HC) & Pharma sector to better understand how the focus by Pharma companies on social communication has been implemented, following the new legislation that allows social advertising for over the counter (OTC) drugs.

Methods and results. Activity on social networks between 01/06/2018 and 31/05/2019 has been analysed. The social channels monitored were: Facebook, Instagram, LinkedIn, Twitter and YouTube. Activity from 13 companies with HQ in Italy (Abiogen, Alfasigma, Angelini, Chiesi, Doc Generici, Dompé, Italfarmaco, Kedrion, Mediolanum, Menarini, Molteni, Recordati, Zambon) and 16 companies with HQ elsewhere (Abbvie, Amgen, Amway, Bayer, Gilead, GSK - Glaxo SmithKline, J&J/Janssen, Merck Serono, MSD, Nature's Bounty, Novartis, P&G, Pfizer, Reckitt Benckiser, Roche, Sanofi) was captured and analysed using both quantitative and qualitative techniques. Italy HQ companies seem to use these channels to a lesser extent compared to companies HQs elsewhere. Examples of all the different Brand characters (i.e. Friendly, Playful, Warm, etc), tones (personal, honest, humble, etc) and purposes (engage, entertain, educate, etc) were captured and discussed in detail in the article.

Conclusions. Pharma companies have a wide-ranging approach to communicating through social media. These data represent an important baseline to carefully analyse the evolution of social communication of HC&Pharma sector in Italy.

Keywords: Big Pharma, Digital communication, HealthCare, Social communication, Social network

Introduzione

L'attenzione del mondo Pharma per l'ambito social è in costante aumento. Tuttavia, la comunicazione in ambito HealthCare presenta una serie di peculiarità significative che la differenziano nettamente da tutti gli altri ambiti di applicazione della comunicazione social. Le differenze più marcate si evidenziano nell'ambito dei farmaci soggetti a obbligo di prescrizione, in cui esistono le tre figure

essenziali: il "decisore", vale a dire il medico che prescrive, il "dispensatore", vale a dire il farmacista, e il "cliente finale", che è il paziente. Questo scenario è profondamente regolamentato nei confronti dell'HealthCare Professional (HCP) ed è vietato qualsiasi tipo di comunicazione diretta di prodotto al cliente finale.

Anche lo scenario della comunicazione dei farmaci over the counter (OTC) è fortemente regolamentato; l'introduzione di una normativa innovativa nel 2018 (1) ha, tuttavia, consentito di sviluppare progetti di comunicazione sempre più complessi e articolati. È, quindi, nata la necessità di analizzare la comunicazione social che si è sviluppata a seguito della normativa, per poter identificare degli indici che possano aiutare a classificarne tipologia e risultati.

Materiali e metodi

L'indagine dell'Osservatorio ha coperto il periodo subito successivo alla nuova normativa e compreso tra il 1 giugno 2018 e il 31 maggio 2019, per dodici mesi complessivi di monitoraggio.

Received: April 29, 2021
Accepted: May 13, 2021
Published online: June 19, 2021

Corresponding author

Francesco Tissoni
Università degli Studi di Milano
Via Noto 6
20141 Milano - Italy
francesco.tissoni@unimi.it



Aziende e canali social monitorati

I canali social monitorati sono stati: Facebook, Instagram, LinkedIn, Twitter e YouTube, una serie di Social Network Sites e Social Media generalisti ampiamente presidiati dalle aziende con HQ in Italia per attività di Social Media Marketing (2). La ragione della scelta dipende dalla loro diffusione in Italia: secondo i dati Hootsuite, fino a febbraio 2020 erano i 5 social più utilizzati dagli italiani (3).

Le aziende monitorate sono state le seguenti. Le prime 13 aziende per fatturato con Headquarter in Italia (“aziende HQ Italia”) sono: Abiogen, Alfasigma, Angelini, Chiesi, Doc Generici, Dompé, Italfarmaco, Kedrion, Mediolanum, Menarini, Molteni, Recordati e Zambon Group. Le Top 10 Consumer Health Company e le Top 10 Pharma Company, aziende operanti anche in Italia, ma con HQ all'estero (“aziende HQ estero”) sono: Abbvie, Amgen, Amway, Bayer, Gilead, GSK-Glaxo SmithKline, Johnson & Johnson/Janssen, Merck Serono, MSD, Nature's Bounty, Novartis, P&G, Pfizer, Reckitt Benckiser, Roche, Sanofi.

La modalità di raccolta dati è partita dall'individuazione, sul sito web dell'azienda monitorata, dei prodotti su cui l'azienda possa fare comunicazione digitale, tipicamente: SOP, OTC e Dispositivi medici (4,5).

Successivamente, abbiamo ricercato, all'interno dei vari canali social monitorati, la presenza di pagine, canali e hashtag dedicati ai prodotti individuati. Per uniformità di analisi, sono state prese in considerazione solo le pagine in lingua italiana.

Selezionate alcune pagine o canali di partenza (per esempio, il canale YouTube o Twitter di un Brand, la pagina Facebook di un'azienda o di un prodotto), il contenuto è stato esplorato mediante lettura diretta, permettendo, così, di individuare tendenze o temi di interesse, hashtag, sottopagine o gruppi dedicati.

Su questi dati abbiamo, quindi, effettuato sia analisi quantitative che analisi qualitative.

Analisi quantitativa

Per l'analisi quantitativa sono stati presi in considerazione i seguenti parametri:

Numero dei fan: il numero dei fan (e dei follower) di una pagina (o di un canale) è un primo segnale dello stato di salute di una pagina o di un canale social. Il dato è importante, ma non può essere ritenuto valido in assoluto, considerata la relativa facilità con cui si può procedere a una campagna mirata di acquisizione di like o di follower. Dal momento che il dato è variabile e tende a crescere, tale dato è stato registrato alla data dell'analisi, in modo che fosse coerente con il resto dei dati registrati.

Numero dei post: la quantità di post prodotti in un dato tempo da una pagina o da un canale è un segno preciso e rivelatore della strategia di comunicazione adottata; si tratta di un parametro di valore assoluto e indiscutibile, che permette di valutare lo stato di attività di una pagina e la sua crescita o decrescita nel tempo.

Post con maggiore o minore traffico: consente di vedere quali post sono stati preferiti dagli utenti e quali, invece, hanno ottenuto meno gradimento.

Reazioni: le reazioni sono il primo indizio del gradimento di un post. Da quando, nei Social Network e nei Social

Media, sono stati introdotti i pulsanti reaction, il conteggio si è fatto più complesso, perché un numero elevato di reaction non è necessariamente indizio di gradimento. Tale parametro deve essere, perciò, valutato su base qualitativa (cfr. sotto). Da un punto di vista meramente quantitativo, il numero di reazioni è indizio della popolarità e della diffusione di un post.

Commenti: i commenti sono il secondo indizio di gradimento di un post. In particolare, sono un indizio della vivacità e della partecipazione della community. Resta necessaria una valutazione qualitativa per valutarne l'impatto.

Condivisioni: sono il terzo e più importante indizio della popolarità e della diffusione di un post. In particolare su Facebook è necessario verificare che esista una proporzionalità attesa fra il numero dei fan/follower e il numero medio di interazioni sui singoli post. Le reaction, presenti su Facebook e su LinkedIn (rispettivamente, Like, Love, Haha, Wow, Sad e Angry su Facebook e Like, Celebrate, Love, Insightful e Curious su LinkedIn), vanno censite dal punto di vista quantitativo e qualitativo, valutando, se possibile, l'intenzione dell'utente che le ha inserite.

Di complessa analisi sono soprattutto le reaction di tipo negativo: va compreso, nei limiti del possibile, se una interazione negativa si riferisce a una disapprovazione verso chi scrive o verso il contenuto di cui chi scrive sta parlando.

Un esempio: il 7 maggio 2019, Sanofi Italia ha pubblicato su Facebook un post con un video in occasione della Giornata Mondiale dell'Asma (6). Ci sono molte reazioni, pari a 131, nel periodo monitorato; ma due di esse presentano l'emozionon “Haha”. Solo i commenti permettono di comprenderne la ragione: il testo del post annuncia “scopriamo le verità nascoste”, ma il video serve a lanciare una ricerca, che, però, è disponibile soltanto in lingua inglese. Gli esempi di questo tipo sono, ovviamente, molteplici: è solo con l'analisi qualitativa manuale che si riesce a estrapolarne il reale significato.

Esame a campione della Community: le campagne di acquisizione di fan o di follower possono determinare la presenza, fra i commenti o le reazioni di una pagina, di utenti dal profilo totalmente incongruo con il messaggio con il quale hanno interagito, facendo sospettare si tratti di profili fake o di persone pagate per farlo. Questi ultimi utenti sono reali, ma il loro valore in termini di comunicazione digitale è nullo. Per comprendere l'incidenza di questo tipo di profili sul totale dei fan, occorre procedere a una verifica manuale, di solito condotta in percentuale (10% sui numeri bassi, 5% o meno su numeri più alti). Durante l'Osservatorio, sono emerse queste tipologie di profili sospetti: profili falsi, inattivi (se si esclude la partecipazione a una o più pagine Brand) e vuoti e profili reali di persone non italiane senza alcun rapporto presumibile con la pagina, che commentano i post nella loro lingua senza alcun rapporto con il contesto. Il caso più interessante è, però, rappresentato dalla presenza, in numerose pagine di prodotto, di veri e propri cluster di utenti: profili reali, che interagiscono con la pagina e che nei commenti si taggano l'un l'altro e ripetutamente (in post diversi), in maniera sistematica ed evidentemente innaturale.



Analisi qualitativa

L'analisi qualitativa consente di ottenere alcuni dati oggettivi che possano essere ricondotti sia alla comunicazione istituzionale sia a ciascun prodotto, progetto o iniziativa che le aziende monitorate abbiano comunicato sui social network e sui social media monitorati. Essa è un complemento necessario della componente quantitativa e permette di avere un quadro realistico e completo e di trasformare i dati in informazioni attendibili, valutando, così, in modo corretto l'impatto e la qualità della comunicazione.

Considerati gli enormi volumi di materiale da analizzare, nel nostro studio l'analisi qualitativa è stata condotta non sulla totalità dei post, ma su base percentuale, come di volta in volta definito.

Sono stati presi in considerazione i seguenti parametri:

- **Temi trattati:** l'esame dei post del periodo preso in esame ha permesso di valutare quali siano stati i temi considerati più interessanti dai singoli Brand/Pagine/Canali e ha consentito di intercettare tutti i relativi hashtag, fornendo ulteriore spunto alla ricerca.
- **Brand Voice:** punto di partenza preso in esame per questa delicatissima metrica è la matrice sviluppata nel 2011 da Stephanie Schwab (7) (Fig. 1). La matrice risulta congrua con i più recenti studi di psicologia del linguaggio e di linguistica dei media (8,9). Nel nostro studio, ne abbiamo sviluppato un'interpretazione originale, come illustrato dagli esempi tratti dall'analisi dell'Osservatorio.



Fig. 1 - Social Media Brand Voice di Stephanie Schwab (7), per gentile concessione dell'Autrice.

Character/Persona

Con Brand Character o Brand Persona, si intende l'insieme di attributi e caratteristiche umani associati alla marca, che le conferiscono una personalità ben distinta. L'importanza del carattere del Brand è tale che un consumatore può relazionarsi con esso creando una connessione emotiva con i suoi valori (10).

Friendly (amichevole). È una persona che cerca l'armonia con gli altri e che è disponibile ad aiutare chi è in difficoltà. La

persona di indole amichevole cerca spesso di fare da paciere e di negoziare, ha un importante ruolo nel gruppo ed è spesso legata a tratti come onestà e lealtà disinteressata, gentilezza, sensibilità e disponibilità. Un amico si esprime in tono informale e confidenziale: può dare consigli, come un professore, ma lo fa non dall'alto del suo sapere, bensì basandosi sulla sua esperienza. Caratteristico della comunicazione friendly è anche l'uso di emoticon.

Esempio (11):

È tempo di vacanza, gite e weekend con gli amici ☀️. Nature's Bounty® lo sa bene, per vivere con vitalità ogni singola giornata l'equilibrio intestinale deve essere un fedele compagno di viaggio. Scopri il nostro probiotico masticabile dal gusto gradevole 😊 <http://www.naturesbounty.it/product/vitalita-flora-masticabile> #ReachYouHealthyBest #ProbioticDigestion #Vitalità-FloraMasticabile #Wellbeing

Playful (scherzoso, giocoso). Questa persona si esprime in modo lieve, comunicando anche contenuti seri mediante giochi di parole, battute o, comunque, una sua specifica leggerezza. Nel nostro ambito HealthCare and Pharma, questo tono di voce è associato spesso alla comunicazione di prodotto, ma talora anche a tematiche apparentemente più serie (12).

Esempi (13,14):

#Venerdì17, non è vero ma ci credo <https://bddy.me/2VyhS5K> #LaSaluteVienCuriosando.

In questo caso, la forma scherzosa accompagna un contenuto abbastanza serio, che veicola, tramite il link, un articolo di psicologia che spiega il fenomeno da un punto di vista accademico.

#OffriUnPolase al tuo collega! #OffriUnPolase al collega di scrivania che non smette di lamentarsi del caldo.

Warm (cordiale, appassionato). Il carattere warm cerca di mettere a suo agio l'interlocutore, parlandogli con tono cordiale e cercando di entrare in empatia con lui (15). È il tono normalmente utilizzato per augurare buone feste, per invogliare altri a partecipare a iniziative interessanti o utili e per comunicare un successo importante per l'azienda o il team che l'ha conseguito. Questo tono di comunicazione spesso cerca di trasmettere vivacità utilizzando segni di interpunzione caratteristici, come il punto interrogativo e quello esclamativo.

Esempio (16):

Corri a donare la Terapia Ricreativa! Il prossimo 7 aprile il Pfizer Running Team parteciperà alla Milano Marathon 2019 per sostenere Dynamo Camp, associazione che offre terapie ricreative a bambini affetti da patologie gravi e croniche e che implementa programmi speciali per aiutare le loro famiglie. Con i proventi raccolti, Dynamo Camp regalerà a 25 famiglie con bambini e



ragazzi affetti dalla SMA la possibilità di vivere un'esperienza indimenticabile al Camp.

Authoritative (autorevole, autoritario). Il carattere authoritative asserisce qualcosa con autorevolezza, facendo leva sulla propria autorità o su quella altrui. Nell'ambito HealthCare and Pharma, ciò si esprime spesso mediante la citazione di normative o leggi definite in un particolare sistema giuridico e dichiarazioni dell'OMS o del nostro Ministero della Sanità ecc.; in altri casi, l'autorità è, per così dire, autoriferita: sono lo stesso Brand o persone del Brand che citano sé stessi o che parlano in terza persona.

Esempi (17,18):

Molteni Farmaceutici parteciperà alla tavola rotonda "#Packaging 4.0: efficienza e flessibilità al servizio della mass customization", che si terrà il 20 maggio, presso la Fondazione Golinelli di Bologna, con un intervento sulla "#serializzazione delle confezioni medicinali: requisito regolatorio e opportunità per l'innovazione tecnologica", tenuto da Tiziano Petrucciani quality & tech. development director.

Linee guida #Oms per combattere #demenza: sì esercizio fisico, no fumo <https://bddy.me/2VyVf12>

Inspiring (ispiratore). Il profilo inspiring è capace di ispirare profondamente un'altra persona, mediante frasi o comportamenti esemplari, suggeriti come modello implicito o esplicito. Normalmente, la persona inspiring non dà consigli diretti, ma suggerisce e stimola sia riflessioni sia comportamenti. Questo tono è spesso utilizzato dai Brand che comunicano mediante testimonianze di pazienti o nelle pagine dedicate alla medicina narrativa.

Esempio (19):

"Mettetevi comodi, prendete un bel respiro a fondo, la copertina, e comunichiamo." Demasiado Corazon comincia così il suo racconto. Un tourbillon di avvenimenti, che passa attraverso malattie e terapie diverse, concludendosi sempre con un ritorno alla vita (19).

Professorial (professorale). Un professore si esprime in modo autorevole e il suo carattere distintivo è quello di voler insegnare. A questo proposito, è utile distinguere fra "insegnamenti" e semplici "informazioni": gli insegnamenti possono assumere la forma di consigli e hanno la funzione di istruire; le informazioni, invece, sono più limitate e hanno il carattere di notizie o nozioni raccolte o comunicate nell'ambito di un'utilizzazione pratica o immediata.

Esempi (20,21):

#LoSapeviChe la Varicella può portare ad altre infezioni? #ESPID2018.

Le esperienze riportate dai pazienti rappresentano una componente importante di un approccio olistico alla qualità assistenziale. Le attese del paziente sul trattamento e sulla gestione globale delle patologie

potrebbero essere indicative della sua rappresentazione della malattia, del grado di soddisfazione ottenuto e delle sue speranze riguardanti la qualità assistenziale.

Tone

Il tono è la modalità con la quale il carattere o la persona nel Brand si possono manifestare nella comunicazione, sia scritta che parlata (22).

Personal (personale). Si tratta di un tono informale, che si rivolge direttamente all'interlocutore o che comprende il parlante e il pubblico in un noi collettivo (23). Questa tipologia è particolarmente usata nella comunicazione per rivolgersi all'interlocutore, soprattutto nel caso di inviti a eventi.

Esempi (24,25):

Anche noi di #Pfizer facciamo la nostra parte per la salvaguardia dell'ambiente e in occasione della #GiornataMondiale della Terra vogliamo ricordare il nostro contributo.

Pfizer Italia investe numerose risorse per migliorare i propri processi produttivi, aggiornare impianti e macchine di produzione e rendere maggiormente efficienti, dal punto di vista energetico, gli stabilimenti. I progetti Energy Conservation, Thinking Green e Energy Saving prevedono di recuperare competitività attraverso uno sviluppo sostenibile e un programma di conservazione energetica. Maggiori informazioni → <http://bit.ly/2Gjaire>

Soluzioni digitali che migliorano la qualità di vita dei #pazienti: hai ideato o progettato un'app o una tecnologia? Partecipa al bando di concorso #PDHA18, Patients' #DigitalHealth Awards, il primo premio in cui sono le #AssociazioniPazienti le protagoniste! <https://bddy.me/2nhx88k>

Honest (onesto). È un tono conversazionale utilizzato nella comunicazione digitale, soprattutto in presenza di crisi, quando il Brand ammette un errore, rivendicando, però, nel contempo, un atteggiamento rispettoso nei confronti dell'interlocutore, ammettendo, senza giri di parole, il problema e cercando di risolverlo. Nel caso HealthCare and Pharma si verifica anche un altro esempio di questo genere di tono, quando si comunicano in maniera critica e problematica i risultati di uno studio clinico.

Esempio (26):

Alcuni dei geni associati al consumo regolare di cannabis sono anche legati a una maggiore vulnerabilità alla schizofrenia e ad altre condizioni psichiatriche: è quanto emerge da uno studio pubblicato su Nature Neuroscience. Lo studio sembra suggerire che chi è geneticamente più predisposto a sviluppare schizofrenia sia anche più incline al consumo di cannabis, ma non si può escludere la possibilità di una relazione di senso opposto e di tipo causale, ossia che il

consumo regolare di marijuana possa slatentizzare in chi è predisposto alla manifestazione di condizioni psichiatriche. La relazione tra uso di droghe e malattie psichiatriche è sempre complessa, e lo studio non fa che aggiungere un tassello a un puzzle ancora confuso.

Humble (modesto). Tono conversazionale poco utilizzato nel nostro contesto, dove, di frequente, la comunicazione di un Brand è centrata su se stessi e prevalgono personas autorevoli o professorali. Questo tono di voce è caratterizzato dall'affettazione di modestia, reale o presunta tale, e dal desiderio di comunicare i propri successi o il proprio credo in tono minore.

Esempi (27,28):

.@visitamiapp è una piattaforma che funziona, i dati lo testimoniano, e la soddisfazione degli utenti è alta. Cerchiamo continuamente di migliorare per perfezionare il servizio, abbiamo molte idee per il futuro #G4A.

Sicurezza ed efficacia dei nostri vaccini rigorosamente controllate dalle Autorità sanitarie e dimostrate da decenni di utilizzo per milioni di persone: come sempre, in questi casi, faremo gli opportuni approfondimenti, valutazioni e azioni sugli studi presentati #nessunainerzia.

Direct (diretto e/o esplicito). Il tono diretto o esplicito va rapidamente al punto, senza giri di parole. Si tratta di un tono conversazionale molto utilizzato, quando occorre comunicare un fatto nella sua essenzialità. In ambito HealthCare and Pharma è impiegato spesso.

Esempi (29,30):

2017: #nati solo 458.151 #bambini, minimo storico dall'Unità d'Italia <https://bddy.me/2LSdGcz>

La #solitudine fa male al #cuore <https://bddy.me/2L-RLF5b> via @sole24ore

Clinical (clinico/medico). Tono di voce caratterizzato dall'utilizzo di termini specifici afferenti alla sfera clinica o medica. In qualche caso può sovrapporsi a un tono di tipo scientifico, ma, nella maggioranza dei casi, soprattutto nel contesto della comunicazione HealthCare and Pharma, risulta ben individuabile.

Esempi (31,32):

Lo scompenso cardiaco può ridurre la velocità con cui il sangue, ricco di ossigeno, raggiunge tutto il corpo, compreso il cervello: questo può avere effetti anche sul tuo umore. Scopri di più su: [Online](#).

La valutazione dei biomarcatori predittivi va effettuata alla diagnosi #VinciamoControilCancro.

Scientific (scientifico). Tono di voce caratterizzato dall'uso di termini scientifici, non necessariamente complessi. In ambito HealthCare and Pharma si nota l'impiego di un linguaggio scientifico abbastanza semplice, soprattutto in relazione a farmaci OTC o integratori.

Esempio (33):

Il freddo ti butta giù? Fai il pieno di vitamine B6 e B12 con Polase Ricarica Inverno, il tuo alleato per superare le giornate più grigie. Provalo!

Language

Con Brand Language si intende l'insieme di parole, frasi e termini tecnici che un Brand utilizza per comunicare se stesso o i suoi prodotti (34).

Complex (complesso). Il linguaggio complesso è, in italiano, ricco di subordinate e incisi e caratterizzato dall'impiego di vocaboli la cui comprensione può presentare delle difficoltà. Benché esistano sistemi automatici per valutare il livello di complessità del linguaggio (35), tali tool sono, per la lingua italiana, ancora immaturi e si è preferito procedere mediante interpretazione diretta.

Esempi (36,37):

Oggi è la #GiornataDellaTerra #EarthDay. Anche #AbbVie è impegnata a ridurre l'impatto ambientale, dimezzando l'utilizzo dell'acqua di falda, destinando oltre l'84% dei rifiuti al riciclo e autoproducendo più del 90% dell'energia. Scopri le iniziative <http://bit.ly/2KWIUVN>

L'empatia non è compassione né simpatia, ma è un movimento spontaneo verso il pensiero e il sentire dell'altro, che si manifesta con modalità diversificate che evolvono nel tempo. Laura Boella, docente di Filosofia morale all'Università degli Studi di Milano, parla del ruolo dell'empatia e della narrativa nel lavoro di cura.

Simple (semplice). Il linguaggio semplice è caratterizzato dalla prevalenza dell'uso nominale, da frasi brevi e dalla scelta di un lessico convenzionale e comprensibile a tutti. Naturalmente, la distinzione fra un linguaggio semplice e un linguaggio complesso non può essere assoluta, ma deve essere contestualizzata in relazione al tipo di pubblico a cui è rivolta la comunicazione. Nel caso della comunicazione HealthCare and Pharma, comunque, la semplicità assoluta la si può trovare nella comunicazione di prodotto, soprattutto in prodotti pensati per un largo consumo; casi interessanti di semplicità relativa, contestualizzata, si trovano, invece, nella comunicazione ufficiale di Brand.

Esempi (38,39):

Enterogermina Viaggi: gita fuori porta. Inaugura l'estate con una bella gita tra i paesaggi e le specialità liguri! Goditi un'ottima focaccia senza pensarci troppo. La tua vacanza è più serena con Enterogermina Viaggi. #AmoLaMiaPancia.

Il sole e le alte temperature mettono a rischio la conservazione dei medicinali; per non ridurne l'efficacia, la qualità e la sicurezza basta seguire pochi semplici ma utili accorgimenti <https://bddy.me/2nquCwl>.

In quest'ultimo esempio, il concetto di "conservazione dei medicinali" non è, in sé, elementare, ma semplice è il linguaggio adottato nella comunicazione.

Savvy (esperto). Il linguaggio caratteristico dell'esperto è una forma di linguaggio che denota, di solito, una conoscenza approfondita di un particolare argomento. I consigli dell'esperto sono precisi e circostanziati. Nella comunicazione HealthCare and Pharma, spesso, il tono dell'esperto si confonde con quello dell'insider, sovrapponendosi. Durante l'analisi abbiamo cercato di tenerli distinti, nel modo più netto.

Esempio (40):

#saluteinviaggio febbraio e marzo-giugno e settembre sono i periodi migliori per un viaggio in Africa, in Kenya, alle falde del Kilimangiaro. E se, contro il famoso mal d'Africa, non vi è alcun rimedio, possiamo invece prevenire situazioni spiacevoli effettuando le vaccinazioni consigliate: Epatite A e B, Malaria, Difterite, Febbre tifoide, Poliomielite.

Jargon-Filled (gergale). Il linguaggio gergale è caratterizzato dall'utilizzo di un linguaggio, definito gergo, che, normalmente, è parlato da persone che fanno parte di una medesima community, contribuendo a definirne l'identità. Si differenzia dal linguaggio "savvy", perché il gergo non implica la conoscenza profonda o particolare di un argomento, e si distingue dal linguaggio insider (membro), perché non implica necessariamente l'appartenenza del parlante a una determinata categoria ancora più ristretta, nel nostro caso, per esempio, l'essere medico, infermiere, OSS, dipendente di un'azienda Pharma e così via.

Esempio (41):

@ranci1 durante le Q&A di #Startup Discovery a @FrontiersHealth Milano. Obiettivo: capire la value proposition di #startup innovative nel campo della #digitalhealth.

Nell'ambito della comunicazione HealthCare and Pharma, il linguaggio jargon-filled si nota nell'impiego di termini legati alla sfera del digitale e agli anglicismi del linguaggio aziendale e del marketing.

Per capire bene la differenza con Insider (membro), è opportuno considerare nel suo insieme la comunicazione nelle pagine e nei canali Friliver Sport di Dompé (nel periodo monitorato, le pagine/canali attivi di Friliver Sport erano su Facebook, Instagram e YouTube). Come testimonial, nel periodo preso in esame, era stata prescelta la triatleta Alice Betto e, perciò, molti post trattavano di triathlon.

La comunicazione nelle pagine risulta priva di termini tecnici specifici (ricavabili, per esempio, dai regolamenti ufficiali della FITRI, Federazione Italiana Triathlon), laddove, invece, abbondano termini più abbordabili, gergali appunto, propri

di chi è appassionato di questo sport, ma non è, in senso proprio, un triatleta.

Insider (membro). È il linguaggio parlato da chi è membro di una particolare organizzazione o affiliato ad essa. Risulta ampiamente usato in contesti lavorativi o di particolari categorie di persone devote a un particolare hobby (per esempio, i runner). Si caratterizza per un ampio, quasi sistematico, impiego di termini, il cui significato è comprensibile solo a chi opera in un determinato contesto e risulta poco o per nulla comprensibile agli esterni. Questa forma di linguaggio è caratterizzata da uso di sigle, acronimi e termini tecnici.

Esempio (42):

Nonostante le significative evidenze che implicano un ruolo importante per i neutrofilii nella trombosi, il loro impatto nel processo trombotico è rimasto una questione controversa <https://bddy.me/2NdWwKM>.

Fun (divertimento). Un linguaggio che vuole suscitare il divertimento si caratterizza per il tono leggero e semplice e il desiderio, riuscito o meno, di rallegrare e far sorridere le persone. In qualche caso, si nota l'uso dissimulato dell'ironia, che suscita sempre un certo successo.

Esempio (43):

Sanremo è alle porte 🎷. Nuove canzoni inonderanno le radio. E, se l'irregolarità intestinale è il tuo tormentone, con Enterogermina Intestino Pigro ritrovi il tuo ritmo.

La community apprezza. Nei commenti, si nota l'accostamento non volgare fra le melodie di Sanremo e l'auspicio che la pigrizia intestinale possa finalmente venir meno ...

Serious (serio). Il linguaggio serio è caratterizzato da un'attitudine che ha o rivela impegno, ponderatezza, attenta considerazione e pacata gravità, comunque da un atteggiamento opposto a qualunque scherzo e ilarità o lontano da essi. Viene anche utilizzato per comunicare un messaggio relativo a cose importanti o pericolose. Nella comunicazione HealthCare and Pharma il linguaggio serio è molto usato, soprattutto in relazione a gravi patologie e alla comunicazione di comportamenti rischiosi per la salute.

Esempi (20,44)

#LoSapeviChe la Varicella può portare ad altre infezioni? #ESPID2018.

Ecco cosa #rischi se soffri di #ipertensione <https://bddy.me/2sBM5Fu> via @OKLaSalute

Whimsical (capriccioso, stravagante, estroso). Linguaggio molto caratterizzato e decisamente poco usato nella comunicazione digitale quando a esprimersi è un Brand. Un esempio di successo dell'impiego di questo linguaggio è dato da Nana-bianca ai Diversity Media Awards (45).

Nell'analisi di tutti i post dell'Osservatorio non si ritrovano esempi di questo linguaggio.

Purpose

Il Brand Purpose è la definizione degli obiettivi di un Brand che dovrebbero andare al di là del semplice accumulo di denaro (46).

Engage (attirare, ingaggiare). Lo scopo principale della comunicazione digitale condotta sui social network è quello di ottenere l'engagement del pubblico: perché, come viene spesso e giustamente ricordato, i social network sono spazi di conversazione e non di vendita. A livello teorico, quindi, tutti i post hanno lo scopo implicito di creare engagement: alcuni, però, sono più espliciti e contengono una call to action. Per diversificare questa particolare caratteristica, sono stati, perciò, scelti post che facessero esplicitamente riferimento a un'azione che l'utente dovrebbe compiere: scaricare un allegato, partecipare a un evento, esprimere un'opinione e così via.

Esempio (47):

Abbiamo bisogno del TUO aiuto per aumentare la consapevolezza sull'importanza della diagnosi precoce delle malattie reumatiche. Condividi questo post per mostrare il tuo sostegno! #ConnectToday #EULAR2018 @eular_org #ControlloContinuo.

Entertain (intrattenere/divertire). Obiettivo specifico di questa forma di comunicazione è intrattenere o divertire il fruitore. Si tratta di un obiettivo di comunicazione perseguito con facilità in determinati contesti, come, per esempio, la comunicazione di prodotto.

Esempi (48,49):

Donne multitasking alla ricerca di un po' di relax. Come? Katia Follesa ha trovato una soluzione: avere due mariti. #ImpossibleIsQuasiTutto.

Siamo spiacenti di comunicarvi che, al momento, abbiamo esaurito tutti i prodotti in stock. Ci scusiamo per il disagio e vi auguriamo un buon PESCE D'APRILE!

Educate (educare, istruire). Obiettivo specifico di questa forma di comunicazione è istruire, fornire consigli ed educare a comportamenti e azioni corretti. È uno scopo caratteristico dell'ambito HealthCare and Pharma, soprattutto nelle campagne di Disease Awareness, ma può essere usato anche in altri contesti.

Esempi (50,51)

La parotite è un'infezione virale che colpisce inizialmente le ghiandole salivari, causandone l'ingrossamento #ESPID2018.

#BPCO: #interventi individualizzati per #dispnea migliorano gli esiti <https://bddy.me/2sxv7HH>

Delight (rallegrare, fare piacere). È la forma caratteristica del linguaggio con cui si ringrazia qualcuno per aver

partecipato a un'attività, si condividono una gioia o un momento di festa e si fanno gli auguri.

Esempi (52,53):

Benvenuti a tutti coloro che hanno raggiunto #Amsterdam per #EULAR2018 #ControlloContinuo.

Oggi celebriamo il #WorldLungCancerDay e tutti i pazienti che sopravvivono alla malattia grazie alle terapie innovative #WLCD2018 #VinciamoControilCancro.

Inform (informare). Si distingue da "educate", in quanto non si tratta di un insegnamento o di consigli, ma di informazioni. L'obiettivo di un insegnamento è quello di comunicare un sapere; l'obiettivo della comunicazione è quello di comunicare una notizia. In alcuni casi, la differenza può essere molto sottile.

Esempi (54,55):

#Cassazione: dal 1983 in poi tutti gli #specializzandi vanno pagati <https://bddy.me/2vrFoXI>

Hai realizzato o ideato un progetto di innovazione digitale per la salute? Una soluzione che migliora la vita dei #pazienti? Il #PDHA18 fa per te! Scopri i dettagli del primo premio di #DigitalHealth in cui i #pazienti premiano l'innovazione digitale.

Sell (vendere). Come abbiamo scritto, i social network sono spazi di conversazione e non di vendita. Accade però spesso, soprattutto nel caso di pagine relative a SOP od OTC, che vi siano contenuti chiaramente promozionali, il cui scopo è quello di vendere un prodotto.

Esempio (56):

Listerine Blanqueador Avanzado Si possono avere denti bianchi anche bevendo il caffè? Scopri come agisce Listerine Advanced White nella tua bocca!.


Enable (abilitare, rendere in grado). Si tratta di un tipo di comunicazione il cui scopo è rendere abile qualcuno a fare una certa cosa, a superare una situazione difficile o a risolvere un problema. Molti esempi in ambito HealthCare and Pharma riguardano, per esempio, la medicina riabilitativa e la medicina narrativa, i gruppi di ascolto e condivisione dei pazienti e i consigli per i pazienti con malattie rare o di difficile gestione, come, per esempio, il diabete.

Esempio (57):

Maria71 ha trovato una via per uscire dall'abisso. Una via difficile e dolorosa, che, però, l'ha condotta a una nuova felicità <https://goo.gl/87daVH>

Amplify (aumentare/magnificare). Si tratta di un tipo di comunicazione il cui scopo è quello di aumentare la risonanza di un Brand o di un personaggio, magnificandone le qualità o amplificandone i meriti.

Esempi (58,59):

Fare scuola in azienda! Venti studenti di materie scientifiche hanno terminato il progetto di alternanza scuola-lavoro nel nostro stabilimento di Origgio. Ecco com'è andata! 

MSD ha una lunga tradizione nella ricerca e nello sviluppo per curare le malattie infettive. Il nostro impegno continua. #AntibioticResistance #WAAW2018 #nellnostremani.

Risultati

Nel gruppo delle aziende monitorate (13 aziende con HQ in Italia e 17 aziende con HQ all'estero), 5 aziende sono risultate inattive. Le altre 25 aziende hanno prodotto un totale di 169 pagine attive, definite come pagine che abbiano pubblicato almeno un post in lingua italiana con un maggiore utilizzo da parte delle aziende con HQ all'estero (Fig. 2).

Social network presidiati

Nel periodo monitorato, Facebook si conferma il social network leader per la pubblicazione di contenuti nel mondo HealthCare and Pharma. Come evidenziato da statistiche internazionali e indipendenti relative al periodo 2014–2016, che testimoniavano la crescita dei contenuti video prodotti dalle aziende HealthCare and Pharma (60), YouTube si conferma il secondo social medium utilizzato, con 70 canali relativi a Brand o a prodotti.

Interessante il rapporto Twitter/Instagram: leggermente a favore del primo per le aziende con HQ all'estero, leggermente a favore del secondo per le aziende con HQ in Italia: il distacco fra i due social network è minimo, mentre le statistiche We are social e Hootsuite del 2019, relative all'Italia, presentano fra i due social un distacco ben maggiore a favore di Instagram (55% contro 32%) (61).

Nel periodo considerato, tra tutti i social, LinkedIn appare il meno utilizzato: delle 25 aziende HealthCare and Pharma monitorate solo 15 hanno la propria BrandPage su LinkedIn.

Tipologia di pagine

Le pagine istituzionali (Brand Page) sono in tutto 60, mentre le pagine «di altro genere» sono 109: si conferma una tendenza già osservata in letteratura secondo cui, sui social, le pagine istituzionali in ambito HealthCare and Pharma sono in calo, o non aumentano, a fronte di pagine di altro tipo (Fig. 3).

Nella nostra analisi, abbiamo definito Istituzionali le pagine ufficiali del Brand, presenti nei vari canali. Le pagine che abbiamo raggruppato nella categoria «di altro genere» si dividono nelle seguenti tipologie:

- **Prodotto:** pagine promozionali di farmaci da banco, vendibili senza ricetta, o integratori (62).
- **Disease Awareness:** pagine informative su una particolare patologia (63).
- **Comunità di pazienti:** pagine il cui scopo è riunire caregiver e pazienti che abbiano la medesima patologia o lo stesso problema e fare in modo che fra loro cresca un dialogo mediato dal Brand (64).
- **Medicina narrativa:** pagina che raccoglie le narrazioni di pazienti. Rispetto alle precedenti, il focus non è sulla patologia, ma sulla narrazione. In sostanza: all'interno della stessa pagina sono contenute narrazioni di pazienti con patologie diverse fra loro (65).
- **Altro:** pagine dedicate a specifici premi e riconoscimenti istituiti da aziende Pharma (66), iniziative non strettamente legate all'ambito Pharma (67), iniziative benefiche (68) e pagine dedicate all'innovazione e al mondo dei maker (69).

La tipologia di pagina preferita dalle aziende con HQ in Italia è la pagina istituzionale; le aziende con HQ all'estero attive in Italia hanno, invece, puntato preferibilmente sulle pagine di prodotto. La tendenza potrebbe indicare una maggiore reattività delle aziende con HQ all'estero ai

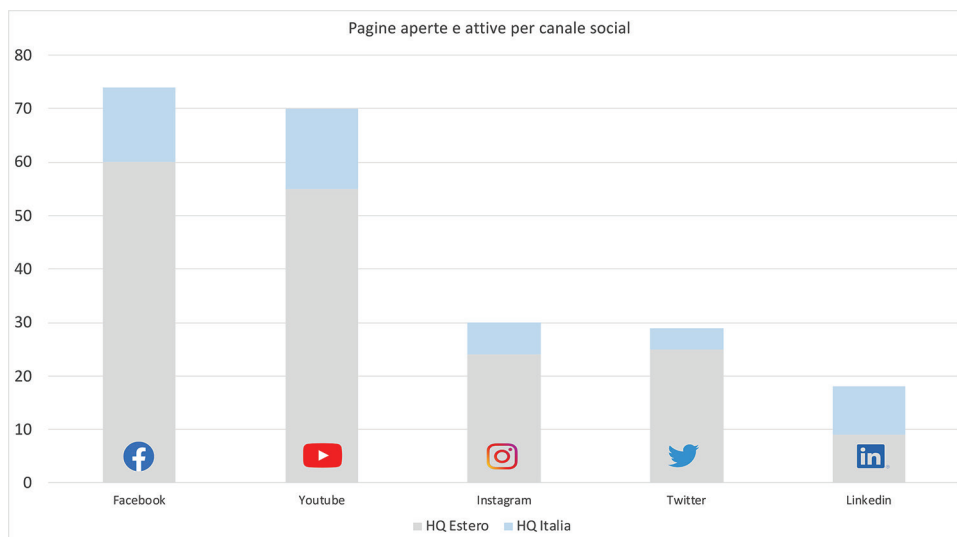


Fig. 2 - Pagine aperte e attive sui social network nel periodo monitorato per i Brand considerati.

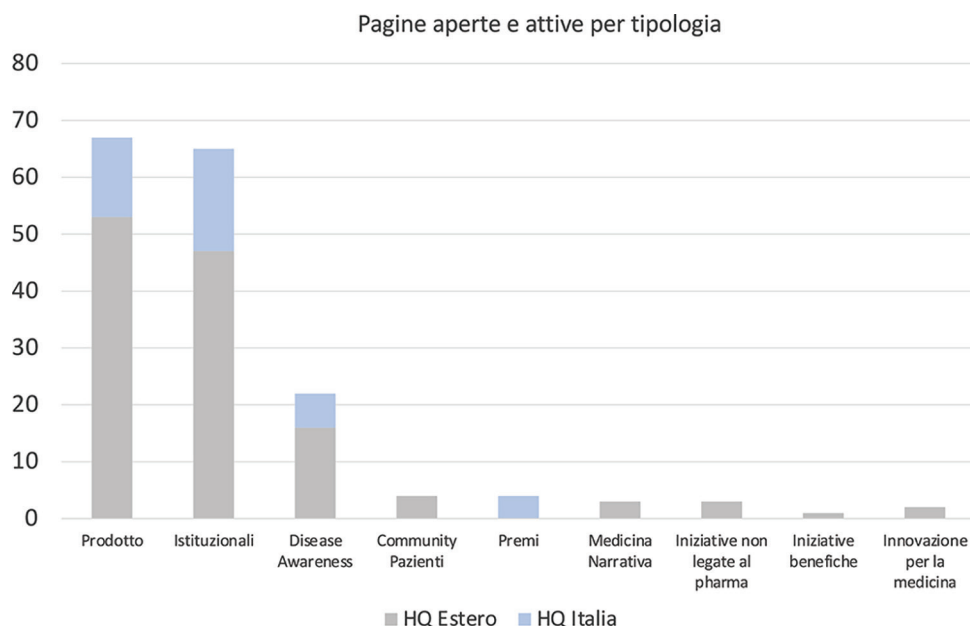


Fig. 3 - Tipologia di pagine aperte sui social network nel periodo considerato dalle aziende monitorate.

cambiamenti normativi avvenuti in Italia. Un'altra tendenza interessante è la maggiore varietà delle pagine delle aziende con HQ all'estero attive in Italia, che appaiono più aperte a novità quali, per esempio, le community di pazienti e la medicina narrativa.

Tematiche e WordCloud

Uno degli aspetti più interessanti dell'analisi qualitativa è vedere di cosa parlano le aziende HealthCare and Pharma. Per ottenere il massimo di precisione e insieme di evidenza abbiamo deciso di inserire all'interno di una WordCloud i termini più usati di ogni pagina o canale (10 o meno), il cui peso è variato in relazione alle loro occorrenze assolute.

Nella nostra analisi, abbiamo incontrato pagine con migliaia di post e altre con un numero di post misurabile in decine o in unità. Limitandosi a inserire i termini più usati in ogni canale o pagina verrebbe dato uguale peso a termini che, in tutta la pagina o in tutto il canale, compaiono una o due volte rispetto a termini che, in una sola pagina o in un solo canale, sono ripetuti oltre un centinaio di volte e sono, quindi, oggettivamente più presenti in rete e più capaci di influenzare gli argomenti di discussione. Abbiamo, perciò, deciso di pesarli diversamente, in relazione alla frequenza assoluta. Chiariamo questo concetto con un esempio. Il termine CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) è usato cinque volte in un canale e compare, giustamente, fra le parole più usate della pagina di un Brand: senza introdurre una pesatura, il suo valore sarebbe equivalente, per esempio, alla parola salute, che, nella pagina di un altro Brand, compare oltre 100 volte. Abbiamo perciò deciso di assegnare un peso diverso alle singole parole in relazione alla loro frequenza assoluta, che si traduce nella visualizzazione algoritmica ottenuta con la WordCloud.

La Cloud illustrata nella Figura 4 è quella, pesata, dei termini più usati da tutte le aziende monitorate.



Fig. 4 - Cloud dei termini più usati da tutte le aziende monitorate.

Le parole più presenti sono, in ordine di comparsa: "salute", "Italia", "scopri", "pazienti", "vita" e "ricerca". La netta predominanza va ai termini della sfera medica: "salute", "malattia", "medico", "sintomi", "diagnosi", "farmaco", "vitamina", "malattie", "vaccini", "medicina", "cura", "farmacista", "medici", "integratori", "prevenzione", "stress", "farmacia" e "spirometria". Molti sono anche i termini che afferiscono alla sfera semantica del malato e della persona sofferente: "paziente", "pazienti", "persone" e l'hashtag #personalecentro, usato da diversi Brand.

Fra le patologie, le più menzionate sono: "diabete", "psoriasi", "emofilia", "scompenso cardiaco" e "sclerosi multipla" (quest'ultima presente anche con l'acronimo

“SM”). La parola cancro non compare, sostituita, però, dalla parola “tumore”.

Vi sono anche alcuni termini anatomici particolarmente ricorrenti: “seno”, “denti” e “intestino”. Il primo associato a patologie serie (tumore) e il secondo e il terzo prevalenti in pagine legate a prodotti per l’igiene orale e per migliorare le funzionalità intestinali.

Altri termini interessanti sono: “donne”, cosa che testimonia il crescente interesse legato al tema della parità di genere da una parte e della parità di diritti all’accesso alle cure dall’altra, “vita”, associato all’idea che qualsiasi persona sofferente abbia diritto a una vita degna di essere vissuta e non a una mera sopravvivenza, e “scopri”, che invita l’utente ad avere una curiosità nuova e non preconcepita verso il mondo HealthCare and Pharma, un invito all’engagement che spesso, però, rimane inascoltato. Molto importante, infine, è il termine “ricerca” in contesti nei quali le industrie farmaceutiche sono rappresentate come pioniere dell’innovazione e, appunto, della ricerca.

La Cloud definitiva, pesata, dei termini più usati dalle aziende con HQ in Italia è illustrata nella Figura 5.



Fig. 5 - Cloud dei termini più usati dalle aziende monitorate con HQ in Italia.

Da sottolineare l’assenza della parola paziente, un dato per molti versi sorprendente, data la supposta centralità del paziente nelle iniziative comunicazionali. Al posto dell’atteso “paziente”, troviamo, però, “salute”, che comunque svolge la stessa funzione logica. Da notare è anche la relativa marginalità di parole come donna e futuro.

La seconda osservazione è che i Brand italiani parlano di Italia meno degli altri: la centralità del nostro paese viene maggiormente ribadita da aziende con HQ all’estero, che ritengono opportuno manifestare la vicinanza del Brand all’Italia (e, probabilmente, ciò vale anche per gli altri stati dove sono presenti).

Altra osservazione interessante è la presenza di numerosi termini “farmacia”, “farmacista”, “farmaceutici” e altri che li richiamano (p. es., “farmaco”, “farmaci”), a segnalare la centralità di questa professione sanitaria, soprattutto per le aziende con HQ in Italia.

I vocaboli più utilizzati dai Brand italiani appartengono a sfere semantiche ben precise: riconoscimenti e premi, sport,

benessere e salute, educazione e formazione, termini clinici e medici, innovazione ricerca e digitale.

La presenza, fra le parole più utilizzate, di “premio” si chiarisce con l’autoreferenzialità della comunicazione Pharma in Italia: le aziende parlano di sé e il modo più gettonato per parlare di sé è parlare dei premi e dei riconoscimenti ricevuti.

Compagiono, naturalmente, vocaboli legati alla sfera HealthCare and Pharma. Alcuni sono prevedibili e, tutto sommato, attesi, come “sintomi”, “farmaco”, “farmacia”, “farmacista”, “farmaci”, “farmaceutici”, “terapia”, “HealthCare”; altri, invece, più particolari, come “respiratorio” e “diabete”, fino a “spirometrie”.

I termini associati alla sfera dello sport (oltre a sport e gare) testimoniano l’attenzione del mondo Pharma per lo sport, sia tramite premi come il Premio Fair Play Menarini sia tramite le numerose pagine dedicate a integratori specifici per sportivi o aspiranti tali.

Notiamo ancora termini afferenti alla sfera dell’educazione e della formazione, come “studenti”, l’anglismo “educazionale” e “scuola” (in concomitanza, va rimarcata l’assenza della parola università).

Molti vocaboli afferiscono, invece, alla sfera del digitale e testimoniano il grande sforzo fatto in questa direzione dalle aziende Pharma, che hanno investito molto a sostegno di “startup” mediche e hanno finanziato progetti di sviluppo di “app” innovative per medici, OSS, pazienti e caregiver. Aggiungiamo che una testimonianza diretta e molto concreta di tale sforzo è offerta dai Digital Award organizzati da HPS.

La Figura 6 illustra la Cloud dei vocaboli più impiegati dalle sole aziende con HQ all’estero.

Per ragioni puramente quantitative, la Cloud dei termini più usati dalle aziende con HQ all’estero somiglia molto a quella complessiva. Fra i termini più impiegati, si osservano: “Italia”, “salute”, “pazienti”, “scopri”, “vita”, “malattia” e “donne”, termine che, tolti i vocaboli delle aziende con HQ in Italia, sale di parecchie posizioni e diventa uno dei termini fondamentali.



Fig. 6 - Cloud dei termini più usati dalle aziende monitorate con HQ all’estero.

Appare interessante un confronto con le aziende con HQ in Italia: si parla assai meno, o non si parla affatto, di sport, farmacie e farmacisti e sembra diminuire drasticamente l'interesse per i premi.

Compagno, invece, termini come “storie”, che puntano, invece, l'attenzione sul tema della “medicina narrativa”, a cui sono dedicate numerose pagine.

Utilizzo degli hashtag

Nella comunicazione social, l'utilizzo degli hashtag è importante, perché permette di creare o di unirsi a trend di conversazione, raggiungendo utenti anche molto lontani dalla community a cui abitualmente un Brand o una persona si rivolgono. La Figura 7 illustra gli hashtag più utilizzati nel periodo e sui social monitorati. Essi sono, nell'ordine: #salute, #innovazione, #fairplay, #sanvalentino, #diabete, #healthyliving, #emofilia, #ricerca, #sport, #psoriasi e #malattiarare. L'ampio utilizzo di questi hashtag testimonia la convergenza di interessi su alcuni temi cardine dell'ambito Pharma, come salute, innovazione e ricerca, l'importanza dell'attività fisica agonistica (sport e fairplay, anche a causa dell'omonimo premio Fair Play di Menarini) e alcune patologie, come il diabete, l'emofilia, la psoriasi e le malattie rare in genere. San Valentino, festa degli innamorati, è un tipico hashtag di ricorrenza, utilizzato da quasi tutti i Brand e, nell'ambito Pharma, veicolato soprattutto da pagine di prodotto.

Un esame complessivo degli hashtag utilizzati rivela, però, alcune tendenze interessanti, che qui riepiloghiamo. La prima e principale è, senz'altro, la tendenza a creare hashtag proprietari, in sé poco comunicabili al di fuori delle pagine e dei canali del Brand che li ha generati: troviamo hashtag di Brand (p. es., #alfasigma), di prodotto (p. es., #carnidyn), di iniziative brandizzate (p. es., #DriveTheChange di Dompé). Il caso limite è rappresentato dalla pagina Instagram di XS Italia, in cui tutti gli hashtag utilizzati nel periodo monitorato cominciano con XS (70).

Altra tendenza interessante è il tentativo dei Brand HealthCare and Pharma di avvicinarsi alla comunicazione social dei Brand di altri settori, utilizzando molto hashtag relativi a ricorrenze, che spaziano da quelle molto comuni (#FestadelPapà, #Halloween) a quelle di specifico interesse



Fig. 7 - Cloud degli hashtag più utilizzati dalle aziende monitorate nel periodo considerato.

per le community di pazienti (p. es., #WorldHemophiliaDay) ad altre decisamente più eccentriche (p. es., #CarbonaraDay e #starwarsday).

Molti degli hashtag utilizzati riguardano grandi temi, non solo Pharma (#cyberbullismo, #risparmioenergetico, #sostenibilità), e l'ambito del digitale, con speciale riferimento alla Digital Health (p. es., #startup, #digitalhealth, #app, #ai, #ehealth). Non mancano neppure gli hashtag dedicati a termini medici e scientifici, anche molto specialistici, come, per esempio, #fitonutrienti, #BPCO, #evolvingoncology, #hiv, #aids, #antibiotici, #stopneumonia, #malattiadicrohn, #MICI.

In proporzione, l'hashtag #WeWontRest, specifico di una campagna dell'EFPIA (71), non ottiene il seguito prevedibile e resta marginale.

In qualche caso, l'utilizzo degli hashtag da parte dei Brand HQ and Pharma si rivela errato, per la mancata applicazione di buone pratiche abbastanza note e diffuse. Gli errori più comuni che abbiamo individuato sono questi:

- Hashtag scritti in modo diverso nella stessa pagina o fra pagine diverse dello stesso Brand (#FairPlayMenarini e #fairplaymenarini)
- Hashtag scritti in modo diverso nella stessa pagina e, talora, in modo scorretto: #Perchèsi, #PerchèSi, #Perchési, #PerchéSi
- Hashtag poco comprensibili, perché troppo lunghi (p. es., #giornatanazionaledellasalutedelladonna e #importanceofcscscreening) o non intuitivi (#ilvetlosa #gptwcertified)
- Hashtag troppo generici: #buongiorno, #igbabies, #instababies, #cute
- Hashtag urlati: #DANONPERDERE

Discussione

Esistono numerosi strumenti digitali che permettono di raccogliere i dati dei social network in maniera automatica e di fornire anche una reportistica dettagliata sull'andamento di post e canali, nonché sul sentiment. Pur conoscendo, utilizzando e avendo a disposizione questi strumenti, abbiamo preferito procedere a un'analisi manuale, per ogni singolo post di ogni pagina monitorata: ciò permette di ottenere risultati più certi su alcuni parametri, quali, per esempio, la genuinità della community (profili reali/bot) e il significato delle Reaction.

Il periodo monitorato è lo stesso per tutti i Brand e risulta particolarmente interessante proprio perché consente di verificare la reazione delle aziende Pharma operanti in Italia alla nuova normativa che permette di pubblicizzare gli OTC.

Abbiamo focalizzato la nostra attenzione sui 5 social più utilizzati, Facebook, Instagram, LinkedIn, Twitter e YouTube. Durante l'analisi preliminare, abbiamo notato la presenza occasionale di Brand farmaceutici anche su social network decisamente eccentrici rispetto al mondo Pharma, come Spotify, Tumblr e TikTok tramite playlist o inserzioni sponsorizzate: pur osservando il fenomeno con interesse, abbiamo deciso di escluderli dall'Osservatorio, perché si tratta di contenuti sporadici che compaiono solo agli utenti potenzialmente interessati, secondo la logica dell'advertising comune nell'ambito digitale.

Elementi essenziali delle due tipologie di analisi

L'analisi quantitativa ha consentito di raccogliere i dati su numero di reazioni, commenti e condivisioni sui social. Di norma, le agenzie attribuiscono un valore maggiore alle condivisioni, perché consentono a un singolo post di raggiungere una più vasta rete di contatti, poi ai commenti, perché stimolano l'engagement, e, infine, alle reaction, che testimoniano una reazione personale.

L'analisi qualitativa ha, invece, permesso, fra le altre cose, di ascoltare la voce delle aziende Pharma, valutando sia gli argomenti di conversazione più presenti e rilevanti sia il tono di voce utilizzato.

Limitazioni e implicazioni dello studio

L'analisi è stata effettuata nei dodici mesi successivi all'entrata in vigore della nuova normativa ed è, quindi, datata rispetto alla velocissima evoluzione della comunicazione social anche in Italia; tuttavia, essa ha potuto dimostrare l'importanza di un'analisi qualitativa basata su brand character, tone and purpose, per studiare le modalità di comunicazione digital del Pharma.

I dati dello studio possono, quindi, rappresentare un importante punto di riferimento per analisi comparative che utilizzino la stessa metodologia di indagine, analisi comparative rese necessarie anche dalle complessità derivanti dagli effetti della pandemia sulla comunicazione delle aziende Pharma, sia per quanto attiene alla comunicazione di crisi, relativamente, per esempio, al tema dei vaccini, sia per quanto riguarda la comunicazione di prodotto nel tempo.

Acknowledgments

The authors wish to thank Francesca Buzzi and Elisabetta Rolla for their help in data collection.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

- Autorizzazione ad effettuare la pubblicità sanitaria per medicinali di automedicazione (OTC) e medicinali senza obbligo di prescrizioni (SOP). [Online](#)
- F. Tissoni. Social Network. Comunicazione e Marketing. Milano: Apogeo, 2014.
- <https://wearesocial.com/it/digital-2020-italia>
- <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/medicinali-sop-e-otc>
- http://www.salute.gov.it/interrogazioneDispositivi/RicercaDispositiviServlet?action=ACTION_MASCHERA
- <https://www.facebook.com/watch/?v=2548738778471487>
- Schwab S. Finding your brand voice. [Online](#)
- Gunter B. Personality Traits in Online Communication. London: Routledge, 2019. [CrossRef](#)
- Cotter C. Discourse and Media. In: The Handbook of Discourse Analysis, D Tannen, HE Hamilton, D Schiffrin. John Wiley & Sons; 2015:795.
- Franzen G, Moriarty SE. The Science and Art of Branding. London: Routledge, 2015:18. [CrossRef](#)
- <https://www.instagram.com/p/BkDNeiLFByf/>
- Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, "Psychology: Playful people are at an advantage.". ScienceDaily, 11 January 2017: [Online](#)
- <https://twitter.com/msdsalute/status/1129303074412158977>
- <https://www.facebook.com/watch/?v=1364680206967481>
- Haas BW, Brook M, Remillard L, Ishak A, Anderson IW, Filkowski MM. I know how you feel: the warm-altruistic personality profile and the empathic brain. *PLoS One*. 2015;10(3): e0120639. [CrossRef PubMed](#)
- https://www.linkedin.com/posts/pfizer-italia_corri-a-donare-la-terapia-ricreativa-il-activity-6516730796122873856-QVpY/
- https://www.linkedin.com/posts/molteni-farmaceutici_ipack-ima-trade-show-on-linkedin-alla-tavola-activity-6513820901870571520-l_rE/
- <https://twitter.com/msdsalute/status/1129355948005482496>
- https://www.facebook.com/Viverlatutta/posts/2153414051557624?_tn__=R
- <https://twitter.com/msdsalute/status/1002478638082772992>
- https://www.linkedin.com/posts/msd-salute-1_ibd-i-desiderata-del-paziente-activity-6410143191583989760-1jHQ/
- K Halvorson, M Rach. Content Strategy for the Web, Berkeley (US), New Riders, 2012; 112.
- Gilbert M. Il noi collettivo. Milano, Raffaello Cortina Editore, 2015.
- https://www.linkedin.com/posts/pfizer-italia_a-milestone-on-pfizers-green-journey-activity-6526039353385316352-yito/
- <https://twitter.com/msdsalute/status/1026490615616495617>
- <https://www.facebook.com/mjc24x7/photos/a.527967193890893/2177109642309965/?type=3&theater>
- https://twitter.com/G4A_Italy/status/1106525701564481536
- https://twitter.com/gsk_it/status/1078997322250571777
- <https://twitter.com/msdsalute/status/1007306758891634689>
- <https://twitter.com/msdsalute/status/1007321789934993409>
- <https://www.facebook.com/AscoltailTuoBattitoITA/photos/a.135074870670384/190058518505352/?type=3&theater>
- <https://twitter.com/msdsalute/status/1005102220323500032>
- <https://www.facebook.com/PolaseOfficial/photos/a.474961525939358/1610567159045450/?type=3&theater>
- D Lerman, RJ Morais, D Luna. Brand Language Fundamentals in The Language of Branding: Theory, Strategies, and Tactics. London: Routledge, 2017.
- <http://www.hemingwayapp.com/>
- <https://twitter.com/AbbVieItalia/status/1120235828494647297>
- https://www.facebook.com/medicinanarrativanews/posts/1743584745727370?_tn__=R
- <https://www.facebook.com/watch/?v=10216405536228319>
- https://www.linkedin.com/posts/msd-salute-1_il-sole-e-le-alte-temperature-mettono-a-rischio-activity-6433607722175856640-bj8b/
- <https://www.facebook.com/ihealthyoulHY/photos/a.930504453968384/706879406330891/?type=3&theater>
- https://twitter.com/G4A_Italy/status/1005008319055048709
- https://www.linkedin.com/posts/msd-salute-1_nonostante-le-significative-evidenze-che-activity-6442327672847626240-lf-k/
- <https://www.facebook.com/watch/?v=220123292209260>
- <https://twitter.com/msdsalute/status/1004626529937129472>
- <https://nanabiancablog.wordpress.com/2019/06/01/le-mini-interviste-di-nanabianca-ai-diversity-media-awards-2019/>
- Blokdyk G. Brand Purpose Strategy A Complete Guide. Aspley: Emereo Pty Limited, 2020.



47. <https://twitter.com/msdsalute/status/1007578499312508929>
48. <https://www.facebook.com/realtimeitalia/videos/vb.143475802357083/267195074183442/?type=2&theater>
49. <https://www.facebook.com/watch/?v=396406627819963>
50. <https://twitter.com/msdsalute/status/1002527716095258624>
51. <https://twitter.com/msdsalute/status/1002550377433260032>
52. <https://twitter.com/msdsalute/status/1006868821536333826>
53. <https://twitter.com/msdsalute/status/1024584287713222657>
54. <https://twitter.com/msdsalute/status/1024958005320855552>
55. <https://twitter.com/msdsalute/status/1025312840327028738>
56. <https://www.facebook.com/watch/?v=1930213937009165>
57. <https://www.facebook.com/Viverlatutta/photos/a.1702069086692125/2152584821640547/?type=3&theater>
58. <https://www.facebook.com/watch/?v=1051640694998613>
59. https://www.linkedin.com/posts/msd-salute-1_antibioticresistance-waaw2018-nellenostremani-activity-6468094964353114112-2qRD/
60. K. Nelson, 50 Social Media HealthCare Statistics to Watch, WeGo Health, april 2 2018: [Online](#)
61. <https://wearesocial-net.s3.amazonaws.com/it/wp-content/uploads/sites/4/2019/01/Schermata-2019-01-30-alle-18.39.37.png>
62. <https://www.facebook.com/carnidynplus/>
63. <https://www.facebook.com/infoemofilia/>
64. <https://www.facebook.com/voltatiguardaascolta/>
65. <https://www.facebook.com/Viverlatutta/>
66. <https://twitter.com/PremioFairPlay>
67. <https://twitter.com/LxCrescere>
68. <https://www.facebook.com/faigirareilsorriso/>
69. <https://www.facebook.com/MaketoCare/>
70. <https://www.instagram.com/xsitalia/>
71. <https://www.efpia.eu/we-wont-rest/>



Simultaneous multidisciplinary care pathway for back pain: a new approach for a first-level comprehensive evaluation and treatment to guarantee adequate pain relief and recovery

Massimo Allegr¹⁻⁵, Massimiliano Sacchelli²⁻⁵, Dino Sgavichchia^{4,5}, Vincenzo Manna^{4,5}, Fabio Cappabianca^{4,5}, Gabriele Mezzetti^{4,5}, Tommaso Laddomada¹, Roberto Citarella², Michele Incerti^{2,4-6}

¹Pain Therapy Service, Policlinico Monza Hospital, Monza - Italy

²Centro Terapia Riabilitativa Private Clinic, Reggio nell'Emilia - Italy

³Italian Pain Group, Milan - Italy

⁴Piccole Figlie Hospital, Parma - Italy

⁵M3Salus, Parma - Italy

⁶Neurosurgery Department, Policlinico Monza Hospital, Monza - Italy

ABSTRACT

Low back pain continues to be a major clinical challenge with high direct and indirect societal costs. It is a complex disease with complex pathophysiology both for acute and chronic low back pain.

Although there is consistent evidence about multidisciplinary treatment of low back pain, several different approaches and techniques are proposed, with different results often conflicting among them. In fact, even though the multidisciplinary approach is widely accepted, it is generally applied in different steps involving only one health care providing for each approach. This approach not only does not guarantee a real multidisciplinary vision of this disease but also lacks evaluation of the dynamic changes of the disease according to real patients' needs. In our hospital setting we have developed a "simultaneous multidisciplinary care" of low back pain patients in order to overcome these problems and to satisfy all patients' needs by evaluating and treating all problems causing and related to low back pain. Starting from the existing literature we propose our approach as a new pathway to treat low back patients with a simultaneous multidisciplinary approach.

Keywords: Back pain, Chronic pain, Multidisciplinary approach, Radiofrequency, Rehabilitation, Spinal fusion

Introduction

Low back pain (LBP) is an increasingly prevalent disability/disorder irrespective of diagnostic and therapeutic improvements (1). Complex environmental, genetic, and clinical factors come together to form the basis for LBP pathophysiology. Furthermore, analgesics and surgery are even more frequently not effective, with unimodal treatment approaches in terms of providing analgesia (2) with increasing rates of low

back surgery not necessarily translating to decreased rates of disability (3). Hence, a new, stratified multidisciplinary approach is needed in patients with LBP to provide more targeted, effective, and appropriate treatments. The need for new integrated approaches is further supported by direct and indirect costs associated with LBP. In 2014 it was estimated that the costs in the United States for prescribed drugs for nonmalignant chronic pain was \$17.8 billion/year (4). Furthermore, in 2010 considering also indirect costs such as chronic pain, the societal economic impact is larger than those created by cardiovascular, cancer, and diabetes combined (5). More recently, in 2019 it was estimated that the overall societal costs of chronic pain in Austria were more than €10,000 per year per patient (6). Considering these costs it is easy to understand LBP cost, as among all chronic pain condition, it is the most frequent cause of nonmalignant chronic pain (7).

One of the most important elements of assessing and treating LBP is the identification of individuals with acute pain who are at higher risk of developing chronicity through patient-specific psychosocial characteristics (yellow and red

Received: December 29, 2020

Accepted: April 8, 2021

Published online: July 1, 2021

Corresponding author

Massimo Allegr

Pain Therapy Service

Italian Pain Group

Via Carlo Amati 111, Monza - Italy

allegr@italianpaingroup.com



flags) (8) and through a careful delineation of pain generators, as personalized medicine requires. In the future, it will progressively be more critical and routine to consider genomic biomarkers (9) that will be helpful not only for predicting patients at greater risk of developing chronic pain subsequent to acute episode, but also for leading physicians to a better understanding of patients' pain pathophysiology and helping them to choose the optimal treatment (10). As LBP is a dynamic process with several environmental factors that can interplay in modifying this disease, genomics will hopefully become more effective than genetics in guiding physicians in phenotyping patients and choosing the appropriate treatments (11).

Unfortunately, as genomics biomarkers other than those through pharmacogenomics (12,13) are not still available for clinical practice, it is important to more clearly define multidisciplinary care pathways to better treat LBP patients. Recently, Gatzinsky et al (14) have proposed a pathway for patients who continue to complain of back pain even following back surgery (Failed Back Surgery Syndrome—FBSS). After determining whether resurgery is necessary, they proposed four other levels of interventions: rehabilitation, neurolytic blocks/lesions, spinal cord stimulation, and, finally, other noninvasive options. The value of this approach is its provision of specific pathways for patients. However, the weakness of their proposed approach is that its effectiveness could be compromised by the failure to perform its different levels simultaneously, adapting the level of intervention to the dynamic changes frequently evidenced in LBP patients.

In order to better treat LBP, we propose a model that both creates distinct pathways for acute and chronic pain

conditions and the clinical differentiation between patients at low vs. high risk for developing chronic pain. As a risk stratification measure, the STarT Back Tool is a reliable questionnaire for identifying risk for poor outcome in both acute (15) and chronic LBP (16). Hence, it can be a viable questionnaire for defining levels of interventions (17).

Once the level of risk is defined, current guidelines identify several rehabilitation approaches, neurosurgical interventions, pharmacotherapies, or injections/lesion. These alternatives may be effective as unimodal treatment or may be considered as aspects of an algorithm involving multiple interventions in various sequences.

Rehabilitation is widely considered the cornerstone of treatment of acute and chronic LBP (18,19). Guidelines agree that rehabilitative treatments should be adapted to the specific patients, yet a lack of standardization results in the absence of a strong evidence of a specific treatment, with the exception of graded exercise and cognitive behavioral intervention (20). Several different rehabilitation models are proposed (21,22), but they are seldom related to pain pathophysiology or pain originator (10).

If rehabilitation fails and/or neurological deficits are evident, neurosurgery can be considered as solution of the problem in order to restore function and guarantee an adequate pain relief (22). Nevertheless, in the last years National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines have suggested to not consider spinal fusion as a routine treatment for treatment of nonspecific LBP (23). Also for neurosurgical solutions, the problem mainly relies on good selection of patients and to the need of simultaneous care associated with pain treatment and adequate rehabilitation approach.

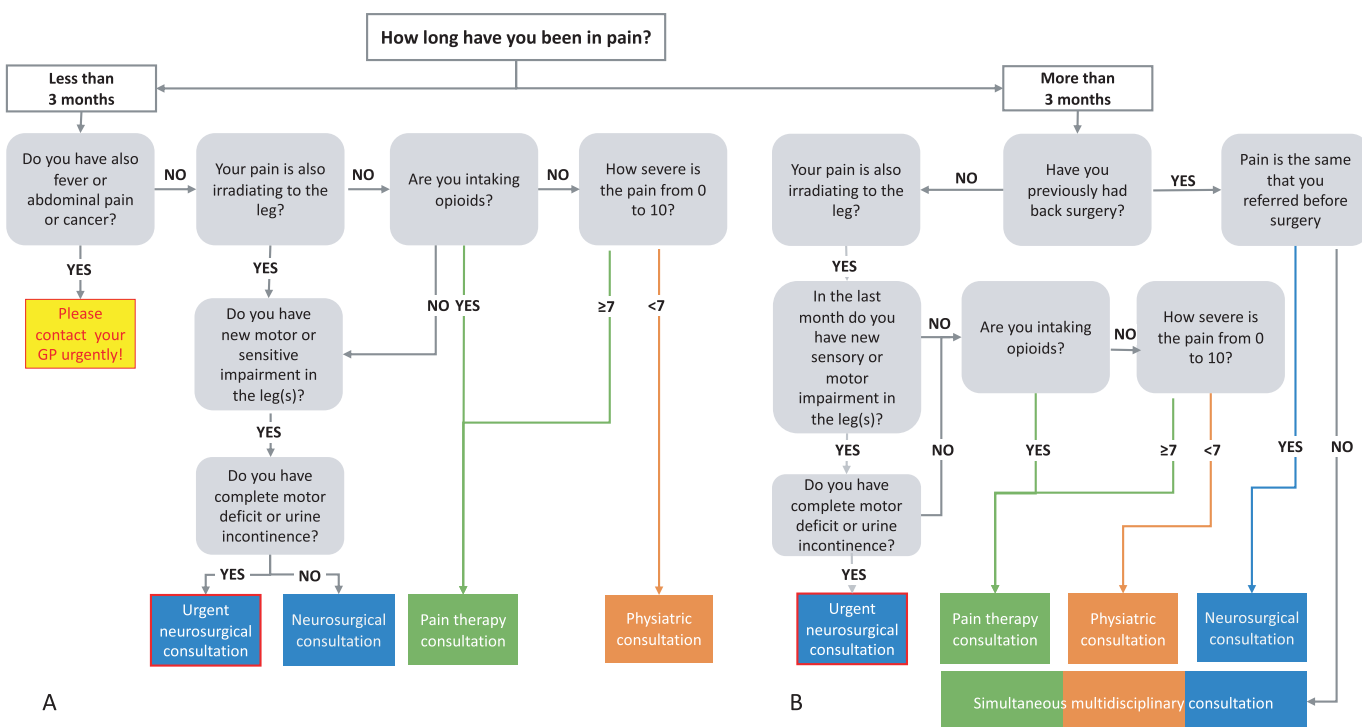


Fig. 1 - Flow chart to define which physician has to evaluate at first consultation patient with acute (A) or chronic (B) low back pain.



The cornerstone in the treatment of LBP patients is to actively involve patients in the definition of selected outcomes adapting intervention to what exactly physicians and patients are looking for (24).

Evaluation of pain intensity and type of drugs taken is another method to stratify patients. Recently (25), a higher value of pain and the use of higher dose of opioid were associated with higher risk of recurrence of back pain in the year after an acute episode. These data underline not only the importance of definition of the risk to choose the interventions but also the need for a simultaneous evaluation from different health care providers in order to adapt multiple interventions to the dynamic process of the disorder LBP.

In fact, considering all different interventions alone, without a multidisciplinary approach, rehabilitation programs can produce the same effect as radiofrequency (26), that is, the opposite of what is widely accepted by current evidence (27,28). Independently of the several bias and of the not accurate selection of the patients (29), Juch et al (26) show that in order to treat the disorder "LBP" we cannot simply compare a single procedure with another one, but there is a specific need for a simultaneous pathway care in which physicians, physiotherapists, and psychologists can act together according to specific needs of the patients in a specific moment.

In fact, patients' perspectives and needs (30) should always guide multidisciplinary approach, and there are still few patient-centric approaches where all health care providers simultaneously act.

In this article, we present our simultaneous patient-centered multidisciplinary care for LBP that we are currently using in our centers established in the last two years.

Simultaneous patient-centered multidisciplinary care pathway

In three hospitals (Policlinico Monza Hospital, Centro Terapia Riabilitativa Reggio Emilia, and Piccole Figlie Hospital Parma) we have created a simultaneous patient-centered multidisciplinary care program for all acute and chronic LBP patients.

A physician (a neurosurgeon or a physiatrist or a pain therapist) will evaluate LBP patients and define a specific program for each patient to provide a resolution of the pain through two paradigms: continuous rehabilitation program and simultaneous evaluation of different physicians who can evaluate the dynamic process of LBP exactly when they are necessary.

Hence, the program is centered on two pillars: *simultaneous* evaluation of specific patients and *simultaneous* evaluation by all the health care providers needed.

All interventions/consultations are always followed by a phase of rehabilitation in groups to guarantee a better return to previous functional status and solving also the eventual postural problems that have caused LBP.

The program is divided into three phases:

1. **definition**, according to the patients' needs, of the first physician who has to take care of the patient in his/her

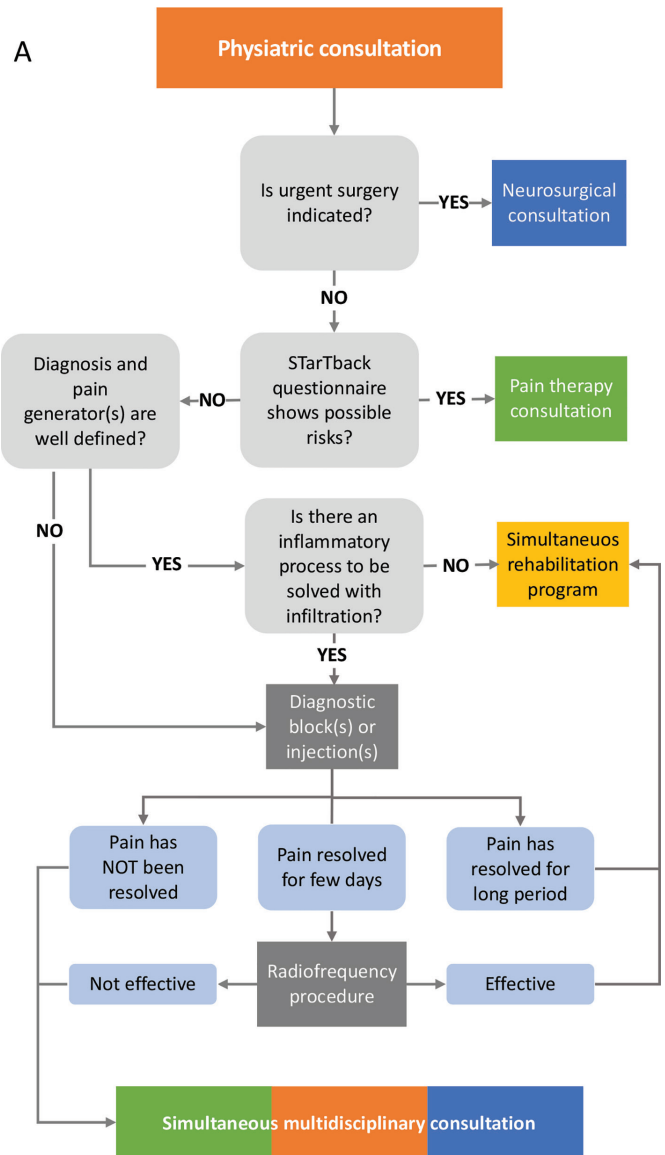


Fig. 2 - Flow chart of the first evaluation by physiatrist (A), pain therapist (B), and neurosurgeon (C).

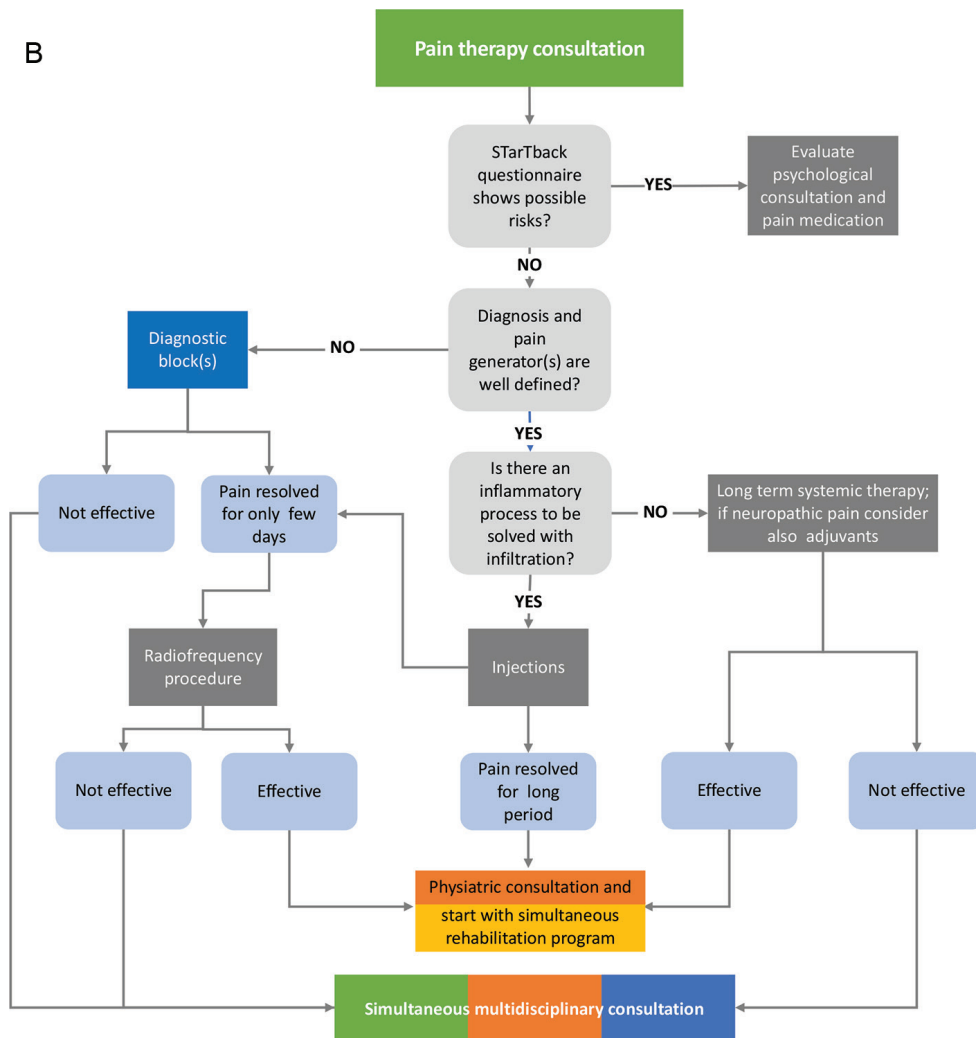
first consultation (Fig. 1A, B) accordingly to patients' needs

2. **simultaneous multidisciplinary care** to solve the acute or chronic low back problem (Fig. 2)
3. **simultaneous rehabilitation program** specifically designed for patients always under a continuous evaluation of physiatrist and pain therapist (if there is pain during the rehabilitation)

Phase 1: first evaluation

Once a patient is admitted to the clinic for LBP (Fig. 1A, B), through a screening with few questions, we suggest the best physician with whom to have the first consultation: physiatrist, pain therapist, or neurosurgeon.

Fig. 2 (Continued) - Flow chart of the first evaluation by physiatrist (A), pain therapist (B), and neurosurgeon (C).



The objective of the first evaluation is:

1. to evaluate severe clinical signs that require urgent medical or surgical hospital admission;
2. to define, as much accurately as possible, the pain generator and pain pathophysiology (7), defining also all postural and mechanical problems to be addressed in the rehabilitation program;
3. to obtain an adequate pain relief for rehabilitation without pain, improving the self-healing potential of the patients.

Hence the best approach possible to treat LBP is defined as regaining the functional status before LBP onset. Once the clinical problems that require urgent hospital admission or surgery are excluded, the patient started with simultaneous multidisciplinary program always centered on their needs and expectations.

Phase 2: simultaneous multidisciplinary care

The physiatrist (Fig. 2A) evaluates the pain generator and pain pathophysiology in order to establish the more

appropriate simultaneous rehabilitation program (phase 3). If patients have a high score on STarT Back questionnaire (11), the rehabilitation will start after pain therapist, and, eventually, a psychologist evaluation, in order to set up an adequate “protective” analgesia.

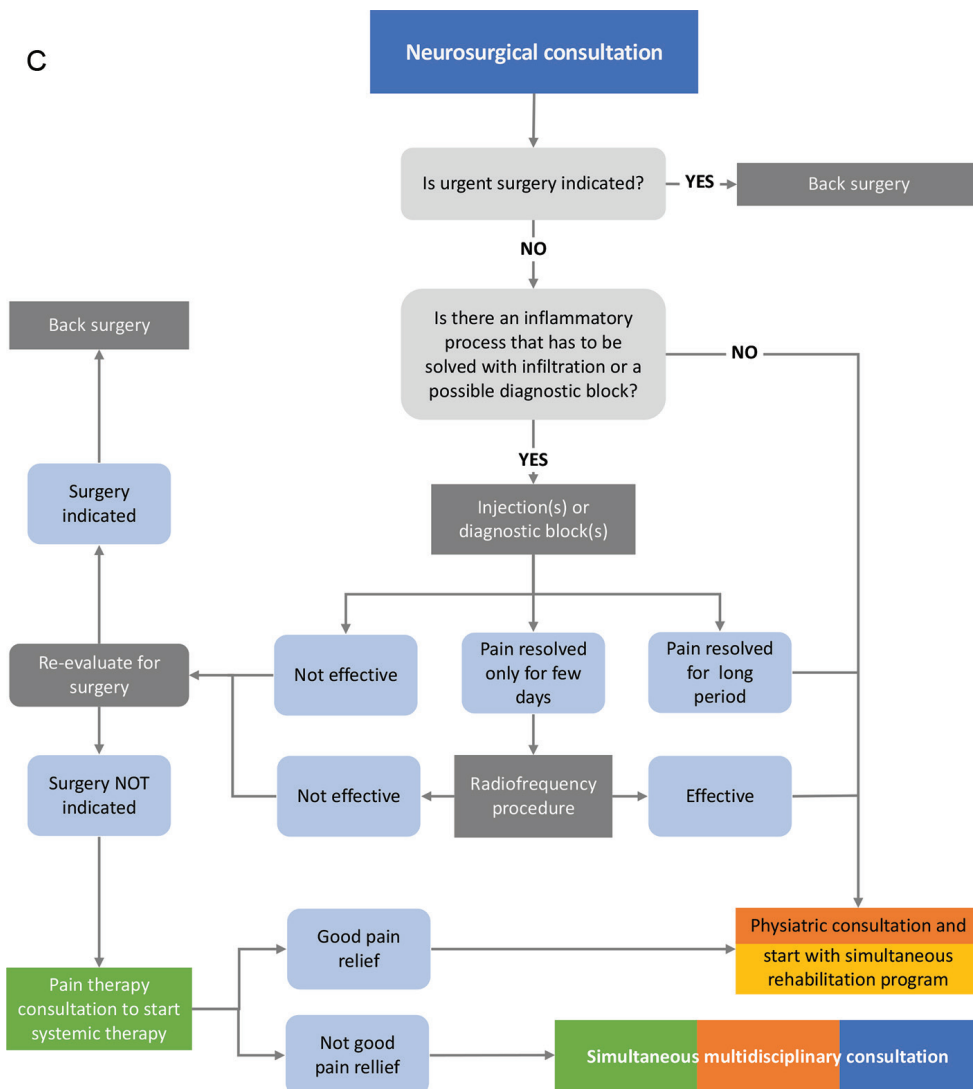
Patient is also referred to the pain therapist in these two other cases:

1. need to better define, through a diagnostic block (also with selective block of the muscle considered the cause of pain), the pain generator
2. pain hinders an adequate rehabilitation. In this case the appropriate block(s) (epidural injection, facet or sacroiliac joint block) will be performed or (if the pain relief was adequate but for a limited period of time) radiofrequency procedure will also be planned. This approach will have the objective to perform rehabilitation without pain.

After pain procedures, patient will start with the simultaneous rehabilitation defined by physiatrist with a reevaluation after having done half of the rehabilitation program (or also during rehabilitation if pain or patients’ new needs come out).



Fig. 2 (Continued) - Flow chart of the first evaluation by physiatrist (A), pain therapist (B), and neurosurgeon (C).



If after diagnostic block(s) or injection(s) has not resolved the pain and/or a clear pain generator has not been found, a simultaneous multidisciplinary consultation is then planned with a psychologist.

The pain therapist (Fig. 2B) will look at pain generator and/or if there is a neuropathic component. If patients have a high score in STarT Back questionnaire, a psychological evaluation will be done if necessary. Once the pain generator is defined, if there is no surgical indication, an infiltration (epidural, facet or sacroiliac joint block, ultrasound-guided diagnostic block) will be performed to confirm the diagnosis to resolve the inflammatory pain. If pain has a greater inflammatory component and we cannot control it with steroids, regenerative medicine will also be considered. If at least 50% pain relief for a few days can be obtained, a radiofrequency lesion will be performed. After the block and/or mini-interventional technique, the patient will be immediately referred to simultaneous rehabilitation program chosen accurately according to the type of block or lesion performed and always supervised (see phase 3) by a physiatrist. If pain cannot be treated with

a specific block, a systemic pain treatment will be planned in order to make rehabilitation less painful as possible.

If after diagnostic block(s) or injection(s) pain has not been resolved and/or a clear pain generator has not been found, a simultaneous multidisciplinary consultation is planned with a psychologist.

The neurosurgeon (Fig. 2C) evaluates first if there is any urgent indication to surgery. If not, the patient is referred to the physiatrist for simultaneous rehabilitation program (phase 3). If there is a deferrable surgical indication, the patient is referred to a pain therapist for the most appropriate block(s) (epidural injection, facet or sacroiliac joint block). If conservative treatment is not effective, the neurosurgeon reevaluates the patient for possible surgical procedure or refers him to a rehabilitation program. If the diagnostic block is effective only for a few days, a radiofrequency procedure is planned. After that, the patient will be reevaluated by a neurosurgeon to define if there is still indication for surgery or if patient can be referred to simultaneous rehabilitation program with a psychologist.



If there is no clear surgical indication and, after diagnostic block(s) or injection(s), pain has not been resolved, a simultaneous multidisciplinary consultation is planned.

Finally, all patients who have not been referred to pain relief from a first approach and patients with complex pain are evaluated in a specific simultaneous multidisciplinary consultation in which physiatrist, neurosurgeon, pain therapist, and psychologist evaluate other diagnostic approaches or other type of second-level surgical procedures, such as new back surgery, spinal cord stimulation, or spinal pumps.

Phase 3: simultaneous rehabilitation program

After the first evaluation and identification of pain generator, a specific rehabilitation program is defined. If postural problems are identified, an analysis of the movement, through a high-definition dynamic motion capture, is performed before starting injections or radiofrequency procedures and after the rehabilitation program in order to make the postural effect of our treatment more objective as possible.

Rehabilitation is performed through manual therapy and physical therapy, followed by a program in the swimming pool, always according to patients' pathophysiology and type or surgical procedures performed. All the process is performed under the supervision of a physiatrist. Halfway through the program, there is a reevaluation by the physiatrist in order to adapt the program to possible new needs of the patients. If patient mentions moderate pain, a new pain therapist consultation is planned in order to reduce pain as much as possible and to improve the speed of recovery.

At the end of program, there will be a final consultation with the first physician who evaluated the patient. If needed, a rehabilitation program in groups of 5 people will be conducted twice a year to maintain low back wellness.

Limitation of the study

The main limitation of this program is that we have not yet validated it in properly designed trials. Currently, we have a preliminary evaluation of patients who have been treated in Policlinico of Monza, where we have demonstrated that 70% of patients who had a first neurosurgical consultation for surgery were effectively treated by simultaneous pain therapy and rehabilitation approach without need of surgery.

Next step will be a validation of the model considering its cost-effectiveness from the point of view of both clinical effectiveness and reduction of societal and patient expenditure avoiding unnecessary consultations or interventions.

Conclusion

Our simultaneous multidisciplinary care program has the objective to obtain both a good pain relief and adequate improvement of the patient's pain, guaranteeing, in a single simultaneous program, all personalized treatments

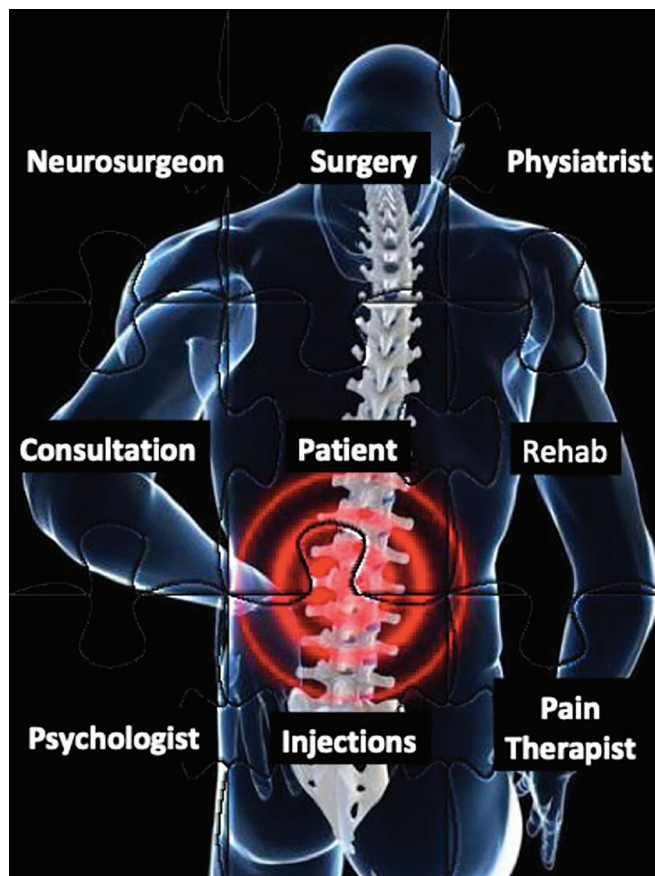


Fig. 3 - Puzzle showing the simultaneous multidisciplinary care pathway for low back pain patients.

that patients need. We create a program as a “personalized puzzle” (Fig. 3), in which patient is at the center of the picture surrounded by all treatments and consultations needed (other pieces of the puzzle to compose the picture). As in the puzzle, only considering all the pieces together you can visualize the image, so only acting altogether simultaneously you can obtain an adequate pain relief and good recovery for you patient.

Disclosures

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Conflict of interest: MS, DS, VM, FC, GM, TL, RC and MI have nothing to disclose. MA received scientific consultations from Health & RCB and Clover Orthopedics S.R.L.

References

1. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al; Lancet Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018;391(10137):2356-2367. [CrossRef PubMed](#)
2. Koes BW, Backes D, Bindels PJE. Pharmacotherapy for chronic non-specific low back pain: current and future options. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(6):537-545. [CrossRef PubMed](#)

3. Deyo RA, Mirza SK, Turner JA, Martin BI. Overtreating chronic back pain: time to back off? *J Am Board Fam Med.* 2009;22(1):62-68. [CrossRef PubMed](#)
4. Rasu RS, Vouthy K, Crowl AN, et al. Cost of pain medication to treat adult patients with nonmalignant chronic pain in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014;20(9):921-928. [PubMed](#)
5. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain.* 2012;13(8):715-724. [CrossRef PubMed](#)
6. Mayer S, Spickschen J, Stein KV, Crevenna R, Dorner TE, Simon J. The societal costs of chronic pain and its determinants: the case of Austria. *PLoS One.* 2019;14(3):e0213889. [CrossRef PubMed](#)
7. Becker A, Held H, Redaelli M, et al. Low back pain in primary care: costs of care and prediction of future health care utilization. *Spine.* 2010;35(18):1714-1720. [CrossRef PubMed](#)
8. Grimmer-Somers K, Prior M, Robertson J. Yellow flag scores in a compensable New Zealand cohort suffering acute low back pain. *J Pain Res.* 2008;1:15-25. [CrossRef PubMed](#)
9. Freidin MB, Lauc G, Allegri M, Primorac D, Williams FM. Using omics in chronic pain conditions to delineate mechanisms and provide new therapeutic strategies. *Pain Manag.* 2016;6(3):211-215. [CrossRef PubMed](#)
10. Allegri M, Montella S, Salici F, et al. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. Version 2. *F1000Res.* 2016 Jun 28 [revised 2016 Jan1].
11. Trbojević-Akmačić I, Vučković F, Vilaj M, et al. Plasma N-glycome composition associates with chronic low back pain. *Biochim Biophys Acta, Gen Subj.* 2018;1862(10):2124-2133. [CrossRef PubMed](#)
12. Dagostino C, Allegri M, Napolioni V, et al. *CYP2D6* genotype can help to predict effectiveness and safety during opioid treatment for chronic low back pain: results from a retrospective study in an Italian cohort. *Pharm Genomics Pers Med.* 2018;11:179-191. [CrossRef PubMed](#)
13. Cregg R, Russo G, Gubbay A, Branford R, Sato H. Pharmacogenetics of analgesic drugs. *Br J Pain.* 2013;7(4):189-208. [CrossRef PubMed](#)
14. Gatzinsky K, Eldabe S, Deneville JP, et al. Optimizing the management and outcomes of failed back surgery syndrome: a proposal of a standardized multidisciplinary team care pathway. *Pain Res Manag.* 2019;2019:8184592. [CrossRef PubMed](#)
15. Murphy SE, Blake C, Power CK, Fullen BM. The effectiveness of a stratified group intervention using the STarTBack screening tool in patients with LBP—a non randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14(1):342. [CrossRef PubMed](#)
16. Storm L, Rousing R, Andersen MO, Carreon LY. Usefulness of the STarT Back Screening Tool to predict pain problems after lumbar spine surgery. *Dan Med J.* 2018;65(12):A5517. [PubMed](#)
17. Karran EL, McAuley JH, Traeger AC, et al. Can screening instruments accurately determine poor outcome risk in adults with recent onset low back pain? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2017;15(1):13. [CrossRef PubMed](#)
18. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514-530. [CrossRef PubMed](#)
19. Maffliet A, Ickmans K, Huysmans E, et al. Best evidence rehabilitation for chronic pain part 3: low back pain. *J Clin Med.* 2019;8(7):E1063. [CrossRef PubMed](#)
20. Robinson JP, Leo R, Wallach J, McGough E, Schatman ME. Rehabilitative treatment for chronic pain. In: Stannard C, Kalso E, Ballantyne JC, eds. *Evidence-based chronic pain management.* Oxford, UK: Blackwell Publishing 2010: 407-423. [CrossRef](#)
21. van Middelkoop M, Rubinstein SM, Kuijpers T, et al. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. *Eur Spine J.* 2011;20(1):19-39. [CrossRef PubMed](#)
22. Willems P. Decision making in surgical treatment of chronic low back pain: the performance of prognostic tests to select patients for lumbar spinal fusion. *Acta Orthop Suppl.* 2013;84(349):1-35. [CrossRef PubMed](#)
23. Todd NV. The surgical treatment of non-specific low back pain. *Bone Joint J.* 2017;99-B(8):1003-1005. [CrossRef PubMed](#)
24. Stamm TA, Boesendorfer A, Omara M, Ritschl V, Štefanac S, Mosor E. Outcomes research in non-specific low back pain: knowledge transfer in clinical practice. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(21-22):550-557. [CrossRef PubMed](#)
25. Musich S, Wang SS, Slindee LB, Keown K, Hawkins K, Yeh CS. Using pain medication intensity to stratify back pain among older adults. *Pain Med.* 2019;20(2):252-266. [CrossRef PubMed](#)
26. Juch JNS, Maas ET, Ostelo RWJG, et al. Effect of radiofrequency denervation on pain intensity among patients with chronic low back pain: the Mint Randomized Clinical Trials. *JAMA.* 2017;318(1):68-81. [CrossRef PubMed](#)
27. van Kleef M, Vanelderen P, Cohen SP, Lataster A, Van Zundert J, Mekhail N. Pain originating from the lumbar facet joints. *Pain Pract.* 2010;10(5):459-469. [CrossRef PubMed](#)
28. Gauci C. Radiofrequency neurotomy for chronic lumbar facet pain—interpreting the evidence. *Pain Pract.* 2010;10(3):261. [CrossRef PubMed](#)
29. van Kuijk SMJ, Van Zundert J, Hans G, et al. Flawed study design and incorrect presentation of data negatively impact potentially useful interventional treatments for patients with low back pain: a critical review of JAMA's MinT Study. *Pain Pract.* 2018;18(3):292-295. [CrossRef PubMed](#)
30. Nees TA, Riewe E, Waschke D, Schiltenswolf M, Neubauer E, Wang H. Multidisciplinary pain management of chronic back pain: helpful treatments from the patients' perspective. *J Clin Med.* 2020;9(1):145. [CrossRef PubMed](#)

Overcoming barriers to the use of continuous subcutaneous insulin therapy in type 1 diabetes: a new opportunity from catheter-less pumps

Katherine Esposito^{1,2}, Andrea Mario Bolla³, Francesco Costantino⁴, Maurizio Delvecchio⁵, Chiara Molinari⁶, Carlo Negri⁷, Michela Petrizzo², Emanuele Bosi⁶

¹Department of Advanced Medical and Surgical Sciences, University of Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli - Italy

²Unit of Diabetes, University of Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli - Italy

³Division of Endocrinology, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano - Italy

⁴Section of Diabetology, Department of Pediatrics, Sapienza University, Roma - Italy

⁵Metabolic Diseases, Clinical Genetics and Diabetology Unit, Policlinico “Giovanni XXIII”, Bari - Italy

⁶Department of Internal Medicine and San Raffaele Diabetes Research Institute, IRCCS San Raffaele Hospital, Milano - Italy

⁷Unit of Endocrinology and Metabolism – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Department of Medicine, University of Verona, Verona - Italy

ABSTRACT

Although it represents a valid alternative for patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) with insufficient glycaemic control and/or with recurrent hypoglycemia, insulin pump therapy (*continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII) in Italy is nowadays still relatively uncommon. The following review aims to investigate the barriers that limit the transition to CSII and the reasons behind the widespread cases of dropout, particularly evident in younger patients. Among the interventions that could contribute to the solution of the problem, catheter-less insulin pumps (or patch-pumps) will be described: a tool potentially able to reduce, if not eliminate, some of the main obstacles encountered by patients. In particular, a new opportunity has become available today thanks to the evolution of the generation of catheter-less insulin pumps represented by Accu-Chek® Solo (Roche Diabetes Care GmbH); therefore, three clinical cases of patients with T1DM undergoing therapy with the Accu-Chek® Solo insulin pump will be presented and discussed herein.

Keywords: CSII, Glycemic control, Hypoglycemia/prevention and control, Insulin/administration and dosage, Subcutaneous infusion, Type 1 diabetes mellitus

Introduction

In subjects with type 1 diabetes mellitus (T1DM), the treatment consists of insulin replacement therapy, a life-saving drug that can never be interrupted (1,2).

Insulin therapy can be administered by multiple daily injections (MDIs) or by continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). Numerous evidences have shown that the treatment should be as intensive as possible, that is aimed at achieving the best blood glucose level compensation while

minimizing the risk of hypoglycemic episodes, to reduce the risk of complications (1).

When compared with MDI, insulin therapy using CSII allows some improvements in terms of diabetes management in both adult and pediatric patients (3). In fact, the use of the pump allows not only to improve blood glucose level control and decrease episodes of severe hypoglycemia, but also to add benefits in terms of quality of life (QoL) in patients using the pump (4-8).

Both national and international guidelines also recommend, in certain cases, pump therapy in subjects with T1DM. More specifically, the American Diabetes Association along with MDI considers CSII an effective tool to implement intensive diabetes management, having as a goal the achievement of desirable blood glucose levels and improved lifestyle flexibility (9).

At the national level, the AMD-SID Guidelines and the document of the AMD-SID-SIEDP Intercompany Study Group “Technology and Diabetes” recommend evaluating the use of insulin pump for patients with T1DM under certain special conditions, that is, in subjects who, despite intensive and

Received: April 19, 2021

Accepted: May 20, 2021

Published online: July 2, 2021

Corresponding author

Katherine Esposito
Department of Advanced Medical and Surgical Sciences
University of Campania “Luigi Vanvitelli”
Piazza Miraglia 2
80138 Naples - Italy
katherine.esposito@unicampania.it



optimized MDI therapy, have glycated hemoglobin (HbA1c) levels persistently above the desirable target and/or have a high risk/episodes of recurrent, severe, or nocturnal hypoglycemia (1,8).

On the other hand, as far as pediatric age subjects are concerned, CSII therapy is recommended in case of: unsatisfactory metabolic compensation (persistently high HbA1c and/or blood glucose level instability), high insulin sensitivity, neonatal or preschool diabetes, recurrent episodes of nocturnal or severe hypoglycemia, or compromised lifestyle with MDI therapy (1,8).

As highlighted in the Guidelines, although it constitutes a valid alternative for patients with insufficient control of blood glucose levels and/or with recurrent hypoglycemia, pump therapy in Italy is still not widespread (10). Patients under CSII actually constitute only 18.1% of the population of interest (in a survey conducted on the national territory, the prevalence of pump use in children and adolescents was found to be 27%) (10,11), a figure that is far from the approximately 40% recorded in the USA, but which is starting to approach almost 20% as recorded in other European countries, such as Norway, Austria, the Netherlands and Switzerland (12).

There are many reasons for said data discrepancy: from the perceived obstacles that limit the transition to pump therapy to, sometimes, certain problems experienced during therapy, which even lead to discontinue pump use.

Understanding the reasons that hinder the start of pump therapy and those that determine its discontinuation is of fundamental importance to be able to identify useful measures to reverse this trend. This review therefore aims to analyze, starting from the data available in the literature today, the barriers and reasons behind this use deadlock, both in adult and younger patients.

Therefore, the thoughts and experiences of adult patients with T1DM, the perceptions of parents of children with T1DM, and the perceptions of healthcare professionals, who play a key role in encouraging and supporting patients throughout the course of therapy, will be examined.

The issues that lead patients to the decision of not wanting to continue traditional pump therapy will be concurrently investigated.

From the findings resulting thereof, among the interventions that could provide a concrete contribution to solving the problem, the proposal to consider catheter-less insulin pumps, the so-called patch-pumps, as a possible tool aimed at reducing, if not eliminating, some of the main obstacles encountered by patients with T1DM will be discussed.

In particular, it will be described how to provide a concrete answer to the specific needs of some patients with T1DM, thanks to the evolution of the catheter-less pump generation, represented by the Accu-Chek® Solo pump (Roche Diabetes Care GmbH).

Small and unobtrusive to carry around, Accu-Chek® Solo understands multiple basal profiles, variable basal rates, and bolus amount settings.

The system ensures high accuracy of delivery, both basal and bolus, and, thanks to the possibility to deliver the bolus directly from the pump, a more comfortable management of the therapy.

Its modular design also allows the pump to be temporarily disconnected, without wasting insulin or plastic components of the instrument.

Three clinical cases of patients with T1DM treated with the Accu-Chek® Solo catheter-less pump will be described to support the benefits arising thereof. The clinical results and the evaluation of individual patients' perception of the system, obtained through the administration of two questionnaires, will be reported and discussed.

Barriers limiting the transition from MDI to CSII therapy

The experiences of adult patients with T1DM

Barriers to widespread use of a technology can be divided into two main categories: non-modifiable factors and modifiable factors (13).

While the former includes, for example, socioeconomic factors, access to care, and other more strictly demographic factors, the latter includes factors that can be dealt with individually or within the family (13-16). The latter can be investigated, evaluated, and, possibly, resolved with an adequate support of the diabetes team and with the selection of the most appropriate device for the particular characteristics of the patient (13).

Starting from these assumptions, a recent survey proposed to analyze, through the submission of a questionnaire, the main obstacles that would prevent a broader diffusion of devices for diabetes, also including CSII therapy, in a sample of 1,503 adult patients participating in the T1DX Clinic Registry (13).

Having to consider a list containing 19 possible barriers that would limit the use of diabetes technologies, including both non-modifiable and modifiable factors, the participants identified cost-related barriers as the most common barriers. In detail: for 61% the cost of supplies, for 57% the cost of the device, and for 57% the insurance coverage. These reasons are limited to countries with an insurance-based healthcare system and are among the socioeconomic factors that cannot be modified at the level of the individual. Next, barriers related to the experience of wearing the devices, including discomfort with having to wear them (47%) and not liking having diabetes devices on one's body (35%), were reported as most common.

Taking into account the age of the participants, the two younger groups of patients (18-25 years; 26-34 years) identified more barriers than the other two groups (35-50 years; >50 years), especially in terms of "wearability" of the devices (13).

In addition, the two younger groups expressed more frequently feeling nervous about having to rely on the technology; the younger group of patients (18-25 years old) also showed greater concern about "what others think" (17%) and "not wanting other people to notice or ask questions about their devices" (16.9%), unlike older age groups of patients (3.6%-9%) (13).

The survey also revealed a gender difference in perceptions and barriers to the use of the devices, which were more prevalent in female than male respondents:



- the “annoyance of wearing devices all the time” (51% vs 43%);
- the “not liking the appearance of diabetes devices on their bodies” (30% vs 20%), as well as perceiving a higher level of stress (2.1 vs 1.9), assessed from the Diabetes Distress Scale (13).

The perspective of healthcare professionals

Endocrinologists/diabetes specialists, nurses, dietitians, and other healthcare professionals play a critical role in promoting compliance of insulin therapy devices (17). The diabetes team represents the main resource for the patient in terms of structured education, support and resolution of issues related to the use of the devices and can facilitate the initial transition to the new technology (18). A study assessed healthcare professionals’ opinions on what would be the main issues and barriers in patients’ use of the devices, including CSII therapy. The perception of healthcare professionals was then compared with the survey carried out directly with T1DM patients (17).

A list of 19 possible barrier factors was previously prepared, also starting from the data obtained from the previous patient survey; 209 participants decided to answer the online survey (17).

Healthcare providers identified an average of 7.2 barriers (Standard Deviation [SD] = 3.5). Again, the most commonly cited barriers belong to the category of non-modifiable factors (insurance coverage, costs). Focusing instead on modifiable factors, the barriers most frequently reported by healthcare professionals are:

- the perception that their patients do not like to wear the device (73%);
- that patients do not like the number of pump alarms (40.7%);
- that patients do not understand what to do with the information or with the system features (42%) (17).

Comparing the results of the survey addressed to adult patients with the results of this second survey, healthcare professionals seem to identify the presence of barriers more often than adult patients with T1DM.

In particular, this emerged prominently on the question of not liking to wear the device, with a percentage of 64%-73% compared to only 35% of adults with T1DM. Furthermore, a great discrepancy was found regarding the perception of the patient’s ability to make the most of the information received from the device: almost half of healthcare workers suggested that this was an obstacle for their patients, as opposed to a small percentage among adults with T1DM (17).

Failure to align the perceptions of patients and healthcare professionals could have negative repercussions on the uptake and compliance to diabetes management devices (17).

The case of pediatric patients

Today, insulin pump therapy failure to become widespread poses an issue especially for the pediatric population (3).

In a qualitative study conducted by Sullivan-Bolyai et al, although it was reported that parents of children with T1DM

observed better perceptions on glucose level control, as well as easier day-to-day diabetes management, the widespread use of the insulin pump is still low in pediatric patients (3,19).

Based on these considerations, a study set out to analyze, among parents of children aged <7 years and with a duration of illness ≥ 1 year, what the barriers to insulin pump switching were in the group of parents who, despite receiving a recommendation from their Diabetes Specialist, had decided not to start CSII therapy (3).

Therefore, a survey was conducted on 97 parents of children with diabetes, not in therapy with pump. They were asked to evaluate a list of 13 potential barriers or reasons to explain their refusal. From the analysis of the results, the main barriers reported by parents of pediatric patients were (3):

- the physical burden on the child;
- apprehension about the therapeutic efficacy of the insulin pump.

Therefore, it would seem that the concern related to physical discomfort in wearing the technology outweighs the diabetes specialist’s suggestion to use the devices proven to be effective. The main concerns of discomfort relate, in general, to a sense of physical discomfort, also due to the interference of the cannula on daily life (71%) and on sports activities (59%), the use of infusion sets and catheters (53%) in addition to skin reactions at the insertion sites (51%) and the child discomfort due to wearing a device (46%) and an insulin pump, which could be too big (45%).

For the second barrier identified regarding therapeutic efficacy, the percentage that emerged could be related to being more familiar with and to routine use of MDI therapy. Many patients expressed concerns about hypoglycemia as a consequence of pump use, suggesting that they either lacked adequate information about its potential benefits or held certain beliefs about some of its negative effects. However, since only 12% of patients’ parents reported that they had not received adequate support from their key healthcare professional, doubts about effectiveness may be the result of personal beliefs. For example, some of them may feel uncomfortable with diabetes management technologies and prefer insulin injection, because they are more accustomed to this mode of administration, which is considered more controllable (3).

Drop-out cases in CSII therapy: a widespread phenomenon among adolescents and young adults with T1DM

For a better understanding of the problem, it is also important to evaluate the reasons that lead some subjects to discontinue the use of the pump after an adequate period of testing and treatment. This situation seems to be frequent among children and adolescents with T1DM (in Italy the discontinuation rate is 6.1%), in whom the insulin pump is not always well tolerated or, even less, accepted, despite considerable scientific evidence supporting its use in this group of patients, in order to obtain a better metabolic control (18,20).

Some studies have identified, among the factors associated with cases of drop-out found among adolescents and young adults, a greater degree of glycometabolic decompensation (higher HbA1c levels, more frequent episodes of diabetic ketoacidosis in the last year, reduced self-monitoring of capillary glycaemia), age (the highest percentage of discontinuation would be between 10 and 15 years of age), gender (particularly females), and general well-being (discontinued CSII therapy is greater among patients suffering from depressive symptoms) (21-24).

Common reasons for discontinuation in adolescents include: diabetes burnout (fatigue related to having to change the pump site, monitoring blood glucose levels, and having to apply carbohydrate counting), concerns about body image and potential weight gain, interference with sports and other activities, and a desire to be free of an external device on the patient's body (18,21,24).

A study conducted in Germany in 2010 was the first to directly ask adolescents and young people about the advantages and disadvantages associated with the use of the insulin pump, starting from a questionnaire developed with input from diabetes patients themselves in an *ad hoc* focus group (18).

Of the 88 participants, patients who had previously used an insulin pump justified their decision to discontinue therapy with reasons especially related to the catheter and social/psychological factors (e.g., the visibility of the device and the feeling of carrying an external device).

Mainly it was found that the motivations were not dependent on problems of a technical nature of the device; in fact, only 15% of former users identified technical problems concerning the pump, its malfunctioning, or the unpleasant use in public as the determining factors in the decision not to continue with the therapy. Even clinical factors did not appear to be critical in the decision to end CSII therapy (only 22% of patients discontinued therapy for worsening of blood glucose levels) (18).

Finally, when asked to rank a range of advantages and disadvantages in terms of social/psychological factors, former users were less likely to associate an improvement in well-being and independence with pump use. Conversely, they were instead likely to consider the pump as a constant reminder of their diabetes, considering it annoying during daily activities as well as perceiving it as an external device (18).

When gender and age are taken into account, participants showed these differences:

- The boys were less likely to agree that the pump requires more discipline in measuring blood glucose and said that the pump allows better blood glucose regulation throughout the day;
- Young girls showed greater agreement that the pump is more visible and its sound is more annoying;
- Patients >19 years of age considered the pump more annoying during different activities than the younger age group (18).

In conclusion, when asked to identify prerequisites for a possible resuming of CSII therapy, the most common

response indicated an improvement of the catheter, followed by a request to refine the management of the pump (size reduction, innovative design, water resistance) and to integrate a blood glucose measuring device into the system (18).

Again considering participants in the T1D Exchange Clinic Network Registry as the starting sample, a more recent study set out to (21):

- Determine the frequency of discontinuation of pump use 1 year after recruitment;
- Identify the factors associated with the decision to discontinue therapy among patients using newer-generation insulin pumps in the United States;
- Summarize the main reasons why patients no longer wanted to continue CSII therapy.

The cohort included in this analysis consisted of 8,935 participants from 67 clinics in the T1DM Exchange Clinic Network. Although patients of all ages were initially included in the cohort, only children, adolescents and young adults were considered for the more in-depth analyses, as the discontinuation rate among patients aged >26 years was not sufficiently relevant (1% vs 2% in the 6-13 years range, 4% for both 13 to <18 years and 18 to <26 years).

Using a list containing 21 reasons, those who, 1 year after enrolment, had decided to discontinue CSII were asked about the reasons related to their decision to stop continuing insulin pump therapy (21).

The reasons associated with discontinuation were relatively similar in the different age groups. Specifically, 57% of participants had device fitting problems (including issues with insertion), discomfort, skin reactions, and problems associated with device adhesion and interference with sports and other activities (21).

Other common reasons included: not liking the pump or feeling anxious (44%), having problems controlling blood glucose levels while on CSII therapy (30%), recommendations from the healthcare provider (20%), not finding the pump helpful (19%), and experiencing problems with device operation (19%).

Above all, girls between 6 and 18 years of age reported problems associated with the fit of the device, a consideration that, however, is also very relevant in boys between 18 and <26 years of age, although the frequency of discontinuation of therapy was lower in this group. Assessing all ages involved in the survey, more girls than boys discontinued CSII therapy because they did not like the device or felt anxious (21).

Beyond the barriers to the use of CSII therapy

Considering the clinical picture outlined so far, it is necessary to develop targeted and personalized interventions that take into account the problems that have emerged, whether related to the transition to CSII therapy or to its interruption, as well as the age and therapeutic experience of the patient.

With respect to barriers and issues associated with device wearability, such as the discomfort of carrying an external device on one's body, concerns about body image,



and discomfort experienced during sports and other activities where the presence of the catheter emerges as a major problem, catheter-less insulin pumps could provide an important aid. To date, several types of insulin pumps are available (8,25).

The models differ in their management, materials used, functions, design and integration with Continuous Glucose Monitoring (CGM) (25).

Recently, smaller, more discreet pumps have entered the market: catheter-less pumps, or patch-pumps, which get their name from the fact that they adhere to the body with an adhesive patch. These devices have been developed to meet the needs and preferences of patients, particularly with regard to their desire to have systems without a visible infusion set (25).

In general, catheter-less insulin pumps are smaller, more discreet, easier to use, and often more cost-effective than traditional insulin pumps.

Given the heterogeneity that characterizes patch-pumps, it is difficult to compare the different models, which differ mainly in size, shape and technology used (26).

Most catheter-less pumps have an additional remote control to control the pump itself; however, some can also be used without an external control system, that is, the insulin bolus can be delivered as needed directly with a button on the pump (26).

Compared to conventional pumps, patch pumps have several advantages, but also some limitations.

As regards the latter, they include, for example (26):

- a waste of insulin when the patch-pump needs to be replaced and the remaining insulin was not used;
- a risk of allergic reactions to the patch;
- a risk of premature detachment of the patch from the site of administration;
- a waste of plastic/metal material;
- the infusion site is not visible.

On the other hand, as far as benefits are concerned, they include (26):

- smaller size and lighter devices than traditional pumps;
- they do not require a catheter, they pose fewer problems regarding the insulin infusion set (IIS) (catheter/needle/tube), and their needle is not visible;
- the IIS system is inside the pump, or in the base of the patch-pump;
- reduced risk of insulin obstruction in the IIS system, as insulin remains at a stable temperature level within the patch-pump;
- full freedom of movement;
- ease of use, easier handling, design features appreciated by patients;
- simplified training, fewer steps to start CSII therapy;
- the pump may be placed on different parts of the body to ensure greater discretion and proper rotation of application sites;
- the application of the device on the body is almost painless;

- many patch-pumps allow remote control of the insulin infusion rate (like several traditional mini-dosers);
- in some patch-pumps, bolus calculators are integrated in the remote control device.

The set of specific features described so far make catheter-less pumps a new opportunity to address the many problems experienced by patients with T1DM, both at the time of transition to CSII therapy and to maintain therapeutic compliance.

As with all new generations of technology, certain cautions and cares are required (25):

- being able to understand different basal profiles, varying basal rates, and insulin bolus amount settings;
- ensuring basal and bolus delivery with high accuracy;
- managing therapy more conveniently through the ability to deliver boluses directly from the pump, independent of the diabetes management tool;
- a modular design that allows the pump to be temporarily disconnected without having to replace the entire pod, thus avoiding unnecessary waste of insulin or plastic pump parts.

Therefore, the need arose to develop a catheter-less insulin pump that would not only be small and discreet to carry around, but would also meet these specific needs. The answer has come from the evolution of the catheter-less pump generation: Accu-Chek® Solo (Roche Diabetes Care GmbH), consisting of a pump without catheter with remote control (Fig. 1) (25).



Fig. 1 - Diabetes manager and pump.

Patch-pump and MDI compared: the state of the art

Although several studies have investigated and demonstrated the benefits of CSII therapy in patients with T1DM as compared to MDI, the same cannot yet be said for

patch-pumps (9,26), due to the limited amount of scientific evidence.

From a literature search conducted on PubMed, it is immediately apparent that the number of clinical studies in which this issue has been appropriately addressed is very small. If a multicenter, retrospective study proposed to evaluate the efficacy of a patch-pump in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in comparison with MDI therapy (27), to date, there are three studies that have considered this comparison in patients with T1DM (28-30).

Specifically, in the retrospective study conducted by Danne et al (29), from the German/Austrian Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation registry, data from 2,529 patients with T1DM, referred to 263 centers, aged <20 years, were analyzed to evaluate blood glucose level control in patients who had switched from MDI to CSII using a patch-pump, compared with those who had maintained MDI. The results obtained showed that, at 1 year after the switch, blood glucose levels control was better in the first group of patients ($7.5\% \pm 0.03\%$ vs $7.7\% \pm 0.02\%$), $p < 0.001$; however, no differences were recorded at 2 and 3 years. The daily insulin dose was also lower in the patch-pump therapy group ($p < 0.001$): 0.80 ± 0.01 , 0.81 ± 0.01 and 0.85 ± 0.01 U/kg vs 0.89 ± 0.01 , 0.94 ± 0.01 and 0.97 ± 0.01 U/kg (at 1, 2 and 3 years, respectively, $p < 0.001$), while the Body Mass Index (BMI) Standard Deviation Score (SDS) value increased in both groups considered. Recent results are presented in the multicenter, retrospective study conducted by Mehta et al on 156 patients with T1DM who, coming from MDI therapy or CSII (with catheter pump), started using a patch-pump (30). Use of the catheter-less device for 12 months was associated with a significant overall improvement (considering both patient groups) in A1c, amounting to a reduction of -0.3% (95% confidence interval [CI] from -0.5 to -0.1% , $p = 0.007$), or from $8.1\% \pm 1.5\%$ to $7.8\% \pm 1.3\%$. Specifically, the group of patients who switched from MDI therapy ($n = 99$) to patch-pump therapy had a significant decrease in A1c of -0.4% (from $8.2\% \pm 1.6\%$ to $7.8\% \pm 1.2\%$, $p = 0.009$). Although the mean variation was greater for these patients, the difference between the two groups examined was not significant ($p = 0.1$). Finally, improvements in A1c values were obtained without any body weight gain in the patients (30).

Given the clinical findings, appropriate clinical trials shall be planned and will be necessary in the near future, in order to compare parallel groups in therapy with traditional CSII, catheter-less patch-pump, and insulin pens. The purpose of these studies should be to investigate clinically relevant endpoints, considering adequate samples in terms of sample size and representativeness. From all of this, specific economic analyses could be initiated in addition to patient-reported outcomes (PROs). PROs are actually an essential tool to understand both the burden and the benefits of the devices under investigation, allowing, at the same time, to evaluate their impact on the daily life of patients (26,30).

In this regard, the first 6-month results of the PRO Solo clinical study (Clinical Trial Registration Number: NCT03478969) have just recently been presented during the 56th Congress of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) (31).

In this multinational, multicenter, controlled, randomized, three-arm study, 181 patients with T1DM (16 of whom subsequently withdrew for various reasons), naïve to CSII therapy, were enrolled with the objective of analyzing the effect of the Accu-Chek® Solo pump on PROs. Participants used the Accu-Chek® Solo (ACS) pump ($n = 55$), MDI therapy ($n = 58$) or the Insulet Omnipod® (IO) pump ($n = 52$) for 6 months and then continued with the ACS pump for an additional 3 months. The primary endpoint was the Diabetes Technology Questionnaire (DTQ), administered at baseline and at 3, 6, and 9 months, and the secondary endpoints were HbA1c values and the Problem Areas in Diabetes (PAID-5) (31).

Regarding the 6-month results, the mean change for DTQ scores was respectively: 105.1 ± 20.2 , 94.9 ± 11.8 , and 107.5 ± 17.4 (higher scores reflect more positive PROs). Hierarchical tests reported a significant increase in PROs among ACS users compared with those on MDI therapy (104.4 vs 94.5 ANCOVA, $p < 0.01$), whereas no difference emerged between patients using ACS and those on IO (104.7 vs 108.7 , $p = 0.33$). Similarly, HbA1c values improved significantly in the group of patients receiving ACS therapy compared to the group on MDI (-0.10% vs $+0.25\%$, $p = <0.01$), a difference that did not emerge in the case, instead of patients receiving IO therapy (-0.04% vs -0.02% , $p = 0.90$) (31).

The DTQ results showed a significant improvement, for all parameters considered, in patients using the pump compared to patients on MDI. Specifically, confidence about taking a correct dose of insulin during exercise, on sick days, or when meals are skipped or delayed was high; while visibility of the disease and interference in daily life were low. In addition, concerns about long-term health and the fear of experiencing hypoglycemia at night have decreased. Finally, PAID-5 scores also showed a significant improvement in patients on ACS therapy compared to those on MDI therapy (6.32 vs 7.62 , $p = 0.01$), but not in the case of the comparison with the group that used the IO pump (6.00 vs 6.05 , $p = 0.93$) (31).

In conclusion, patients who used the Accu-Chek® Solo pump had a significantly positive impact both in terms of consistent improvement in all psychosocial factors investigated and in terms of HbA1c. From these results, it can be deduced that the Accu-Chek® Solo pump can be considered a valid therapeutic choice for patients with T1DM (31).

Three clinical cases in comparison

Below are three clinical cases of patients with T1DM treated with Accu-Chek® Solo, two adult patients and one pediatric patient respectively.

Clinical case No. 1

The patient, a 32-year-old woman with T1DM since 2011 (Tab. I), has a positive family history of acute myocardial infarction (AMI) (paternal grandfather), leukemia (paternal grandmother), and neoplasm of the head (maternal grandfather). Her job requires her to travel frequently and she regularly attends various social events. She follows a varied diet, does not smoke, and denies the intake of alcoholic beverages. At the recent pathological history, the patient reports to be on basal-bolus insulin therapy and to use Flash Glucose

TABLE I - Initial history of the three patients with T1DM

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Age (years)	32	23	7
Gender	W	W	W
Duration of diabetes (years)	9	13	3
BMI (Kg/m ²)	24.3	NA	NA
Smoker	No	NA	No
Diabetes complications	No	No	No
Treatment in previous months			
MDI			
MDI + CGM			X
MDI + FGM	X	X	
CSII			
SAP combined			
SAP integrated			

BMI = body mass index; CGM = continuous glucose monitoring; CSII = continuous subcutaneous insulin infusion; FGM = flash glucose monitoring; MDI = multiple daily injection; NA = not available; SAP = sensor-augmented pump; T1DM = type 1 diabetes mellitus; W = woman.

Monitoring (FGM) with alarm application, and performs corrections with additional injections of ultrafast insulin based on values or meal-related needs.

At the first evaluation in January 2020, the patient weighed 67.0 kg (BMI 24.3 kg/m²); blood pressure was 115/70 mmHg. Cardio-thoracic-abdominal objectivity is within limits.

With regard to the evaluation of metabolic parameters, fasting blood glucose was 200 mg/dL and HbA1c was 7.4%; low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was 105 mg/dL. Renal and hepatic function, electrolytes, and thyroid-stimulating hormone (TSH) are normal. Absence of microalbuminuria was detected. Drug therapy consists of insulin Degludec 14 IU in the evening, insulin faster aspart based on carbohydrate count with insulin-to-carbohydrate ratio of 1/20 at breakfast and lunch and 1/15 at dinner (insulin sensitivity factor 70).

It is suggested that the patient consider switching from MDI therapy to CSII + CGM therapy. Considering her request for a device that is easy to carry and use, the Accu-Chek® pump is placed only after positive feedback and evaluation of clinical data (Tab. II).

At the scheduled checkup after 4 months, we found (Tab. III) an improvement in blood glucose levels compensation (HbA1c from 7.6% to 6.9%), blood glucose levels variability (mean blood glucose levels ranging from 178 to 152 mg/dL) and time percentages spent in the different glyce-mic ranges. Specifically, for euglycemic range time of 70-180 mg/dL (time in range [TIR]), the increase was from 46% to 70%; hyperglycemia time (time above range [TAR] > 180 mg/dL) decreased from 47% to 28%; finally, hypoglycemia time (time below range [TBR] <70 mg/dL) decreased from 7% to 2%. Among the parameters analyzed, in addition, an increase in the use of CGM from 79% to 100% was observed. The use of CSII allowed the patient to achieve optimization

TABLE II - Clinical data of the three patients with T1DM at the time of initiation of CSII therapy through Accu-Chek® Solo pump

Baseline Examination – Accu-Chek® Solo Placement	Patient 1	Patient 2	Patient 3
HbA1c (%)	7.6	7.0	7.7
Mean blood glucose level (mg/dL)	178.0	156.0	173.0
Hypoglycemia episodes (n)	NA	22	0
TIR 70-180 mg/dL (%)	46.0	55.0	58.0
TAR >180 mg/dL (%)	47.0	21.0	42.0
TBR <70 mg/dL (%)	7.0	4.0	0.0
SD (mg/dL)	NA	82.0	65.0
CV (%)	42.4	53.2	59
CGM usage time (%)	79	97	100

CGM = continuous glucose monitoring; CSII = continuous subcutaneous insulin infusion; CV = coefficient of variation; HbA1c = glycated hemoglobin; NA = not available; SD = standard deviation; T1DM = type 1 diabetes mellitus; TAR = time above range; TBR = time below range; TIR = time in range.

TABLE III - Clinical data of the three patients with T1DM at the time of follow-up (mean duration of follow-up 120 days; 60 min-180 max) since the start of CSII therapy using Accu-Chek® Solo pump

Follow-up	Patient 1 (120 days)	Patient 2 (60 days)	Patient 3 (180 days)
HbA1c (%)	6.9	6.2	7.0
Mean blood glucose level (mg/dL)	152.0	131	155.0
Hypoglycemia episodes (n)	NA	NA	0
TIR 70-180 mg/dL (%)	70	83.9	70.0
TAR >180 mg/dL (%)	28.0	11.8	30.0
TBR <70 mg/dL (%)	2.0	4.3	0.0
SD (mg/dL)	NA	45.5	59.0
CV (%)	57.0	34.0	35.0
CGM usage time (%)	100.0	100.0	100.0

CGM = continuous glucose monitoring; CSII = continuous subcutaneous insulin infusion; CV = coefficient of variation; HbA1c = glycated hemoglobin; NA = not available; SD = standard deviation; T1DM = type 1 diabetes mellitus; TAR = time above range; TBR = time below range; TIR = time in range.

of blood glucose levels control and to increase therapy compliance.

At the follow-up visit, in addition to performing the clinical evaluation, the patient is provided a questionnaire on the Continuous Subcutaneous Insulin Infusion-Related Quality of Life (CSII-QoL) scale, to further investigate the impact of CSII on the QoL (Tab. IV) (32).

The 28 questions of the questionnaire must be answered with a value between 0 and 4 (0 = strongly disagree; 1 = disagree; 2 = neither agree or disagree; 3 = agree; 4 = strongly agree). From the analysis of the prevailing factors (Tab. IV), regarding Factor 1 advantages/benefits, the patient "agrees" that insulin pump therapy is useful. On the contrary, it emerges that they "disagree" that pump therapy involves

TABLE IV - Continuous Subcutaneous Insulin Infusion-Related Quality of Life (CSI-QoL) Questionnaire – 5-point rating scale on 28 questions [developed by Indagine della società italiana di diabetologia (32)]

0 = strongly disagree

1 = disagree

2 = neither agree or disagree

3 = agree

4 = strongly agree

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
1. Pump therapy is useful for controlling blood glucose levels, in general	3	4	3
2. Pump therapy is useful to prevent hypoglycemia	3	4	3
3. Pump therapy is useful to correct hyperglycemia	4	4	4
4. It's easy to change your baseline using pump therapy	4	4	4
5. It is easy to change the amount of insulin delivered to the meal/snack bolus using pump therapy	4	4	3
6. The pump therapy is a relevant financial commitment (given the non-applicability to the Italian socioeconomic reality, this answer may be omitted)		3	3
7. Pump therapy is a barrier for working people, professionals, or in a school setting	0	2	1
8. Pump therapy limits the ability to go outdoors	0	2	1
9. Pump therapy limits relationships or social activities	1	2	1
10. Pump therapy limits leisure activities	1	1	1
11. Pump therapy limits clothing choices	3	2	3
12. Pump therapy limits the ability to exercise	2	1	1
13. Pump therapy is difficult to use	1	1	1
14. The pump (or controller) screen is hard to see	1	3	1
15. The pump alarms are disrupting	2	1	3
16. Solving a pump problem takes a lot of effort	2	1	2

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
17. Replacing the infusion set (or the cannula alone) of the pump requires a lot of effort	1	1	1
18. Wearing the pump is uncomfortable	2	2	2
19. Wearing the pump is a psychological burden	2	2	1
20. Wearing the pump is annoying because it catches people's attention	3	3	2
21. Skin irritation from the patch is uncomfortable	2	2	0
22. The pain of inserting the cannula is intolerable	1	2	1
23. Finding an infusion site for placing the cannula requires a major effort	2	1	1
24. I'm afraid of hyperglycemia	1	4	3
25. During the day, I'm afraid of hypoglycemia	3	3	3
26. I'm afraid of nocturnal hypoglycemia	4	4	4
27. I am afraid of hypoglycemia when driving a motor vehicle (car, motorcycle)	3	4	4
28. In general, I am satisfied with pump therapy	3	4	3

Prevailing factors	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Factor 1	3.5	4.0	3.3
Advantages/Benefits (questions no.: 1-2-3-4-5-28)			
Factor 2	1.2	2.1	1.2
Social restrictions (questions no: 7-8-9-10-12-13-14-16-20)			
Factor 3	2.1	1.7	2
Psychological impact (questions no.: 17-18-19-21-22-23-24-25-26-27)			

Questions 6, 11, and 15 have been excluded from the following analysis.

a series of social restrictions (Factor 2), while they “neither agree or disagree” on the impact of the pump on the psychological sphere (Factor 3).

The patient also agreed to fill in a second questionnaire, developed *ad hoc* to understand the level of satisfaction of the users of the pump, with a focus on the evaluation of its peculiarities (Tab. V).

Based on the results, the patient is satisfied with Accu-Chek® Solo. In particular, she feels “very satisfied” with regard to the following features: absence of catheter, possibility to

TABLE V - Ad hoc questionnaire on the level of user satisfaction**1. On the following scale, rate your level of satisfaction with each of the characteristics listed below:**

- 1 = very dissatisfied
 2 = dissatisfied
 3 = neither dissatisfied nor satisfied
 4 = satisfied
 5 = very satisfied

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
No catheter	5	5	5
Pump removability	3	4	4
Bolus may be delivered directly from the pump	5	5	5
Reservoir visibility	4	4	4
Open bolus calculator	5	3	4
Customization of alerts/alarms	4	4	4
Pump management via Diabetes Manager (remote control)	3	4	5
Ability to view reports directly on the Diabetes Manager (remote control)	4	4	5
Video tutorials available directly on Diabetes Manager (remote control)	4	4	4
Practical insertion device	4	4	5
Device discretion	4		5

2. On the following scale, please indicate the level of importance that each of the characteristics listed below has for you:

- 1 = extremely irrelevant
 2 = irrelevant
 3 = neither important nor unimportant
 4 = important
 5 = extremely important

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
No catheter	4	5	5
Pump removability	5	5	4
Bolus may be delivered directly from the pump	5	5	5
Reservoir visibility	5	4	4
Open bolus calculator	5	4	5
Customization of alerts/alarms	3	4	4
Pump management via Diabetes Manager (remote control)	4	4	4
Ability to view reports directly on the Diabetes Manager (remote control)	4	4	4
Video tutorials available directly on the Diabetes Manager (remote control)	2	5	4
Practical insertion device	5	5	4
Device discretion	5	5	5

3. On the following scale, rate the ease of placement/use of the Accu-Chek® Solo pump:

- 1 = very difficult
 2 = difficult
 3 = neither difficult nor easy
 4 = easy
 5 = very easy

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Filling the reservoir	3	5	4
Inserting the cannula	5	5	4
Positioning the base on the stand	4	4	4
Bolus delivery directly from the pump	5	4	4
Bolus delivery using the Diabetes Manager (remote control)	5	5	4

4. How much do you agree with the following statements?

- 1 = very much disagree
 2 = disagree
 3 = neither disagree nor agree
 4 = agree
 5 = very much agree

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
The ability to replace individual components gives me a high degree of flexibility	5	5	4
The possibility of delivering a bolus directly from the pump gives me confidence	5	5	5
The possibility of temporarily removing the base of the pump makes my daily activities easier	5	4	4
The size of the micro-pump guarantees me maximum discretion	3	4	4
The pump is easy to use	5	5	4
The ease of use of the system allows me to think less about diabetes	4	3	4
I have experienced significant issues using the pump	4		2
I had technical problems with the pump	4		2
I had problems with air bubbles while using the pump	5		2
If I had any problems, the support service helped me solve them	5		5
I had to go to the ER for glycemic issues related to using the pump	1		2

(Continued)



TABLE V - (Continued)

5. During this first period of use, how satisfied are you with the system?

- 1 = very dissatisfied
 2 = dissatisfied
 3 = neither dissatisfied nor satisfied
 4 = satisfied
 5 = very satisfied

Patient 1	Patient 2	Patient 3
4	5	

6. Please state what you value most about using the Accu-Chek® Solo pump (open-ended question).

- Patient 1:** Convenience of the temporal variation of the bolus
Patient 2: The fact that it has no catheter, it is small and discreet
Patient 3:

7. Please state what you least appreciate about using the Accu-Chek® Solo pump (open-ended question).

- Patient 1:** Air bubbles sometimes do not allow correct dose release
Patient 2: Not connected to a sensor in an integrated system
Patient 3:

8. Is this the first pump you've used? Y/N

- Patient 1:** Y
Patient 2:
Patient 3: Y

9. If, on the contrary, you were already in therapy with a pump, compared to the previous instrument, what is the level of satisfaction with the new model?

- 1 = very dissatisfied
 2 = dissatisfied
 3 = neither dissatisfied nor satisfied
 4 = satisfied
 5 = very satisfied

10. Would you recommend friends, family, and/or acquaintances to use the system? Y/N

- Patient 1:**
Patient 2: Y. I gained the courage to make my own decisions and felt I could manage my diabetes (even in quarantine)
Patient 3: Y

11. Are you willing to continue using the system? Y/N

- Patient 1:** Y
Patient 2: Y
Patient 3: Y

12. If not, why?

deliver bolus directly from the pump and open bolus calculator. Characteristics are considered as "important/extremely important" by the patient. Regarding the simplicity of the pump placement/use procedure, patient found it "very easy" to insert the cannula, deliver the bolus directly from the pump, and deliver the bolus using the diabetes manager. She was "very much in agreement" that the ability to replace components individually provides a high degree of flexibility, that the ability to deliver a bolus directly from the pump provides a feeling of security, that the ability to temporarily remove the pump base makes everyday life easier, and that

the pump is simple to use. In particular, patient appreciated the "convenience of the temporal variation of the bolus" the most. When asked if "patient has the intention to continue using the system," the feedback is positive.

In conclusion, the patient is satisfied with her pump therapy and, specifically, with the Accu-Chek® Solo device, because it met her needs and allowed her to better manage unexpected events.

Clinical case No. 2

The patient is a 23-year-old woman with T1DM since 2007 (Tab. I), has no family history of endocrine/metabolic disorders. A college student, she has an active lifestyle and healthy eating habits. There is nothing relevant to report in the physiological history and the patient does not report any recent relevant pathologies. From 2014 to 2018 she is using CSII therapy (MiniMed Paradigm®Veo™), currently on MDI therapy and intermittent blood glucose monitoring (FreeStyle Libre).

At the first evaluation at the Diabetes Care and Management Technology Outpatient Clinic in November 2019, the patient appears to be in good health. General physical examination is normal. Regarding the evaluation of metabolic parameters, blood glucose was 189 mg/dL and HbA1c was 7.5%. Creatinine is 0.8 mg/dL; free triiodothyronine (FT3) is 3.41 pg/mL, free thyroxine (FT4) is 1.24 ng/dL, and TSH 2.98 µU/mL. As for the blood count, there is nothing to report. Finally, after complete urine analysis, glucose was 100 mg/dL. Drug therapy consists of insulin Degludec 23 IU in the morning and insulin Lispro 5-6 IU at breakfast, 6-7 IU at lunch and 5-6 IU at dinner.

Considering the clinical picture of the patient and following the question whether today it would be possible to have smaller, less bulky, more discreet, and, above all, catheter-free devices, the feasibility of switching again to CSII is discussed. The patient decides to begin treatment with Accu-Chek® Solo, a device that addresses the need to avoid using a catheter-based pump, a major reason for her previous withdrawal from CSII therapy, and that can better accommodate her active lifestyle. In addition, through carbohydrate counting (CHO counting), the patient can adjust insulin boluses, at meals and beyond, and act in time, correcting glycemic values (through CHO counting and insulin) without having to worry about where she is. Therefore, we proceed to the positioning of the device after evaluating the clinical data (Tab. II).

At the control visit after 2 months, we observe (Tab. III) an improvement in blood glucose levels compensation (HbA1c from 7.0% to 6.2%) and blood glucose levels variability (mean blood glucose levels from 156 mg/dL to 131 mg/dL; coefficient of variation [CV] from 53.2% to 34%). TIR 70-180 mg/dL increased from 55% at baseline to 83.9% at follow-up; TAR >180mg/dL decreased from 21% to 11.8%, while TBR <70mg/dL was essentially unchanged (4% vs 4.3%). The CGM utilization rate from 97% reaches 100%.

At follow-up, the following questionnaire is also provided to the patient: CSII-QoL scale (Tab. IV) (32). From the analysis of the prevailing factors (Tab. IV), the patient "strongly agrees" that pump therapy has a number of advantages/benefits (Factor 1); she "neither agrees or disagrees" on Factor 2

regarding social restrictions, while she “disagrees” that the pump has a psychological impact on her (Factor 3).

The patient also decided to fill out the second questionnaire on user satisfaction (Tab. V). Analysis of the responses reported a high level of satisfaction with the Accu-Chek® Solo pump. In detail, the patient was “very satisfied” with the absence of the catheter and the possibility to deliver the bolus directly from the device, factors she considered “extremely important.” “Very easy” is the rating reserved for the simplicity of the procedure of filling the reservoir, inserting the cannula and delivering the bolus, using the Diabetes Manager. The patient “very much agrees” that the ability to replace components individually provides a high degree of flexibility, that the ability to deliver a bolus directly from the pump provides safety, and that the device is easy to use.

Accu-Chek® Solo is especially valued for its absence of a catheter, small size, and discreteness. In addition, the patient would recommend to friends, relatives, and/or acquaintances the use of the system, emphasizing how she had “taken the courage to make decisions independently” and felt “that she could manage her diabetes even in quarantine.” When asked “whether she is willing to continue using the system,” the answer is positive.

In general, the patient is satisfied with pump therapy (“strongly agree”) and, in particular, “very satisfied” with the Accu-Chek® Solo pump. Its use has allowed her to rely on a more convenient and flexible therapy.

Clinical case No. 3

The patient is a 7-year-old girl with T1DM since 2017 (Tab. I). Physical and psychological development was normal. The remote pathological history reports recurrent asthmatic bronchitis, while, at the recent history, the parents report accessing the emergency room (ER) for diabetic ketoacidosis in July 2017. The patient is on insulin therapy and uses CGM (Dexcom G6).

At the time of presentation in October 2019, the physical examination shows a good overall condition.

In order to achieve a better glycometabolic profile, to control the “dawn effect,” and to meet the child’s wish of “not having wires on her body,” the possibility of using CSII therapy with Accu-Chek® Solo pump is proposed. Following the positive feedback from parents and the evaluation of clinical data (Tab. II), the catheter-less pump is placed.

After 6 months of use, at the follow-up visit, there was an improvement in blood glucose levels control (HbA1c from 7.7% to 7.0%) and in blood glucose levels variability (mean blood glucose levels from 173 mg/dL to 155 mg/dL; CV from 59% to 35%). TIR 70-180 mg/dL increased from 58% to 70%; TBR >180 mg/dL increased from 42% to 30%; TBR <70 mg/dL remained unchanged. The CGM use rate is maintained at 100%.

The patient was able to benefit from the transition to CSII therapy, particularly with regard to the goal of improving nocturnal hyperglycemia.

At the follow-up, the questionnaire CSII-QoL scale is provided to the parents of the child (Tab. IV) (32). From the analysis of the prevailing factors (Tab. IV), it emerges that parents “agree” that pump therapy brings a series of advantages/

benefits (Factor 1); they “disagree” on Factor 2 (i.e., that pump therapy brings a series of social restrictions), while they “neither agree or disagree” on the fact that the pump has a psychological impact (Factor 3). The patient’s parents also consented to complete the second questionnaire (Tab. V). When asked to evaluate the level of satisfaction regarding the characteristics of the pump, a high level of satisfaction (“very satisfied”) was found regarding the absence of a catheter, the possibility of delivering bolus directly from the pump, management of the pump by the Diabetes Manager, the possibility of viewing reports directly on the Diabetes Manager, practicality of the insertion device, and discretion. These characteristics were considered “important/extremely important” by the patient’s parents.

“Easy” is considered all Accu-Chek® Solo placement/use procedures: filling the reservoir, inserting the cannula, placing the base on the stand, delivering the bolus directly from the pump, and delivering the bolus using the Diabetes Manager.

They considered themselves to be “very much in agreement” that the ability to deliver a bolus directly from the pump provides safety and generally “in agreement” with other observations, such as the fact that the size of the pump provides maximum discretion, that the ease of use of the system allows them to think less about diabetes, and that the ability to temporarily remove the base of the pump facilitates daily living.

When asked if “you would recommend the use of the pump to friends, relatives, and/or acquaintances” and if “you intend to continue using the system,” the response is always positive.

In general, attentive and supportive parents are satisfied with the technology, especially with the ability to deliver a bolus in any condition, even directly from the device. The impact on daily life is positive, because the Accu-Chek® Solo pump has made it possible to almost eliminate the “social discomfort” of having to be away from people to perform a correction.

Discussion

Despite being able to more accurately reproduce physiological insulin secretion and making more accurate and precise dose adjustments possible, bringing potential benefits to patients, the widespread CSII therapy in Italy is still too limited (8,10).

Therefore, the purpose of this review is to investigate, through careful analysis of the most recent literature, on the one hand, the barriers that would limit the transition to CSII therapy, and, on the other hand, the reasons that would induce some patients with T1DM to abandon the pump therapy.

Regarding the first question, the most common barriers were found to be those associated with cost, a finding shared by both adult patients with T1DM and healthcare professionals themselves (13,17).

Regarding this result, a clarification is necessary: the studies taken into account refer to the health context of the USA. It is well known, however, that there are considerable differences in terms of CSII costs between countries (26).

In Italy, for example, insulin pumps (both standard models and patch-pumps) are reimbursed by the National Health Service (NHS) in all regions (33).

In T1DM and in the case of diabetes during pregnancy, it is always possible to be prescribed by the National Health Service. The Ministry of Health's Circular Letter of April 19, 1988, to which the regional resolutions refer, provides a series of requirements for Diabetes Services that indicate pump therapy. They should put in place "direct supervision," taking charge of patients through intensive supervision criteria and ensuring a 24-hour consultative relationship. These requirements are completed in the regional deliberations, providing that the Centre is distinguished by proven experience in CSII and by the task of educating the patient from the technical and therapeutic point of view, in addition to verifying the achievement of therapeutic objectives (33).

One thing to bear in mind, however, is what emerged from a literature review, in which 11 studies were examined on the cost-effectiveness of CSII compared with MDI. In patients with T1DM characterized by poor metabolic control and/or frequent and/or problematic hypoglycemia, CSII would be cost-effective, due to the decrease in HbA1c values and the lower frequency of hypoglycemia episodes (8,34).

For example, in the case of the survey aimed at assessing the perspective of healthcare professionals, among the most frequently encountered barriers was the indication "that patients do not understand what to do with the information or system features" with 42% (17).

In this regard, in the document of the inter-society study group AMD-SID-SIEDP "Technology and Diabetes," among the characteristics of the "ideal patient" it is reported that he/she should "be able to learn the use and management of the pump." Obviously, in the case of the "ideal pediatric patient," this feature reflects on the role of the family (or of the reference adult), called to ensure an adequate technical and practical support to the management of the pump therapy (8).

It is therefore crucial that the right amount of learning and technical training is provided so that the patient or family member is able to make full use of the device and all of its advanced features.

At the same time, the possibility of providing an appropriate learning pathway could help to dispel the prejudices against CSII therapy found in some parents of children with T1DM. Knowing how to recognize possible resistance behaviors, possibly identifiable through standardized methods, could help healthcare professionals to define the best strategy to undertake (17), as well as an intervention planning that can include moments of technical training in which, thanks to in-depth learning and evaluation of the potential benefits derived from CSII, possible prejudices can be eliminated (8).

In all this, it should also be kept in mind the need for periodic updating checks and moments of educational reinforcement, with the aim of promoting the use of the device and, if necessary, of being able to intervene early if problems emerge (8,17).

Proper attention should also be paid to the psychological sphere, which is not a secondary aspect. In fact, it is important that the patient is motivated, wishes to achieve and maintain a good management of the disease over time, demonstrates

emotional stability in the therapeutic pathway, accepts the instrument, and has realistic expectations toward the CSII therapy (8).

The possibility of also developing cadenced support pathways, which help patients (or caregivers) to cope with the different phases of therapy, could actively contribute both to reducing barriers to transition to CSII and to decreasing cases of therapy drop-outs.

Certainly, the barriers associated with the wearability, such as the discomfort of having to carry an external device and the worries about how their body could appear, in addition to the discomfort encountered during sports and other activities (in which the presence of the catheter is one of the main problems), were very frequently reported by the people interviewed in the different surveys (3,13,17,18,21).

One answer to these problems has come from catheter-less insulin pumps, the so-called patch-pumps.

Compared with traditional insulin pumps, patch pumps, which are smaller in size and have no catheter, have been designed to make the infusion set invisible and, possibly, contribute to increase therapy compliance, relying on a discreet system (25). Among the different models available today, a catheter-less pump has been recently introduced on the market. Thanks to its modularity and flexibility, its remote control and the possibility of bolus administration directly from the pump, it has been able to encompass the advantages of both traditional insulin pumps and catheter-less pumps. This is Accu-Chek® Solo (Roche Diabetes Care GmbH), a pump without a catheter (Fig. 1) (25).

The insulin delivery accuracy of the Accu-Chek® Solo (ACS) pump was recently evaluated in comparison to the A6 TouchCare® System (A6) and Omnipod® (OP) patch-pumps, according to the international standard IEC 60601-2-24. For most of the parameters tested, the Accu-Chek® Solo device was more accurate than the A6 pump compared to the OP pump. Specifically, regarding the delivery of the 3 boluses of different volume (0.2 U, 1 U and 10 U), the accuracy of ACS was higher in the case of the individual boluses of 0.2 U and 1.0 U (percentage of individual boluses within $\pm 15\%$ from the target: ACS = 88% and 99%, respectively, vs A6 = 40% and 65%, respectively, and vs OP = 57% and 77%, respectively), whereas in the case of the 10 U bolus, no difference was found between the different models tested. Regarding the accuracy of baseline delivery flow rate, ACS in particular demonstrated significantly more accurate delivery at the rate of 1 U/h (1 h window percentage within $\pm 15\%$ of the target: ACS = 98% vs A6 = 60% and vs OP = 81%). The results between the two models ACS and A6 were similar in the case of the 0.1 U/h rate (ACS = 51% vs A6 = 48%); however, it was higher than those of the OP device (32%) (35).

The Accu-Chek® Solo pump (Fig. 2) consists of three main components (pump base, reservoir, and pump stand), which provide patients with significant system flexibility and modularity. The base of the pump adheres to the body with an adhesive patch and allows the cannula to be secured in place (available in two lengths: 6 mm or 9 mm). This allows the patient to easily insert or detach the pump (25).

The insertion system has been designed so that it can be operated simply with one hand, making independent

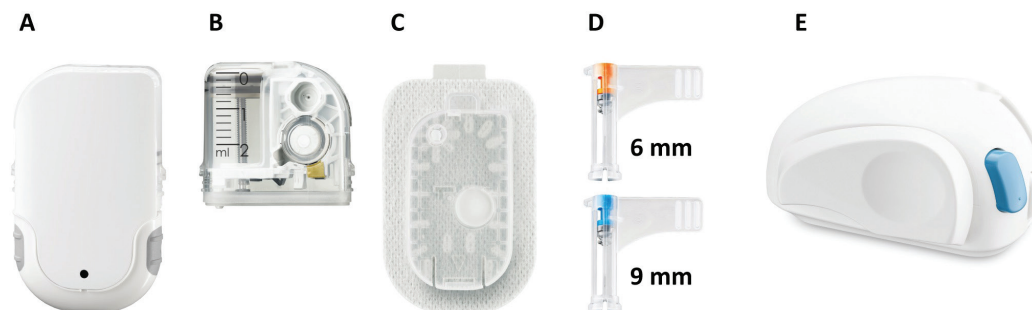


Fig. 2 - The parts that make up the pump: (A) pump base, (B) reservoir, (C) pump stand, (D) cannula with casing, (E) insertion device.

insertion possible. Moreover, taking into account its small size, the pump can be worn in different parts of the body: in the abdominal region, on the upper arm and on the outer thighs, as well as on the hips (25).

Moreover, this device is characterized by the peculiarity that its single components can be replaced independently, thus preventing the early production of any plastic waste, as it happens, instead, in non-modular systems (25).

With respect to this last point, during the development of these devices, due consideration was given to the importance of environmental protection, trying to keep the use of resources as well as the quantity of emissions as low as possible (36).

In this regard, a very recent study compared the Accu-Chek® Solo pump with two catheter-less pumps of non-modular design (Omnipod and Omnipod DASH) from a purely ecological standpoint. To this end, the three devices were disassembled and subjected to a series of measurements and evaluations; in particular, the following were determined for each system: the volumes of waste generated during a year of use, the recyclability of the materials, and, finally, the Global Warming Potential (GWP) (36).

In terms of the amount of waste at 1 year of use, using the best-case scenario where the individual components are used as per the manual, it was found that using the Accu-Chek® Solo pump results in 5.5 kg of waste compared to 4.9 kg for the Omnipod and 5.1 kg for the Omnipod DASH. However, the study showed that the modular design of Accu-Chek® Solo promotes longer periods of use of individual components and reduces the volume of product waste over a longer observation period (36).

When it comes to material recyclability, Accu-Chek® Solo has a recycling rate of 44.3% (2.44 kg) vs 14.6% (0.72 kg) for Omnipod and 16.0% (0.78 kg) for Omnipod DASH. In terms of GWP assessment, Accu-Chek® Solo was found to cause a lower level of CO₂-equivalent emissions of 13.6 kg per year compared to 15.5 kg for non-modular systems (12% lower emissions). In conclusion, the examined study showed that a modular system of a micro-pump without a catheter can be considered more ecologically sound (36).

In addition, the Accu-Chek® Solo can be used by multiple patients because the reservoir, which is transparent to monitor residual insulin levels and detect air bubbles during the filling process, can accommodate different amounts of insulin (controlled filling up to 200 U, lasting up to 4 days). The reservoir can carry as little as 80 U of insulin, which is

useful for patients who require small daily amounts of the hormone (25).

The design of the Diabetes Manager for remote control, similar to a smartphone, makes therapy management discreet yet intuitive, even when in public (25).

Thanks to the rechargeable Diabetes Manager device, bolus commands and basal rate settings can be sent directly to the pump, just as the pump can receive certain data from the diabetes manager (e.g., some reservoir level information or alarm alerts). If the patient cannot use the Diabetes Manager, insulin boluses can be administered directly and easily using the buttons on the sides of the pump (25).

The Diabetes Manager also has an integrated glucose meter (which requires the use of Accu-Chek Aviva/Performa test strips), which has the Accu-Chek bolus advisor feature. In addition, all the readings taken by the device can be shared with the patient's diabetes team for analysis and interpretation by connecting the Diabetes Manager to a PC using Accu-Chek Smart Pix software (25).

An online platform, the Accu-Chek® Academy, is available for training and learning, a virtual space that can help patients quickly find the answers they need (25).

While all of these features address the specific needs of patients with T1DM, Accu-Chek® Solo provides improved control of blood glucose levels, reduced glycemic variability, and a positive impact on QoL. This is what emerged from the analysis of the three clinical cases previously discussed. Although we are aware of the methodological limitations of the following analysis and of the need to consider a larger number of cases in the near future, we were able to find a unified trend regarding the impact of the system on HbA1c, glycemic variability, TIR, TAR, and TBR, after about 4 months of use.

In particular, the three clinical cases analyzed in aggregate showed a reduction in HbA1c values and glycemic variability (mean blood glucose levels, SD and CV) and an improvement in TIR, with a consequent reduction in TAR and TBR (Tab. VI).

Of particular interest were also the data regarding the impact of CSII on QoL, as the analysis of the questionnaires showed positive results for the three clusters and in line with expectations (Tab. IV):

- Factor 1 "Benefits/Advantages": agree-strongly agree-agree;
- Factor 2 "Social restrictions": disagree-neutral-disagree;
- Factor 3 "Impact on the psychological sphere": neutral-disagree-neutral.

TABLE VI - Comparison of the clinical data of the three patients with T1DM, between the start of CSII therapy using an Accu-Chek® Solo pump and follow-up

Baseline Delta – First Visit	Patient 1	Patient 2	Patient 3
HbA1c (%)	−0.7	−0.8	−0.7
Mean blood glucose level (mg/dL)	−26	−25	−18
Hypoglycemia episodes (n)			0
TIR 70-180 mg/dL (%)	24.0	28.9	12.0
TAR >180 mg/dL (%)	−19.0	−9.2	−12.0
TBR <70 mg/dL (%)	−5.0	0.3	0.0
SD (mg/dL)		−36.5	−6.0
CV (%)	14.6	−19.2	−24.0
CGM usage time (%)	21.0	3.0	0.0

CGM = continuous glucose monitoring; CSII = continuous subcutaneous insulin infusion; CV = coefficient of variation; HbA1c = glycated hemoglobin; SD = standard deviation; T1DM = type 1 diabetes mellitus; TAR = time above range; TBR = time below range; TIR = time in range.

Equally positive results emerged from the second questionnaire, administered to ascertain the level of satisfaction of the users regarding the use of the pump (Tab. V).

The three patients were particularly “very satisfied” with the absence of a catheter and the possibility of delivering the bolus directly from the pump. The procedures for placing the device are considered simple and, among the most appreciated features are the convenience of the temporal variation of the bolus, the absence of a catheter, and that the device is small and discreet.

Finally, patients reported that they were generally “satisfied/very satisfied” with the system and were unanimous in their intention to continue using Accu-Chek® Solo.

In conclusion, it is desirable that more and more consideration be given to the different reasons behind the reduced diffusion of CSII in Italy, in order to reverse this trend.

Given the complexity of the framework analyzed, it will be necessary to undertake a series of complementary strategies that can take into account the many facets of psychological and social nature involved.

The multidisciplinary team, expert in CSII, will be called in first person to take charge of carefully selecting and guiding the patient step by step, during the transition to CSII therapy and in maintaining therapeutic adherence, both from an educational point of view as well as psychological/motivational support.

At the same time, a new generation of catheter-less insulin pumps, the Accu-Chek® Solo, will be available, which, in addition to the system’s ease of use and patient-friendly design, would provide a number of clinical management benefits.

From the analysis and overcoming of the limiting factors discussed so far, it is likely that we will see a gradual decrease in barriers to the use of CSII therapy and a reduction in drop-out among patients with T1DM on insulin pump therapy.

Acknowledgements

Editorial support was provided by Health Publishing & Services Srl funded by Roche Diabetes Care, Roche Italia. Click [here](#) to access a portal dedicated to Healthcare Professional with the latest information, medical education resources, and customized services on diabetes.

Disclosures

Conflict of interest: KE reports personal fees, outside the submitted work, from: Abbott, Lifescan, Theras, Novo Nordisk, Astrazeneca, Sanofi, Mundipharma, Eli Lilly, and Bruno. AMB reports personal fees from Roche Diabetes Care, outside the submitted work. FC has nothing to disclose. MD has nothing to disclose. CM reports personal fees from Roche Diabetes Care Italy, non-financial support from Eli Lilly, non-financial support from Movi, outside the submitted work. CN has nothing to disclose. MP reports personal fees from Roche, from Abbott and Lifescan, outside the submitted work. EB reports personal fees from Abbott Diabetes Care, from Medtronic, from Roche Diabetes Care, outside the submitted work.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018. [Online](#) (Accessed March 17, 2021).
2. Addendum. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(suppl 1):S98-S110 – August 01, 2020. [CrossRef PubMed](#)
3. Commissariat PV, Boyle CT, Miller KM, et al. Insulin pump use in young children with type 1 diabetes: sociodemographic factors and parent-reported barriers. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(6):363-369. [CrossRef PubMed](#)
4. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2008;51(6):941-951. [CrossRef PubMed](#)
5. Blackman SM, Raghinaru D, Adi S, et al. Insulin pump use in young children in the T1D Exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(8):564-572. [CrossRef PubMed](#)
6. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia*. 2013;56(11):2392-2400. [CrossRef PubMed](#)
7. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):21-39. [CrossRef PubMed](#)
8. Documento del Gruppo di Studio Intersocietario AMD-SID-SIEDP “Tecnologia e Diabete”. 2019. [Online](#) (Accessed March 17, 2021).
9. American Diabetes Association. Continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl 1):S110. [CrossRef PubMed](#)
10. Bonora E, Sesti G. Società Italiana di Diabetologia. Il diabete in Italia. Bononia University Press; 2016. [Online](#) (Accessed March 17, 2021).
11. Manicardi V, Adinolfi V, Aricò N, et al. *Annali AMD* 2020. Diabete di tipo 1. 2020. [Online](#) (Accessed March 17, 2021).

12. Renard E. Insulin pump use in Europe. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12(S1)(suppl 1):S29-S32. [CrossRef PubMed](#)
13. Tanenbaum ML, Hanes SJ, Miller KM, Naranjo D, Bensen R, Hood KK. Diabetes device use in adults with type 1 diabetes: barriers to uptake and potential intervention targets. *Diabetes Care.* 2017;40(2):181-187. [CrossRef PubMed](#)
14. Ronsin O, Jannot-Lamotte MF, Vague P, Lassman-Vague V. Factors related to CSII compliance. *Diabetes Metab.* 2005;31(1):90-95. [CrossRef PubMed](#)
15. Cortina S, Repaske DR, Hood KK. Sociodemographic and psychosocial factors associated with continuous subcutaneous insulin infusion in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2010;11(5):337-344. [CrossRef PubMed](#)
16. de Vries L, Grushka Y, Lebenthal Y, Shalitin S, Phillip M. Factors associated with increased risk of insulin pump discontinuation in pediatric patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2011;12(5):506-512. [CrossRef PubMed](#)
17. Tanenbaum ML, Adams RN, Hanes SJ, et al. Optimal use of diabetes devices: clinician perspectives on barriers and adherence to device use. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(3):484-492. [CrossRef PubMed](#)
18. Seereiner S, Neeser K, Weber C, et al. Attitudes towards insulin pump therapy among adolescents and young people. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12(1):89-94. [CrossRef PubMed](#)
19. Sullivan-Bolyai S, Knafl K, Tamborlane W, Grey M. Parents' reflections on managing their children's diabetes with insulin pumps. *J Nurs Scholarsh.* 2004;36(4):316-323. [CrossRef PubMed](#)
20. Lombardo F, Scaramuzza AE, Iafusco D. Failure of glycated hemoglobin drop after continuous subcutaneous insulin infusion initiation may indicate patients who discontinue: a 4-year follow-up study in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2012;49(S1)(suppl 1):S99-S105. [CrossRef PubMed](#)
21. Wong JC, Boyle C, DiMeglio LA, et al; T1D Exchange Clinic Network. Evaluation of pump discontinuation and associated factors in the T1D Exchange Clinic Registry. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(2):224-232. [CrossRef PubMed](#)
22. Hofer SE, Heidtmann B, Raile K, et al; DPV-Science-Initiative and the German working group for insulin pump treatment in pediatric patients. Discontinuation of insulin pump treatment in children, adolescents, and young adults. A multicenter analysis based on the DPV database in Germany and Austria. *Pediatr Diabetes.* 2010;11(2):116-121. [CrossRef PubMed](#)
23. Wong JC, Dolan LM, Yang TT, Hood KK. Insulin pump use and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: predictors of change in method of insulin delivery across two years. *Pediatr Diabetes.* 2015;16(8):592-599. [CrossRef PubMed](#)
24. Wood JR, Moreland EC, Volkening LK, Svoren BM, Butler DA, Laffel LM. Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(11):2355-2360. [CrossRef PubMed](#)
25. Ulbrich S, Waldenmaier D, Haug C, Freckmann G, Rendschmidt T, Künsting T. Concept and implementation of a novel patch pump for insulin delivery. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(2):324-327. [CrossRef PubMed](#)
26. Heinemann L, Waldenmaier D, Kulzer B, Ziegler R, Ginsberg B, Freckmann G. Patch pumps: are they all the same? *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(1):34-40. [CrossRef PubMed](#)
27. Layne JE, Parkin CG, Zisser H. Efficacy of a tubeless patch pump in patients with type 2 diabetes previously treated with multiple daily injections. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(1):178-179. [CrossRef PubMed](#)
28. Layne JE, Parkin CG, Zisser H. Efficacy of the OmniPod insulin management system on glycemic control in patients with type 1 diabetes previously treated with multiple daily injections or continuous subcutaneous insulin infusion. *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10(5):1130-1135. [CrossRef PubMed](#)
29. Danne T, Schwandt A, Biester T, et al; DPV Initiative. Long-term study of tubeless insulin pump therapy compared to multiple daily injections in youth with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV registry. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(5):979-984. [CrossRef PubMed](#)
30. Mehta SN, Tinsley LJ, Kruger D, et al. Improved glycemic control following transition to tubeless insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes. *Clin Diabetes.* 2021;39(1):72-79. [CrossRef PubMed](#)
31. Mader JK, Oliver N, Vesper I, et al. First results from PRO Solo: patient reported outcomes from a clinical trial comparing a new patch pump with MDI and an established patch pump. EASD, Abstract # 708. [Online](#) (Bergh). 2020. Accessed May 9, 2021.
32. Sakane N, Murata T, Tone A, et al. Development and validation of the Continuous Subcutaneous Insulin Infusion-Related Quality-of-Life (CSII-QOL) scale. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(3):216-221. [CrossRef PubMed](#)
33. SID. Indagine della società italiana di diabetologia (SID) sulle differenze regionali nell'accesso a farmaci, presidi e servizi per la persona con diabete. [Online](#) (Bergh). 2019. Accessed March 17, 2021.
34. Roze S, Duteil E, De Brouwer BF, de Portu S. Health-economic analysis of the use of Sensor-Augmented Pump (SAP) therapy in the Netherlands compared to insulin pump therapy alone (CSII), in type 1 diabetic patients. *Value Health.* 2015;18(7):A360-A361. [CrossRef](#)
35. Ziegler R, Oliver N, Waldenmaier D, Mende J, Haug C, Freckmann G. Evaluation of the accuracy of current tubeless pumps for continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther.* 2020;dia.2020.0525. [CrossRef PubMed](#)
36. Winkelkötter J, Reitz T. Analysis of the waste volume and CO₂-equivalent caused by the use of selected patch pumps. *J Diabetes Sci Technol.* 2021. [CrossRef PubMed](#)



Disseminating science: an illustration of present and future scenarios

Giulio Zuanetti, MD

AboutScience Srl, Milano - Italy

ABSTRACT

The last years have witnessed an unprecedented use of open access in scientific publishing to disseminate science beyond the borders of the academic and research community. In this article, the classic paywall and the more recent open access scenario of publishing are summarized in four key images that may be helpful in illustrating opportunities and challenges for researchers and academics. Combining their efforts with those of institutions, journalists and life science executives to promote proper science and tackle pseudoscience should be a key priority for the next decade and beyond.

Keywords: Academic communities, Open access publishing, Research communities, Science dissemination

Introduction

During the last decade scientific publishing has progressively evolved, leading to a major increase in the number of open access and preprint articles, a trend further accelerated by the Covid-19 pandemic (1).

The need to disseminate science beyond the borders of the academic and research community is becoming a number one priority as illustrated by the new European Horizon program where dissemination strategy is one of the keys for a successful funding of the projects (2).

In this article, I try to summarize in four simple images some of the key concepts underlying the need for disseminating science.

Disseminating science in a paywalled scenario

Until about a decade ago, the vast majority of original research was published in academic journals that were available only upon subscription to a limited audience of people working in research institutions and hospitals whose libraries could afford to pay for the journal subscriptions.

Figure 1 represents such a scenario where the information is kept within solid walls of an imaginary fortress.

Two “sources” are depicted: the one on the left represents a manuscript published on a top journal, as indicated

by a very resistant dam (representing an extremely selective peer review process). Once the dam is passed and the article is accepted and published, the new data make an impact represented by the cascade.

The source on the right represents a less prestigious journal in the same area. The dam is less selective and the accepted manuscript has a lower impact.

In both cases, the effort of the researchers has been focused on getting through the dam, that is, pass peer review, and the impact is in large part limited to the small circle of academia and research community. The real stakeholders who would benefit from this new evidence (i.e., clinicians, citizens, patients and other end users) are far away in the horizon without easy first-hand access to the source.

Disseminating science in the open access era

The advent of open access is dramatically changing the above scenario. Most importantly, the wall separating academia from the other stakeholders has disappeared. Clinicians, citizens, patients and other end users have the opportunity to read and learn the new evidence at the same time as the small network of researchers.

Obviously, in most cases, it is impossible for individuals without the appropriate background to thoroughly understand original new evidence. However, in very specific areas such as rare diseases, patients and caregivers often become real “experts” and the availability of new evidence allows them to “be at par” with physicians and healthcare professionals.

In such a scenario there is an immediate opportunity to be exploited by the scientific community: that is, to disseminate more effectively the new evidence to the larger community of clinicians and patients alike.

This is represented in Figure 2 by the more impetuous cascades compared to the ones in the paywalled scenario.

Received: April 19, 2021

Accepted: May 20, 2021

Published online: August 5, 2021

Corresponding author

Giulio Zuanetti
AboutScience Srl
Piazza Duca D'Aosta, 12
20124 Milano MI - Italy
giulio.zuanetti@aboutscience.eu



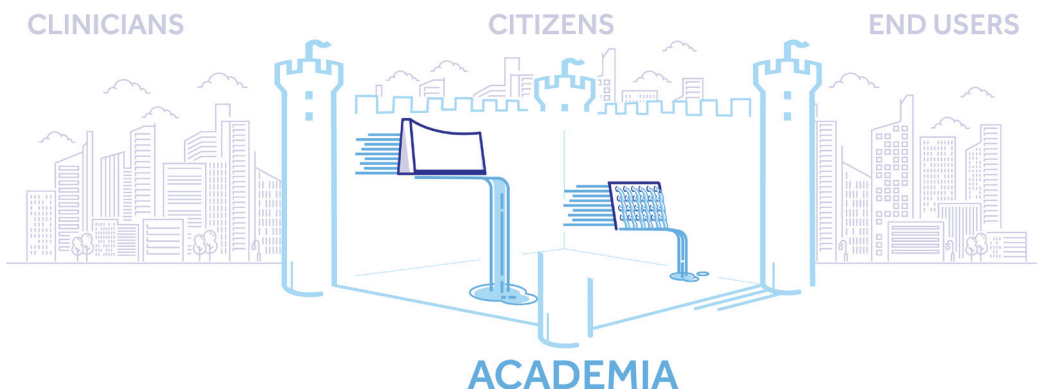


Fig. 1 - The paywalled scenario.

Several actions have the potential to increase the dissemination of new evidence, including: (a) writing the manuscript using Academic Search Engine Optimization (ASEO) (3), (b) adding a lay summary of the findings to the final manuscript, (c) illustrating results with infographics, (d) starting and populating a blog geared toward a general audience.

Of note, open access allows researchers to “make an impact” even if their work is not published on a top journal, since the possibility to freely share the full text of the article and a clever use of social networks such as Twitter and

LinkedIn exponentially increases the opportunity to increase the awareness of the article. Interestingly, this is now measured by a number of pure non-bibliometric indexes such as Altmetric (4) or hybrid indexes such as Plum X Metric (5).

Alongside the opportunities, this evolving scenario brings new challenges. In an environment in which new evidence is generated and published at an unprecedented rate, the field of disseminating science becomes ever more competitive. Thus, being extremely active in promoting the researcher’s own work is no longer a commodity but a real need.

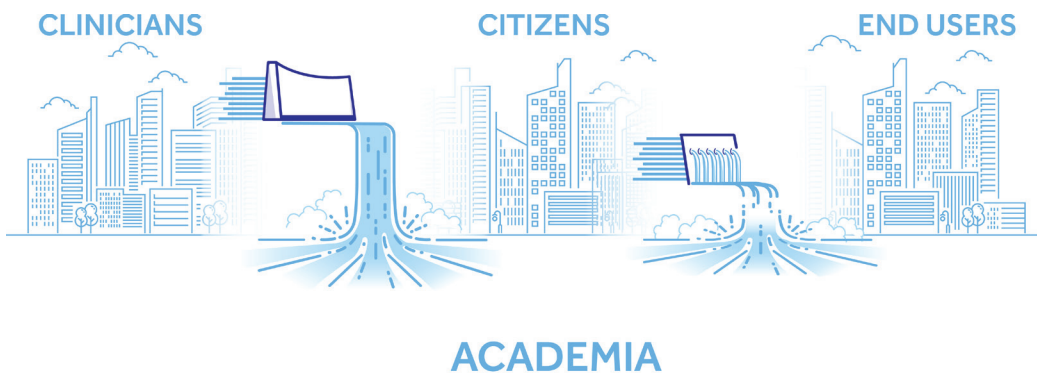


Fig. 2 - The open access environment.

There is a flip side to it, as open access is contributing to another form of inequity: in the paywalled scenario, academics in countries where they couldn’t afford subscriptions couldn’t read the full text of relevant new evidence. Now, despite individual initiatives by publishers to overcome this challenge, they often can’t afford the cost of open access (article processing charges or APCs) and thus struggle to publish.

Last but not least, there is also a dark side to it. In an open access environment, predatory publishers and hijacked journals can flourish (6), making them an ideal substrate to disseminate “pseudoscience,” the main source of fake news that continues to pollute science nowadays. This is represented in Figure 3, by the source with the brown water flowing freely with no peer reviewer filter whatsoever, representing a complete lack of peer review by these journals.

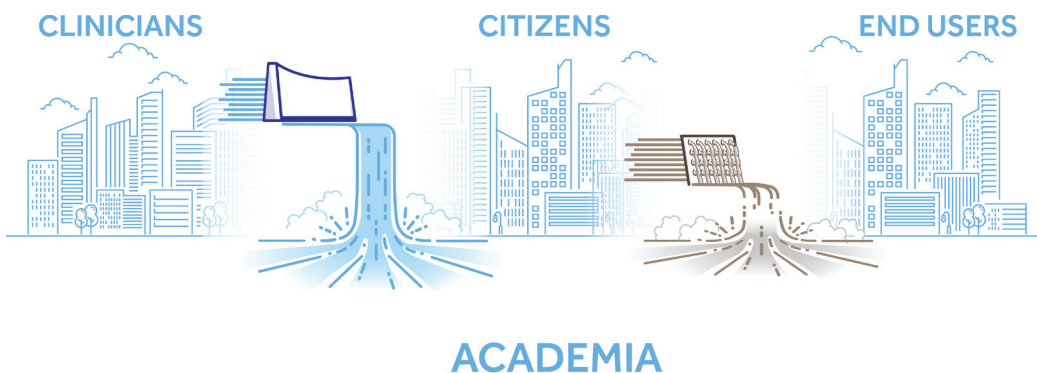


Fig. 3 - The pollution of science by predatory publishers.

The growing importance of a proper lay press coverage of scientific data

Among the end users of scientific data in open access, it is very clear that journalists, with or without a scientific background, must step up the game and make sure that their interpretation and reporting of new data is appropriate and balanced. A best case example is the website *The conversation* where articles are written in a format and tone of voice very appropriate for a larger audience and relevant topics, such as how to convey data to public, are constantly covered (7). Unfortunately, it is difficult for lay press to be always balanced, since the “share of voice” of internet traffic on websites is more easily obtained by pushing the boundaries of how new data are reported and conveyed.

The key role of institutions, scientific associations and life science industry

In recent years, the focus of institutions and scientific associations has been to make science open and transparent to the research and academic community, with the increased use of tools that make plagiarism, inappropriate authorship or use of patient data more difficult and rare.

This focus should now be accompanied by efforts geared on one side at minimizing the impact of “pseudoscience” and on the other at maximizing a correct and timely dissemination of science. Figure 4 summarizes this concept. In a closed environment (left part), both in the case of top (A) or other (B) journals, the dissemination of science is in itself limited but the threat from predatory journals (C) is minimal or nonexistent. In an open access environment, there is a huge opportunity to increase the speed and reach of science dissemination. On the other hand, the threat from predatory journals becomes a real one. Paradoxically, although there have been several attempts in the past to identify and list predatory journals, from the famous Beall’s list (8) to the limited attempt of Stop Predatory Journals (9) the only list of predatory publishers continuously updated is the Cabell’s list, which is available only through a subscription fee. This hinders proper efforts to tackle the problem at its roots.

Disseminating proper science and tackling pseudoscience is a key priority in the decades to come. I hope that the figures in this article can be used in presentations to illustrate these challenges to all stakeholders involved in a simple and effective way.

Acknowledgments

I am deeply thankful to Marco Marsala, HPS-About-Pharma Art Director, for the illustrations of this article and to Yvonne Campfens and Giacomo Bellani for their very helpful comments.

Disclosures

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest. Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

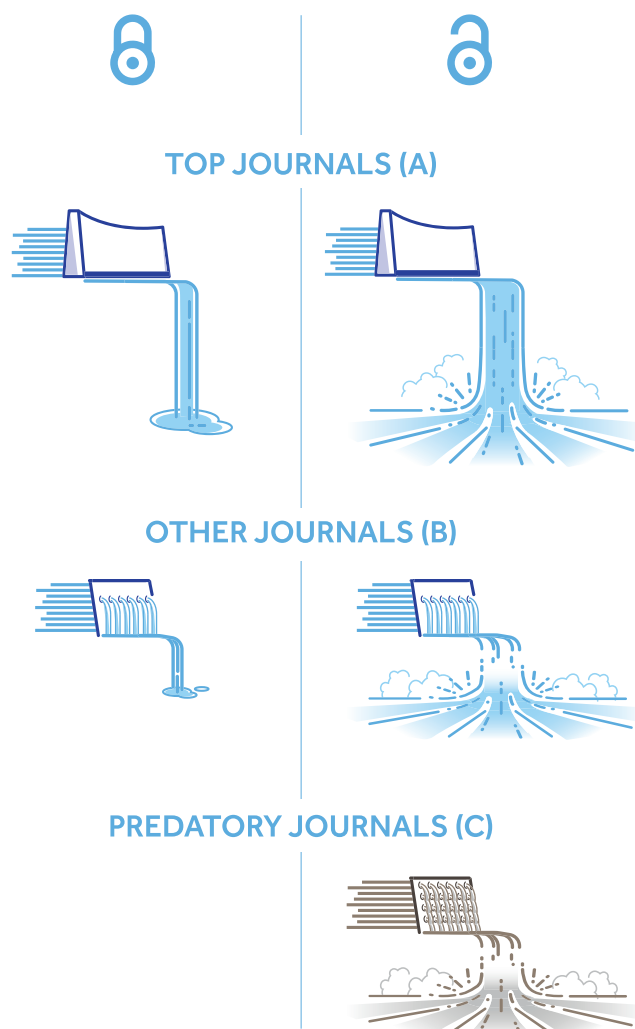


Fig. 4 - Top journals (A), other journals (B) and predatory journals (C) in a paywalled and open access environment.

References

1. Fraser N, Brierley L, Dey G, et al. The evolving role of preprints in the dissemination of COVID-19 research and their impact on the science communication landscape. *PLoS Biol.* 2021;19(4):e3000959. [CrossRef PubMed](#)
2. A new horizon for Europe. Impact assessment of the 9th EU framework programme for research and innovation. [Online](#) Accessed July 2021.
3. Schilhan L, Kaier C, Lackner K. Increasing visibility and discoverability of scholarly publications with academic search engine optimization. *Insights.* 2021;34(1):6. [CrossRef](#) Accessed July 2021.
4. Who’s talking about your research? [Online](#) Accessed July 2021.
5. Plum Analytics. About Plum X Metrics. [Online](#) Accessed: July 2021.
6. Grudniewicz A, Moher D, Cobey KD, et al. Predatory journals: no definition, no defence. *Nature.* 2019;576(7786):210-212. [CrossRef PubMed](#)
7. The conversation. Academic rigour, journalistic flair. [Online](#) Accessed July 2021.
8. Beall’s list of potential predatory journals and publishers. [Online](#) Accessed July 2021.
9. Stop Predatory Journals. [Online](#) Accessed July 2021.

Terapia genica e Farmacia Ospedaliera: l'esperienza dell'UOSD Farmacia Ospedaliera dell'AOU L. Vanvitelli

Giovanni Dubuis, Francesca Marrone, Francesco Russo, Stefania Ziccardi, Rosa Annibale

A.O.U. Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli - Italy

Gene therapy and hospital pharmacy: the experience of the Hospital Pharmacy unit of L. Vanvitelli university hospital

Background: Since hospital use of gene therapy requires close cooperation between doctors and pharmacists to ensure correct drug handling and administration, it is essential to define standard operating procedures (SOPs) for each phase of the process to ensure therapeutic success in compliance with the safety of patient and health-care professionals. Among the available gene therapy medicines, voretigene neparvovec is used to treat hereditary dystrophy of the retina caused by biallelic mutations in the RPE65 gene. The aim of this article is to describe the experience of the Hospital Pharmacy unit of L. Vanvitelli university hospital in the management of treatment with voretigene neparvovec in the first two pediatric patients treated in Italy.

Methods: SOPs were developed for all phases of gene therapy management process (procurement, receipt, storage, handling, transport of the finished product and waste disposal). Particular attention was paid to the training of personnel involved, to ensure maximum compliance with the procedures at all stages of the process.

Results: SOPs were developed according to the European Association of Hospital Pharmacist (EAHP) policies and in full agreement with the operating procedures established by the manufacturer, ensuring correct storage and handling of the drug, as well as safe administration to patients.

Conclusions: This example confirms the importance of close collaboration in a multidisciplinary team between hospital pharmacists, ophthalmologists experienced in the treatment of patients with hereditary retinal dystrophies and surgeons experienced in subretinal surgery to ensure the correct management of gene therapy with voretigene neparvovec, through compliance with shared operating procedures.

Keywords: Gene therapy, Hospital Pharmacy, Voretigene neparvovec

Introduzione

Il termine terapia genica si applica a qualsiasi procedura clinica a scopo terapeutico che prevede l'introduzione intenzionale di geni nelle cellule umane (1). Tale approccio consente di modificare l'espressione genica, alterando la fisiologia e il metabolismo cellulare (1).

La Società Americana di Terapia Genica e Cellulare (ASGCT) definisce la terapia genica come l'introduzione o la rimozione di materiale genetico o modifiche dell'espressione genica per alterare la funzione biologica del codice genetico di un individuo, con l'obiettivo di ottenere un beneficio terapeutico (2). Questi approcci includono o la sostituzione di un gene non funzionante, responsabile della malattia, con un gene sano

funzionante oppure l'introduzione di un nuovo gene nell'organismo (Fig. 1) (3). I metodi alla base della terapia genica comprendono, quindi (4,5):

- terapia genica sostitutiva, in cui un gene pienamente funzionante viene impiegato per sostituire un gene mutato;
- introduzione di un nuovo gene per aiutare a combattere una malattia;
- inibizione genica o "knockdown" mediante utilizzo di geni per inattivare un gene mutato che sta producendo in eccesso il suo prodotto utilizzando come bersaglio l'RNA di riferimento;
- *gene editing*, che consiste nel modificare alcune sequenze geniche specifiche in modo mirato.

Terapia genica: ambiti di utilizzo e gestione del rischio

Grazie alla terapia genica, è possibile trattare numerose malattie derivanti da mutazioni geniche in maniera mirata ed efficace, minimizzando gli effetti collaterali spesso associati ai trattamenti farmacologici sistemici (1).

La terapia genica può essere somministrata *in vivo*, inserendo i geni direttamente nelle cellule target nell'organismo, o *ex vivo*, modificando le cellule *target* al di fuori del corpo e reimpiantandole in seguito (1).

Received: March 19, 2021
Accepted: July 13, 2021
Published online: August 5, 2021

Corresponding author

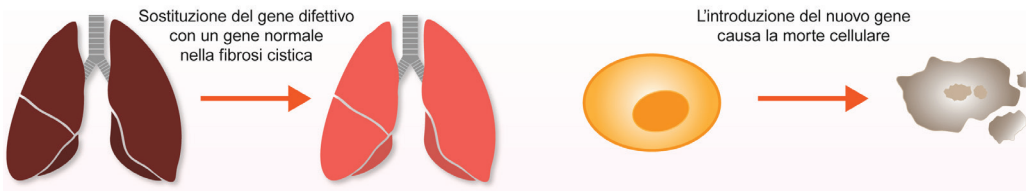
Rosa Annibale
Responsabile UOSD Farmacia Ospedaliera
A.O.U. Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli
Napoli - Italy
rosa.annibale@policliniconapoli.it



Correzione genica per malattie monogeniche

Aggiunta genica come terapia antitumorale

Fig. 1 - Possibili approcci di terapia genica (modificata da (3)).



I geni sono, in genere, inseriti in vettori che li proteggono e li trasportano fino al nucleo delle cellule bersaglio, dove possono essere espressi per produrre la proteina terapeutica. I vettori possono essere (1):

- sintetici (non virali): il DNA viene associato a lipidi, peptidi, proteine o particelle di virus inattivati o incorporato all'interno di liposomi;
- virali: si tratta di virus privati di alcuni geni, per consentire l'inserimento di geni terapeutici. I virus più utilizzati sono:
 - retrovirus
 - adenovirus
 - herpes virus

I vettori virali sono, in genere, dotati di una maggiore efficienza rispetto ai vettori non virali, ma comportano maggiori rischi di infezione accidentale (del personale sanitario e di altri pazienti o familiari) o di contaminazione ambientale (1).

Questi vettori sono stati utilizzati per il trattamento di varie patologie, quali deficit enzimatici ereditari, tumori, HIV/AIDS, patologie infiammatorie, ulcere, patologie vascolari e neurologiche (3).

Data l'eterogeneità delle terapie geniche basate sull'utilizzo di vettori virali in termini di capacità di integrazione del gene e di potenziale pericolosità della proteina codificata, ogni terapia genica dovrebbe essere sottoposta a un'attenta valutazione del rischio (Fig. 2), che rappresenta il punto di

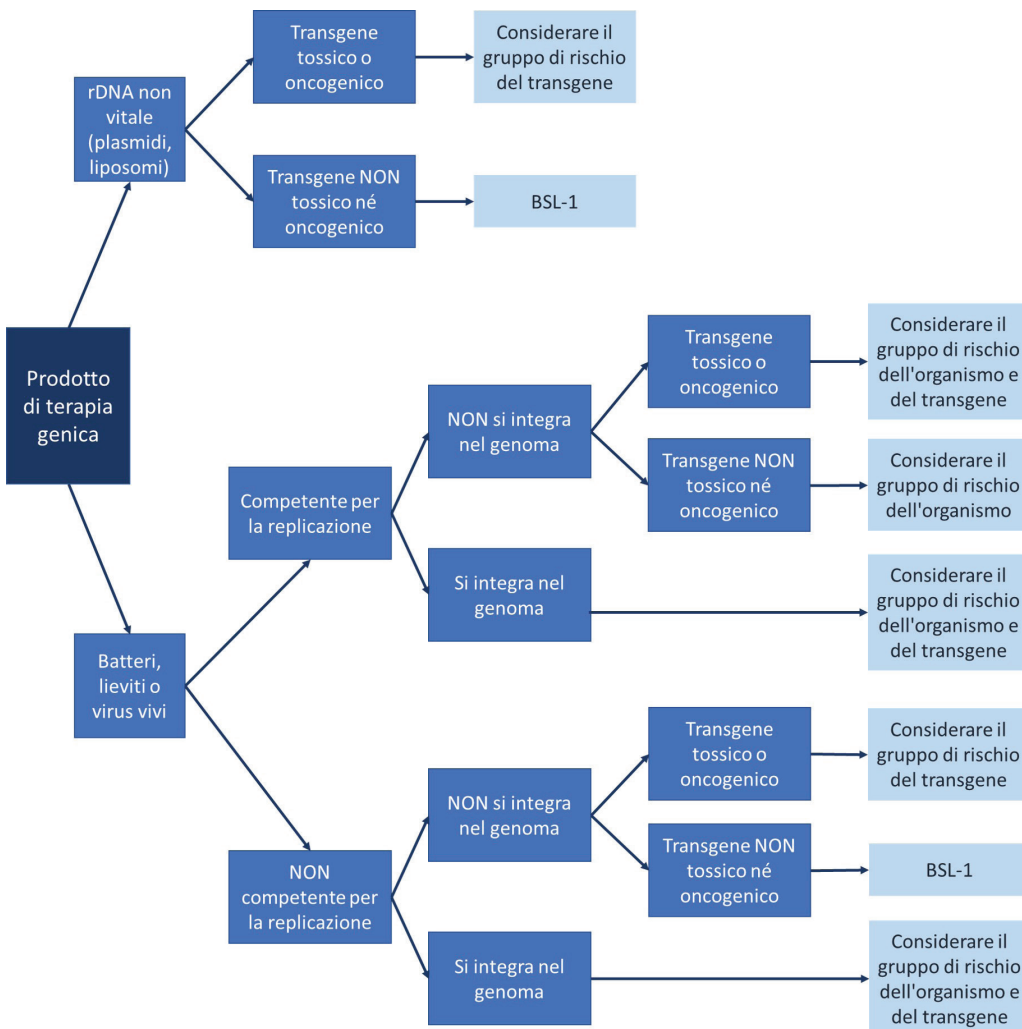


Fig. 2 - Identificazione del rischio per i prodotti di terapia genica, basata sulla capacità di replicazione del vettore virale, sulla capacità di integrazione del gene esogeno nel genoma dell'ospite e sulla potenziale tossicità del prodotto genico. Si considera un livello di biosicurezza 1 (BSL-1), a meno che il prodotto non contenga adenovirus o altri virus di origine umana (modificata da (6)).



partenza per la messa a punto di adeguate procedure per la manipolazione in sicurezza del farmaco (6).

I prodotti di terapia genica, essendo prodotti biologici, richiedono un utilizzo controllato e l'adozione di misure asettiche, al fine di salvaguardare lo stato di salute degli operatori sanitari e dei pazienti e di evitare rischi per l'ambiente. Tutti i materiali biologici potenzialmente pericolosi possono, tuttavia, essere somministrati in sicurezza in presenza di procedure standardizzate adeguate e di personale specificamente formato. Lo sviluppo di Linee Guida condivise per l'utilizzo appropriato dei prodotti di terapia genica favorirà la gestione dei singoli prodotti da parte dei singoli centri; tuttavia, in attesa che tali Linee Guida vengano rese disponibili, ogni Istituzione dovrebbe dotarsi di procedure operative standardizzate che, partendo dalle raccomandazioni delle ditte produttrici del farmaco e delle autorità regolatorie europee (EMA) e locali, prendano in considerazione tutte le possibili criticità connesse al suo utilizzo e forniscano indicazioni per la sua manipolazione e la sua somministrazione in sicurezza (6).

Il ruolo del Farmacista Ospedaliero

La terapia genica rappresenta un nuovo approccio per il trattamento di malattie genetiche rare, che definisce nuove responsabilità per il Farmacista Ospedaliero (7).

A causa della loro natura di farmaci biologicamente attivi e del frequente impiego di virus vivi come vettori, le conseguenze di errori o incidenti sono potenzialmente più gravi rispetto ai farmaci standard (3). Sebbene la gestione della terapia genica comporti problematiche specifiche e distinte rispetto agli altri medicinali, non esistono, al momento, Linee Guida specifiche da parte delle Istituzioni Scientifiche Internazionali [National Institutes of Health (NIH), FDA, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), World Health Organization (WHO)] o delle associazioni professionali, relativamente alla manipolazione, alla preparazione e alla somministrazione

dei prodotti di terapia genica (6). I NIH hanno stratificato i vettori virali utilizzati da vari prodotti di terapia genica in gruppi di rischio, ma non ci sono informazioni sufficienti sulle modalità di minimizzazione dell'esposizione e di riduzione del rischio (6).

In assenza di Linee Guida definite, le singole Istituzioni sviluppano procedure locali, che, tuttavia, risultano spesso incomplete o superate, oltre che estremamente disomogenee da un centro all'altro. Tali procedure dovrebbero prendere in considerazione il gruppo di rischio del vettore virale utilizzato per la terapia genica e il livello di sicurezza biologica richiesta, così come il rischio potenziale associato al gene "trapiantato" (Tab. I) (6).

A tal proposito, è importante ricordare che molti centri non risultano adeguati alla gestione dei prodotti di terapia genica (8):

- la maggior parte dei dipartimenti di Farmacia Ospedaliera non dispone di attrezzature asettiche per la ricostituzione dei prodotti di terapia genica o di freezer adeguati al loro stoccaggio;
- il personale non ha la formazione necessaria per la gestione di questi medicinali.

I Responsabili della Farmacia Ospedaliera possono contribuire in maniera decisiva allo sviluppo di procedure operative standardizzate che, tenendo conto livello di rischio, definiscano i requisiti minimi di sicurezza e le infrastrutture e le attrezzature necessarie per garantire la corretta manipolazione dei prodotti di terapia genica, oltre a prevedere un'adeguata formazione del personale coinvolto (6).

Con il progressivo aumento del numero di prodotti di terapia genica, il ruolo del Farmacista Ospedaliero è destinato a divenire sempre più importante per garantire la corretta gestione del farmaco e implementare un'efficace collaborazione tra farmacisti e medici (8).

TABELLA I - Raccomandazioni per la gestione in sicurezza della terapia genica (modificata da (6))

Raccomandazione	Descrizione
Comitato per la biosicurezza clinica per la gestione delle terapie geniche approvate	Comitato interdipartimentale guidato dal farmacista clinico per lo sviluppo di protocolli di manipolazione sicura e la valutazione dei prodotti di terapia genica approvati Membri: farmacista, medico, infermiere, responsabile della biosicurezza o responsabile della sicurezza ambientale, responsabile della salute sul lavoro e personale dei servizi di smaltimento Facoltativo: farmacista specializzato in prodotti di terapia genica
Procedure e policy per lo sviluppo	Stoccaggio, trasporto, preparazione, distribuzione, somministrazione, decontaminazione dei rifiuti, esposizione accidentale, controllo delle infezioni, diritti dei dipendenti, prescrizione e somministrazione, disinfezione e decontaminazione di una cappa di biosicurezza di classe II, smaltimento dei rifiuti, esposizione degli operatori sanitari, sversamenti di emergenza, ricevimento e stoccaggio, preparazione, policy del dipartimento di Farmacia e formazione dei dipendenti
Formazione istituzionale e dei caregiver	Gli operatori sanitari coinvolti nella gestione e/o nella somministrazione della terapia genica dovrebbero essere formati sui principi di biologia molecolare della terapia genica I caregiver dovrebbero essere formati con informazioni specifiche sul prodotto, come problemi di somministrazione, gestione dei rifiuti, escrezione virale (<i>shedding</i>), risposta immunitaria, sieroconversione e potenziali ulteriori test di sicurezza (p. es., test per lo stato di replicazione-competenza per vettori retrovirali)
Controlli ambientali	Cappa di biosicurezza di classe II, scarico verso l'esterno senza ricircolo, considerare la pressione negativa, politiche di stoccaggio delle sostanze pericolose, dispositivo calibrato di monitoraggio della temperatura durante lo stoccaggio e il trasporto, scarico canalizzato (USP 800), segnaletica dei pericoli, dispositivi di protezione individuale, contenitori a prova di fuoriuscite/perdite, <i>spill kits</i> ed etichette sul rischio biologico

Ciò richiede necessariamente lo sviluppo e l'implementazione di programmi educazionali tali da permettere ai Farmacisti Ospedalieri di approfondire le giuste conoscenze per la corretta manipolazione delle terapie geniche.

Nel 2007, l'Associazione Europea dei Farmacisti Ospedalieri ha emanato delle Linee Guida dirette ai Farmacisti Ospedalieri, definendo i requisiti minimi per lo stoccaggio, il trasporto, la preparazione, la somministrazione, la decontaminazione, lo smaltimento e l'esposizione accidentale alle terapie geniche (9).

Nel 2018, la FDA ha pubblicato una bozza di Linee Guida per l'industria che definiscono le informazioni necessarie da fornire al clinico per la corretta manipolazione della terapia genica durante l'esecuzione di studi clinici. Queste procedure, tuttavia, anche se utili durante l'esecuzione dei trial clinici potrebbero non essere sufficientemente adatte alla comune pratica clinica (10).

Non esistono ancora Linee Guida che definiscano il ruolo del farmacista nella gestione della terapia genica, sia per quanto riguarda la manipolazione del medicinale, sia relativamente al suo ruolo tradizionale di coordinatore multidisciplinare (3).

In definitiva, l'avvento delle terapie geniche pone il problema che gli operatori coinvolti a tutti i livelli nella manipolazione di tali farmaci spesso non dispongono delle corrette e complete conoscenze tese alla corretta gestione degli stessi, pertanto sarebbe opportuno che i singoli centri coinvolti nella gestione della terapia genica si dotassero di opportune Linee Guida circa la manipolazione dei suddetti farmaci.

Voretigene neparvovec

Voretigene neparvovec è un medicinale utilizzato per il trattamento di adulti e bambini con perdita della vista dovuta a distrofia ereditaria della retina, una rara patologia genetica della retina causata da mutazioni bialleliche nel gene RPE65, responsabile della produzione di un enzima denominato isomerasi all-trans-retinoica, necessario per il normale funzionamento delle cellule retiniche e del ciclo visivo.

Voretigene neparvovec può essere utilizzato solo se i pazienti dispongono ancora di un numero sufficiente di cellule vitali nella retina: il farmaco, infatti, è costituito da un virus che veicola copie normali del gene RPE65 nelle cellule della retina, rendendole in grado di produrre l'enzima mancante. Tale azione contribuisce a un migliore funzionamento delle cellule della retina, rallentando la progressione della malattia. Il tipo di virus utilizzato nel medicinale (virus adeno-associato) non provoca malattie nell'uomo (11).

Voretigene neparvovec è stato valutato in uno studio condotto su 31 pazienti affetti da distrofia ereditaria della retina dovuta a mutazioni del gene RPE65. Dopo un anno di trattamento, i pazienti trattati con voretigene neparvovec hanno presentato un miglioramento della capacità visiva, che si è mantenuto invariato per almeno tre anni (11).

La ditta che commercializza voretigene neparvovec ha previsto un programma informativo e del materiale didattico destinato ai medici e ai farmacisti che utilizzano e manipolano il farmaco, al fine di garantirne l'uso corretto e di ridurre al minimo i rischi associati al medicinale e alla sua somministrazione. Inoltre, la ditta dovrà seguire per 15 anni tutti i pazienti ai quali è stato somministrato voretigene neparvovec negli studi principali, al fine di caratterizzare l'efficacia e

la sicurezza a lungo termine del medicinale e di istituire un registro per raccogliere dati sulla sicurezza a lungo termine nei pazienti nell'ambito dello studio post-autorizzativo di sicurezza non interventistico (PASS) (11).

Dal momento che voretigene neparvovec è una terapia genica contenente un vettore adenovirale, la sua manipolazione richiede l'adozione delle misure di sicurezza standard per i materiali biologici potenzialmente pericolosi. È necessario tenere presente la possibile eliminazione di basse quantità di capsidi virale nelle lacrime e nelle secrezioni nasali fino a 7 giorni dopo la somministrazione (6).

Questo articolo condivide l'esperienza dell'UOSD di Farmacia dell'AOU L. Vanvitelli nel mettere a punto e gestire le procedure operative standardizzate per l'utilizzo di voretigene neparvovec, volte a garantire la somministrazione in sicurezza del farmaco ai primi due pazienti pediatrici affetti da distrofia ereditaria della retina trattati in Italia con questa terapia nella pratica clinica.

Metodi

Procedure operative standardizzate

Al fine di garantire la manipolazione e la somministrazione corrette di voretigene neparvovec a due pazienti pediatrici (un maschio di 9 anni e una femmina di 8 anni) affetti da distrofia ereditaria della retina, sono state messe a punto procedure operative standardizzate relative alle seguenti fasi del processo di gestione del prodotto per terapia genica:

- approvvigionamento;
- ricezione;
- stoccaggio;
- manipolazione;
- trasporto del prodotto finito;
- smaltimento dei resti di lavorazione.

Per tutte le fasi, massima attenzione è stata dedicata alla preservazione dell'integrità del prodotto, così come alla sicurezza del personale addetto, nel rispetto delle norme di *Good Microbiological Practice* e *Good Manufacturing Practice*, oltre che in osservanza delle norme di Sicurezza e Igiene Ambientale.

Piano di valutazione dei rischi

È stata eseguita una valutazione dei rischi per l'uomo e per l'ambiente, come previsto per l'impiego di materiale geneticamente modificato:

- identificazione di tutti i possibili effetti dannosi;
- probabilità e gravità di ogni potenziale effetto;
- misure di contenimento necessarie;
- metodi validati per lo smaltimento dei prodotti di rifiuto (inclusa l'inattivazione del materiale biologico geneticamente modificato).

Formazione del personale

Particolare attenzione è stata dedicata alla formazione del personale coinvolto, per garantire il massimo rispetto delle procedure in tutte le fasi del processo. La formazione è stata



erogata da Novartis, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, che ha concordato il contenuto e il formato del programma educativo con l'Autorità nazionale competente.

Coordinamento delle varie unità operative

La Direttrice dell'UOSD Farmacia, in collaborazione con la Direzione Strategica, si è occupata della supervisione del progetto e del coordinamento delle varie figure coinvolte (oculisti, farmacisti, infermieri, anestesisti, case manager, ingegnere clinico, provveditore, amministrativi).

Per garantire il successo dell'intervento, sono state previste due simulazioni di tutto l'iter di preparazione, consegna agli oculisti del farmaco in sala operatoria e smaltimento dei residui.

Risultati

Procedure operative standardizzate

Approvvigionamento

La fase di approvvigionamento del farmaco ha richiesto un'importante cooperazione sia con l'Azienda Fornitrice dello stesso, sia con la componente medica del team, al fine di calendarizzare opportunamente l'arrivo del farmaco presso la Farmacia in relazione alla data prevista per l'intervento.

Pertanto, una volta che la componente medica ha comunicato la data programmata per l'intervento, la Farmacia ha proceduto all'emissione dell'ordine dello stesso all'Azienda Fornitrice.

Dal momento che l'invio della specialità medicinale avviene da un altro paese europeo, conservata e trasportata congelata a ≤ -65 °C, in questa fase è stata fondamentale l'interazione con l'Azienda Produttrice, per garantire l'arrivo del farmaco presso la Farmacia Ospedaliera alcuni giorni prima dell'intervento.

Ricezione del farmaco

La fase di ricezione del farmaco ha rappresentato un momento di criticità di tutto il processo. La ricezione, infatti, ha previsto in ogni momento la presenza di un farmacista del team, al fine di garantire le condizioni di temperatura (≤ -65 °C) necessarie per il mantenimento dell'integrità del principio attivo. Pertanto, il farmacista in questa fase ha supervisionato tutto il processo in accordo con i protocolli aziendali, in particolare per la verifica del mantenimento della catena del freddo dall'invio da parte dell'Azienda Produttrice alla ricezione da parte dell'Azienda Ospedaliera e al suo stoccaggio nel congelatore dedicato.

Stoccaggio

Lo stoccaggio è stato realizzato presso un congelatore dedicato in grado di garantire costantemente la temperatura ≤ -65 °C; in tutto il periodo di stoccaggio, la temperatura è stata costantemente monitorata per verificare l'assenza di escursioni termiche.

Manipolazione

La manipolazione del farmaco il giorno dell'intervento è stata condotta nel pieno rispetto dei protocolli forniti al team

di farmacisti dall'Azienda Fornitrice, tramite il programma educativo di minimizzazione del rischio specifico per l'impiego della terapia genica voretigene neparvovec, circa tutte le fasi che devono essere obbligatoriamente rispettate dal momento in cui il farmaco viene prelevato dal congelatore, fino alla manipolazione vera e propria per l'allestimento dello stesso in condizioni di sterilità sotto cappa a flusso laminare.

Una volta scongelato, il medicinale non deve essere nuovamente congelato e deve essere lasciato a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C). Dopo diluizione in condizioni aseptiche, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente; se non utilizzata immediatamente, il tempo di conservazione a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) non deve superare le 4 ore.

Trasporto del prodotto finito

Una volta allestito il prodotto, sempre garantendo le condizioni necessarie di sterilità e in accordo con i protocolli procedurali che sono stati forniti dall'Azienda Fornitrice, il farmaco è stato, quindi, trasportato dal personale farmacista in appositi contenitori coibentati alla sala operatoria, per l'intervento di somministrazione al paziente.

Tutte le fasi di prelievo del farmaco, manipolazione dello stesso e trasporto all'UOC di Oculistica, sono avvenute nel totale rispetto delle procedure operative e secondo tempistiche certe, in accordo con i protocolli forniti.

Smaltimento

Al termine del processo di preparazione, si è provveduto allo smaltimento dei residui e di tutto il materiale impiegato, avendo l'accortezza di sigillare tutto ciò che è stato impiegato in appositi contenitori destinati all'incenerimento da parte di un'Azienda preposta allo smaltimento.

Piano di valutazione dei rischi

Durante le varie fasi del processo di gestione e di manipolazione del farmaco, non si è verificata alcuna criticità connessa ai rischi di impiego della terapia genica; ciò è stato reso possibile sia dal rigoroso rispetto delle procedure condivise con l'Azienda Produttrice per la manipolazione e la corretta gestione del farmaco, sia dal rigoroso rispetto delle procedure vigenti e adottate per l'inattivazione e lo smaltimento dei residui derivanti dall'utilizzo di terapie geniche.

Formazione del personale

Quattro farmacisti dell'organico strutturale hanno ricevuto una formazione specifica per l'allestimento della preparazione.

Coordinamento delle varie unità operative

Il team (oculisti/oftalmologo esperti nelle distrofie retiniche e chirurghi della retina esperti in chirurgia sottoretinica, farmacisti, infermieri, anestesisti, case manager, ingegnere clinico, provveditore, amministrativi) ha lavorato per 5 mesi per mettere a punto la strategia d'azione.

In particolare, la Farmacia ha dovuto rivedere tutta la sua organizzazione interna:

- una prima unità è stata impegnata in un lavoro sinergico con l'UOC ABS (Acquisizione Beni e Servizi), per



permettere l'approvvigionamento dei dispositivi medici compatibili, necessari sia per l'allestimento, sia per la somministrazione. Dal momento che diversi di questi dispositivi non sono disponibili sul territorio italiano, è stato necessario reperirli mediante fornitori locali e nazionali anche tramite procedure d'importazione;

- un farmacista dedicato ha curato l'iter amministrativo avviato presso AIFA per l'accesso al fondo del 5% per malattie rare, che prevede il rimborso all'Azienda Ospedaliera delle spese sostenute per l'acquisizione del farmaco;
- quattro farmacisti dell'organico strutturale, suddivisi in due gruppi di lavoro, sono stati dedicati al processo di preparazione della terapia genica, dopo apposita formazione.

A seguito della collaborazione multidisciplinare realizzata tra i farmacisti e gli oculisti dell'AOU L. Vanvitelli, è stato possibile sottoporre a terapia genica con voretigene neparvovec due pazienti pediatriche affetti da distrofia retinica ereditaria. Per ciascuno dei due pazienti trattati sono stati eseguiti 2 interventi chirurgici a distanza di quindici giorni l'uno dall'altro: tale intervallo temporale è legato ai tempi di recupero necessari tra la prima operazione a un occhio e la seconda all'altro occhio.

Discussione

Malgrado la preesistente consapevolezza del ruolo fondamentale del Farmacista Ospedaliero nel garantire la preparazione del farmaco in sicurezza e secondo le Norme di Buona Preparazione della Farmacopea Ufficiale, nel caso di voretigene neparvovec ci si è trovati di fronte a un vero e proprio cambio di paradigma, in quanto terapie geniche veicolate da virus non erano mai state preparate prima in Italia. La manipolazione del farmaco, a partire dallo stoccaggio e fino allo smaltimento dello stesso, ha richiesto la riorganizzazione del lavoro di routine del Servizio di Farmacia Ospedaliera in generale e dell'Unità di manipolazione di chemioterapici antitumorali (UMACA) in particolare.

Sono state, a tale scopo, messe a punto procedure operative standardizzate, in conformità con le procedure dell'*European Association of Hospital Pharmacist* (EAHP), al fine di garantire il rispetto dei requisiti di qualità e sicurezza per ogni fase del processo. Tutto il processo di gestione del farmaco è stato, inoltre, condotto in pieno accordo con le procedure operative stabilite dall'Azienda Produttrice e dal programma educativo di minimizzazione del rischio di voretigene neparvovec, per garantire la corretta conservazione nonché la corretta manipolazione del farmaco. Lo sviluppo di queste procedure operative ha necessariamente coinvolto tutti gli attori di tale processo (farmacisti, medici, anestesisti), che hanno dovuto dar vita a un sistema di cooperazione a 360 gradi. La riuscita di questo progetto di terapia genica condotto presso l'AOU Ospedaliera Universitaria L. Vanvitelli è stata possibile solo grazie al notevole impegno di tutte le persone coinvolte: in particolare in un arco temporale di circa 5 mesi, il Servizio di Farmacia Ospedaliera ha dovuto, soprattutto nelle fasi iniziali, rivedere completamente le priorità, in termini sia di gestione delle risorse umane, sia di suddivisione delle ore lavorative. Solo il reclutamento di un numero sufficiente di operatori dedicati al progetto per un periodo di tempo adeguato

ha consentito l'acquisizione in tempi utili di tutti i dispositivi necessari per l'allestimento e la somministrazione del farmaco, nonché la necessaria formazione (4 ore) del personale farmacista, anche mediante simulazioni (durata 3 ore). I farmacisti coinvolti nella gestione della terapia genica con voretigene neparvovec si sono trovati, infatti, ad affrontare una realtà ancora inesplorata: sebbene, infatti, il farmacista sia tradizionalmente esperto di galenica (soprattutto oncologica), l'allestimento di una terapia genica in ambito oculistico non era mai stato realizzato in Italia. La conseguente riorganizzazione delle attività del Servizio di Farmacia ha comportato diverse criticità nello svolgimento quotidiano delle attività, che, tuttavia, sono state superate grazie agli sforzi di cooperazione con il team medico coinvolto, consentendo di realizzare, presso l'Azienda Vanvitelli, qualcosa di mai tentato fino a oggi in Italia.

In conclusione, alla luce del ruolo sempre più importante che la terapia genica svolge nel trattamento di patologie rare, la figura del farmacista assume una particolare rilevanza nel garantire il rispetto dei requisiti di qualità e sicurezza necessari per assicurare l'efficacia del trattamento e limitare i rischi sia per il paziente, sia per il personale sanitario. Dal momento che le Linee Guida internazionali messe a punto per la corretta gestione della terapia genica nell'ambito dei trial clinici non sempre risultano applicabili alla pratica clinica reale, è importante che le singole Istituzioni impegnate nella somministrazione di terapie geniche mettano a punto procedure operative standardizzate locali, che garantiscano l'ottimale gestione della terapia da parte di tutti gli attori coinvolti, dai farmacisti ai medici oculisti.

Acknowledgements

We thank the Direzione Strategica of the AOU L. Vanvitelli for their support and special thanks to Prof. Simonelli of the UOC Oculistica. The authors thank Elena Sarugeri for medical writing assistance on behalf of Health Publishing & Services Srl. This unconditional support was funded by Novartis Farma SpA.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest. Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Stoner NS, Gibson RN, Edwards J. Development of procedures to address health and safety issues in the administration of gene therapy within the clinical setting. *J Oncol Pharm Pract*. 2003;9(1):29-35. [CrossRef](#)
2. American Society of Gene and Cell therapy. Gene and cell therapy FAQ's. 2018; [Online](#) (Accessed November 2020).
3. Roth RI, Fleischer NM. Gene therapy: applications to pharmacy practice. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2002;42(5):694-698. [CrossRef PubMed](#)
4. Dunbar CE, High KA, Joung JK, Kohn DB, Ozawa K, Sadelain M. Gene therapy comes of age. *Science*. 2018;359(6372):eaan4672. [CrossRef PubMed](#)
5. Stoner N. Gene therapy applications. *Clin Pharm*. 2009;1:270-273.



6. Petrich J, Marchese D, Jenkins C, Storey M, Blind J. Gene Replacement Therapy: A Primer for the Health-system Pharmacist. *J Pharm Pract.* 2020;33(6):846-855. [CrossRef PubMed](#)
7. Smith TJ. Gene Therapy: opportunities for pharmacy in the 21st century. *Am J Pharma educ.* 1996;60(2):213-215.
8. Stoner N. Are UK hospital pharmacy departments ready for the rise of gene therapy medicinal products? *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(8):837-840. [CrossRef PubMed](#)
9. Vulto A, Stoner N, Pharm DC, et al. European Association of Hospital Pharmacists (EAHP). Guidance on the Pharmacy Handling of Gene Medicines. *EJHP Pract.* 2007;13(5):29-39. [Online](#)
10. US Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry: Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs). 2020. (Accessed February 2021). [Online](#)
11. European Medicines Agency (EMA). Voretigene neparvovec. 2018; [Online](#) (Accessed November 2020)

Brentuximab vedotin in adult patients with HL CD30⁺ at high risk of relapse or progression following ASCT: a cost-analysis in Italy

Gian Luca Breschi¹, Federica Demma², Paolo Morelli², Maria De Francesco¹

¹Hetegy, Health Economics Strategy & Analytics, Turin - Italy

²Takeda Italia S.p.A., Rome - Italy

ABSTRACT

Introduction: In Hodgkin Lymphoma (HL), the early administration of brentuximab vedotin (BV) represents a highly effective treatment to consolidate patients after autologous stem cell transplantation (ASCT). This study aimed at assessing costs accrued by using BV in consolidation after ASCT and compare them with the ones associated with the main options today used in Italy for HL.

Methods and results: A cost-analysis based on patients at high risk of relapse after ASCT was developed by collecting data about drugs and monitoring. The model is described by two arms: "A," where BV is used as consolidation therapy after ASCT, and "B", where patients are treated only at the time of relapse. A 3-year time horizon and the Italian National Health System perspective were adopted. All data inputs were sourced from the available literature and official list prices. A sensitivity analysis was conducted. The introduction of BV as consolidation therapy would allow savings in terms of drug acquisition and resource consumption. Over a 3-year time frame, arm A overall expenditure was 137,059€ vs. 225,418€ in arm B. Early after the ASCT, BV administration guarantees a long period free from relapses (5-year PFS is not reached), thus reducing the clinical and economic burden of the subsequent therapies needed to treat further relapses.

Conclusions: The present pharmacoeconomic analysis shows that the introduction of BV as consolidation therapy after ASCT represents a sustainable expenditure for the National Healthcare System (NHS) and a cost-saving paradigm when compared with the drug mainly used for treating the relapses.

Keywords: Brentuximab vedotin, Cost-analysis, Economic evaluation, Hodgkin lymphoma, Italian NHS

Introduction

Classic Hodgkin lymphoma (HL) is a relatively rare hematological malignancy and one of the lymphoproliferative disorders characterized by strong histological expression of the CD30 antigen on the pathognomonic Reed-Sternberg cells (CD30⁺) (1). In Italy, in the period 2000-2010, the observed incidence for men and women was 3.84 (95% confidence interval [CI], 3.73-3.96) and 3.18 (95% CI, 3.08-3.29) cases every 100,000 residents per year, respectively (2). The observed overall survival (OS) 5 years after the diagnosis is over 90% in the 15-44 years range, but for patients older than 65 years,

HL still represents a relatively aggressive malignancy, with an overall survival of 34% and 52%, for men and women, respectively (3). Recent therapeutic advances in HL are expected to lead to an enduring remission in 70% to 90% of the patients treated with standard chemotherapy with or without consolidation radiotherapy (4); still, 10% to 15% of patients with early HL and up to 30% with advanced HL fail to respond or relapse after primary therapy (5). Second-line regimens suggested by guidelines (6), consisting of salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (ASCT), have even lower responses, with OS probability of 47% (95% CI, 37%-57%) (7) at 10 years, with overall survival (OS) probability of reaching 61% (95% CI, 52-72%) (7) at 4 years, and a dismal median post-progression survival of about 1-2 years (7,8). Before brentuximab vedotin (BV) becomes available, third-line options for HL treatment were: palliation with single drug chemotherapy or radiotherapy for patients ineligible for transplant; intensive chemotherapy regimens to induce complete response (CR) or good partial response (PR) for patients eligible for transplant (6). BV is an antibody-drug conjugate combining an anti-CD-30⁺ antibody with the microtubule-dissolving agent, monomethyl auristatin E (9). Recently the European Medicines Agency issued an additional approval

Received: March 31, 2021

Accepted: May 6, 2021

Published online: September 2, 2021

Corresponding author

Federica Demma
Takeda Italia S.p.A.
via Elio Vittorini 129, 00144
Roma - Italy
federica.demma@takeda.com



for BV for the treatment of adult CD30⁺ HL patients at increased risk of relapse or progression following ASCT based on results of the global, phase III, randomized controlled trial AETHERA (10). The early post-transplant administration of BV provided a consistent improvement in the median progression-free survival (mPFS) vs. Placebo, which was subsequently confirmed by long-term results (11), with the median PFS not yet reached in the experimental study arm after 5 years. The extended follow-up demonstrated sustained benefit and long-term tolerability and safety (11). In Italy, BV is not yet reimbursed for this indication. The present simulation aims to calculate the impact of BV consolidation therapy, thus introducing a novel paradigm not yet codified on a national level. The analysis estimates treatment and management costs for patients at high risk of lymphoma relapse (HL CD30⁺ HR). To this objective, a cost model was developed to compare the expenditure between two possible arms, BV in consolidation vs. no consolidation therapy (NCT) after ASCT, from the Italian National Health System's perspective. The model's input parameters were obtained from the AETHERA (12) trial and other published sources.

Material and methods

Model structure

The present cost model, developed in Excel® (Microsoft Corporation, WA, USA), compares an arm where BV is administered as consolidation treatment early after ASCT (arm A), with an arm representing the main treatment pathway adopted in the Italian clinical practice for HL CD30⁺ patients treated for relapse after ASCT (arm B). The population of the analysis is aligned with the indication of BV approved for post-transplant consolidation therapy. It is represented by adult patients with HL CD30⁺ at increased risk of relapse or progression following ASCT. The time horizon of the analysis is 3 years, which is perceived as a sufficiently long time for the most significant costs to be accrued in this patient population (13). The Italian National Healthcare System (NHS) perspective was adopted.

Clinical inputs

For both arms, the length of treatment was assumed to be equal to the median time on treatment (ToT, Fig. 1) derived from the related studies, while time to next relapse (time to next treatment) was calculated using the median PFS as a proxy (11,12,14-16). In arm A, the only active treatment is represented by BV, which is administered for 10.4 months (12) (Fig. 1), ensuring, on average, no relapses over a time horizon of 3 years. Indeed, the 5-year median PFS is not reached (11) and so considered not reached for the remaining 25.6 months after BV treatment for arm A of this analysis. Arm B is assumed to be composed of the most representative and innovative sequence reimbursed by the Italian NHS in post-ASCT relapse (IQVIA MAT 12/13). The treatment pathway includes: BV administered for 6.2 months as a rescue therapy after a first relapse post-ASCT (11,17) (Fig. 1), and nivolumab used at the second relapse (18) for 14.7 months (95% CI, 11.3-18.5; Fig. 1) (16). The median PFS after ASCT (see NCT in Fig. 1) is 6.3 months (95% CI, 3.3-11.9) (11) and after BV rescue (Fig. 1) is 9.3 months (95% CI, 7.1-12.2) (15). After the third relapse (see "Other" in Fig. 1), in line with the work of Radford et al (19) and as confirmed by Italian opinion leaders, patients could follow four different clinical interventions ("Other"): chemotherapy (47.5%), chemotherapy followed by allogenic stem cell transplantation (Allo-SCT; 35.0%), chemotherapy followed by ASCT (2.5%), and finally palliative care in the remaining 15.0% of the patients (Tab. II). Treatment with "Other" was assumed to cover the remaining 5.7 months of the analysis. This assumption is in line with the publications of different authors (16,20-22). To calculate the weighted cost of "Other," the estimated monthly cost of chemotherapy or PC was multiplied by 5.7 months, while the cost of Allo-SCT and ASCT was considered as a one-off cost (given the fact they are employed only once per patient) (see Tab. II). For a detailed overview of the costs calculated for each regimen, please refer to Tab. A in the supplementary materials.

Cost inputs

The cost-analysis for both arms included drug acquisition, drug administration, and health care resource utilization

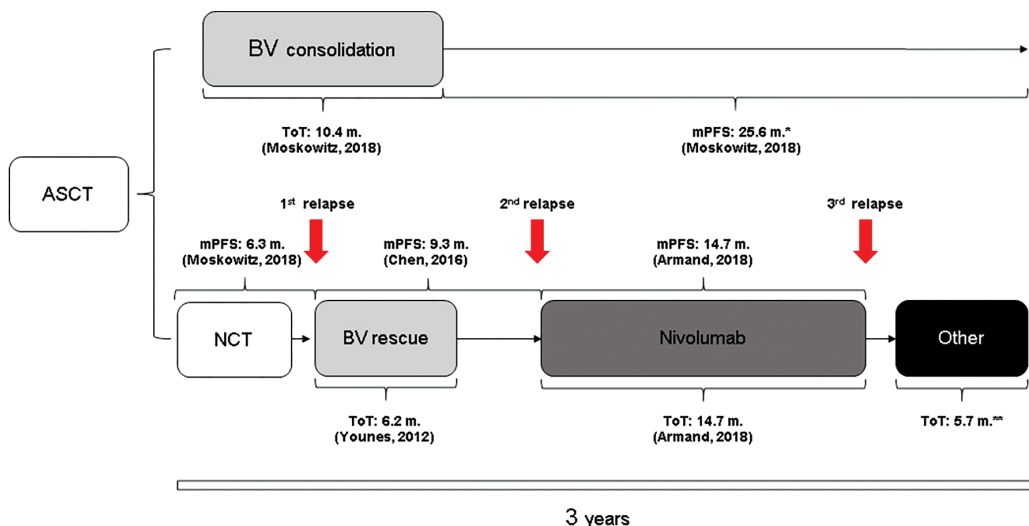


Fig. 1 - Treatment pathways compared in the model. m. = months; mPFS = median progression-free survival; NCT = no consolidation therapy; ToT = time on treatment. (*) = assumption based on the PFS of 5 years (11); (**) = assumption, the time needed to complete the 3-year time horizon.



(HCRU). The treatment costs were estimated according to the dosage reported for each regimen in the respective SPC and applied for the ToT reported in Fig. 1. The ex-factory price published in the Official Journals was used for BV and nivolumab (17,18), and the mandatory discounts (5%+5%) (23,24) were applied. Similarly, for drugs used in the fourth segment of Fig. 1, the prices were collected from codifa.it (Tabs. I, II; Supplementary Tables A and B). The dosage was based on the average body weight of the intent to treat (ITT) population in the AETHERA study (76.3 ± 20.6 kg) (12), assuming this was valid for the three or more risk factors population as well. Wherever required, the body surface area (BSA; 1.91 ± 0.10) was estimated by applying the mean body weight and height (171.9 ± 0.10 cm) (12) of the AETHERA trial ITT population to the Mosteller equation (25). Tables I and II have summarized the total costs associated with the two arms compared in the present analysis.

With regard to “Other” (Tab. II):

- the chemotherapies included represent multiagent salvage regimens recommended in different guidelines or reported in the literature for the management of patients relapsing after ASCT (6,21,22,26). These consisted of the following regimens administered to different percentages

of patients: gemcitabine, cisplatin, methylprednisolone (GEM-P, 15%) (27); gemcitabine, oxaliplatin (GEM-Ox, 15%) (28); chlorambucil, vinblastine, procarbazine, prednisolone (ChIVPP, 25%) (29); bendamustine monotherapy 20% (30); bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone (BEACOPP, 10%) (31), and dexamethasone, cisplatin, cytarabine (DHAP, 10%) (32). We also considered that 5% of the patients could have been enrolled in a clinical trial without additional costs.

- the PC includes the most common (>15%) concomitant therapies reported for all patients in the AETHERA study (12,33): pantoprazole, Bactrim[®], acyclovir, paracetamol, lorazepam, and psychological support (Tab. II and Supplementary table B).
- for ASCT and Allo-SCT, the costs (Tab. II) were obtained from Diagnosis Related Group (DRG) 481, considering specific codes (code 41.01, 41.04, 41.07, and 41.09 for ASCT; code 41.02, 41.03, 41.05, 41.06, and 41.08 for Allo-SCT) based on a document issued by the Region of Emilia Romagna (34). The costs include the whole procedure package (consultation fees, bone marrow transplant, stem cell apheresis, pharmacological treatment). The unit cost for ASCT was €37,197.79 and for Allo-SCT was €85,761.58.

TABLE I - Treatment costs

	Mg per unit	Posology	Dose/ administration	Unit/ administration	Adm/ month	Cost per unit (€)	Cost month (€)	ToT (months)	Cost per ToT (€)
Arm A									
BV	50	1.8 mg/kg/21 days	137.34 mg	2.7468	1.4494	3,008.03	11,975.61	10.4	124,546
Total									124,546
Arm B									
BV	50	1.8 mg/kg/21 days	137.34 mg	2.7468	1.4494	3,008.03	11,975.61	6.2	74,249
Nivolumab	240	3 mg/kg/14 days	228.90 mg	0.95375	2.1741	3,226.01	6,689.31	14.7	98,333
“Other”			(see Tab. II)				5,644.66	5.7	32,174
Total									204,756

BV = brentuximab vedotin; ToT = time on treatment.

TABLE II - Costs for “Other” treatments

Alternatives included in “Other”	% use	Cost per ToT per patient (€)
Chemotherapy*	47.50	5.7 months of chemotherapy = 1,390.62 Total per patient = 1,390.62
Chemotherapy* + Allo-SCT	35.00	5.7 months of chemotherapy = 1,390.62 Allo-SCT = 85,761.58 Total per patient = 87,152.20
Chemotherapy* + ASCT	2.50	5.7 months of chemotherapy = 1,390.62 ASCT = 37,197.79 Total per patient = 38,588.41
Palliative Care**	15.00	5.7 months of PC = 306.95
Weighted cost per ToT per patient		32,174.57

(*) For the details about how the monthly costs were calculated, refer to Tabs. A and (**) B in Supplementary materials. Allo-SCT = allogeneic stem cell transplantation; ASCT = autologous stem cell transplantation; ToT = time on treatment.

The administration cost of €45.34 was considered for all intravenous medicines based on the average outpatient tariffs applied in different Italian regions to assess the variability in how this is reimbursed (34-38; Tab. III). For the other drugs, the administration costs were not included.

For each resource considered in the model (Tab. IV), the frequency of use was collected 1) from the AETHERA trial (12) for arm A (Fig. 1); 2) from the AETHERA trial and various published sources for arm B (39,40). The annual frequencies reported in Table IV were applied according to each segment of the two arms' duration compared (Fig. 1). The resource consumption in the off-treatment period was assumed to equal the one considered for the previous treatment period. In line with clinical reports (6,41-43), the health care resources included routine monitoring (computed

tomography [CT] scans, physician counseling fees, laboratory test costs), emergency room (ER) visits, and hospitalizations. All the DRGs and outpatient service tariffs reported in the article were obtained from the Official Journal (44) if not stated differently. When two or more relevant DRGs were available, the number of hospitalizations was used to calculate a weighted average (45).

Sensitivity analysis

A one-way sensitivity analysis (OWSA) was conducted by varying each parameter's value to test the assumptions' robustness. Except for BV and nivolumab prices, all model parameters were changed around their estimated range when available from the literature or around an arbitrary range of $\pm 10\%$ of the base-case value.

TABLE III - Administration costs for the infusion therapies

Single regimen	Freq. (%) of use	Aver. admin/month	Cost per month (€)	Average nr. admin./ToT	Cost (€) cycle/ToT
BV consolidation	100%	1.45	65.76	15.05	683.60
BV rescue	100%	1.45	65.76	8.97	407.53
Nivolumab	100%	2.17	98.41	31.902	1,449.36
Regimen "Other"	Freq. (%) of use*	Aver. admin/month†	Aver. cycles/ToT (5.7 months)	Average nr. admin./ToT	Cost (€) cycle/ToT
GEM-P	15%	3.26	1.56	5.11	231.82
GEM-Ox	15%	2.17	3.23	7.02	318.46
ChIVPP	25%	2.17	2.85	6.20	281.00
Bendamustine	20%	2.17	2.32	5.06	229.48
BEACOPP	10%	4.35	3.04	13.22	599.46
DHAP	10%	1.45	1.42	2.07	93.67
CT	5%				0
Weighted average cost/ToT (5.7 months)					282.11

* = to calculate the weighted cost, percentages were scaled down to 100%, excluding CT.

† = the nr. of administrations per month is defined accordingly to the SPC of the drugs reported in Tab. A (Supplementary material) and sourced from the literature.

CT = computed tomography; ToT = time on treatment.

TABLE IV - Resource consumption

	Frequency event/patient/year					Cost per event (€)	Service code (44)
	Arm A	Arm B					
	BV	NCT	BV rescue	Nivolumab	"Other"		
CT scan	5.72(12)	3.00(39)	3.00(39)	3.00(39)	3.00(39)	124.10	87.4.1
WBCC	5.72(12)	8.09(12)	8.09(12)	10.40(39)	10.40(39)	6.50	90.70.4; 91.49.2
RBCC	5.72(12)	8.09(12)	8.09(12)	10.40(39)	10.40(39)	5.80	90.62.2; 91.49.2
Consultation	4.84(12)	6.84(12)	6.84(12)	10.40(39)	10.40(39)	20.70	88.7
ER visit	0.08(12)	0.12(12)	0.12(12)	0.12(12)	0.12(12)	241.05	(46)
Hospitalization	0.61(12)	0.83(12)	0.83(12)	1.30(40)	1.30(40)	4,989.12(*)	DRG 403; 404
Duration of monitoring	3 years	6.3 months	9.3 months	14.7 months	5.7 months		
Cost per duration (€)	11,829	2,516	3,715	8,857	3,434		
Total cost per arm (€)	11,829	18,522					

BV = brentuximab vedotin; CT = computed tomography; ER = emergency room; NCT = no consolidation therapy; WBCC = White Blood Cell Count; RBCC = Red Blood Cell Count.

(*) = Weighted average cost.



Results

The early administration of BV consolidation therapy has demonstrated a significant and long-lasting improvement in the PFS vs. no consolidation for patients at high risk of relapse or progression after ASCT (10,11). Indeed, after 3 years: 1) in arm A, the median PFS was not reached, so the cost evaluated was the one of BV for consolidation, only; 2) in arm B, further relapses occurred, so the estimated treatment cost resulted in the sum of all therapies considered to treat them. The median pharmaceutical cost per patient in 3 years was higher in patients without consolidation therapy as shown in Table V: €204,756 per patient not receiving consolidation therapy and treated only at the time of the relapse (arm B) compared to €124,546 per patient treated with BV consolidation therapy (arm A). Considering the drug acquisition cost alone, the savings due to the administration of BV consolidation therapy is around 40% (€80,210) in 3 years. Moreover, if other direct costs were considered (administration and resource consumption), the total expenditure would be €225,418 in arm B and €137,059 in arm A. Considering all the direct costs, the use of BV consolidation therapy allowed to save around €88,359, in 3 years (about 40%).

The NHS savings calculated with this model could be potentially underestimated because all the other direct costs associated with relapses were not considered (i.e., possible multiple transplants). Moreover, as reported in the SPC, the adoption of the BV consolidation therapy is associated not only with a reduction in the rate of hospitalizations and outpatient visits but also with a lower number of missed working days for both patients (5.62 for BV vs. 11.70 for no consolidation) (12)

and their caregivers (0.11 for BV vs. 1.80 for no consolidation) (12). For this reason, when also considering indirect costs, the saving associated with the adoption of BV in consolidation would be even more significant than the one estimated in the present analysis focused on direct costs only. If we adopted a time horizon of 5 years, the results would still remain in favor of BV: 1) in arm A, the expenditure would remain stable due to a 5-year median PFS still not reached (11); 2) in arm B, the spending could be ≥€225,418 per patient, due to the possibility of further relapses and the eventual need of subsequent therapies and/or transplant procedures.

One-way sensitivity analysis

The results of the OWSA are depicted in the tornado diagram (Fig. 2) around the overall saving calculated for the base case (€-88,359). The parameters with the highest potential to influence the result are those related to the cost of treatments, as the treatment duration of nivolumab in arm B (+28.4%, -31.8%), the average body weight of the cohort (±29.1%), and the duration of the consolidative treatment with BV (±27.8%).

Discussion

BV is an anti-CD-30⁺-based antibody-drug conjugate recently approved by the European Medicines Agency to treat adult CD30⁺ HL patients at increased risk of relapse or progression following ASCT. This indication is not yet reimbursed in Italy, as the post-ASCT consolidation is a strategy that remains unrecognized in the lymphoma space. The objective of this analysis was to evaluate the advantages of introducing

TABLE V - Results

Resource	Drug acquisition (€)				Other costs (€)		Tot. (€)
	BV consolidation	BV rescue	Nivolumab	“Other”	Administration	Resource consumption	
Arm A	124,546	0	0	0	683	11,829	137,059
Arm B	0	74,248	98,333	32,174	2,139	18,522	225,418
Difference	+124,546	-74,248	-98,333	-34,835	-1,456	-6,694	-88,359 (-39.20%)

BV = brentuximab vedotin.

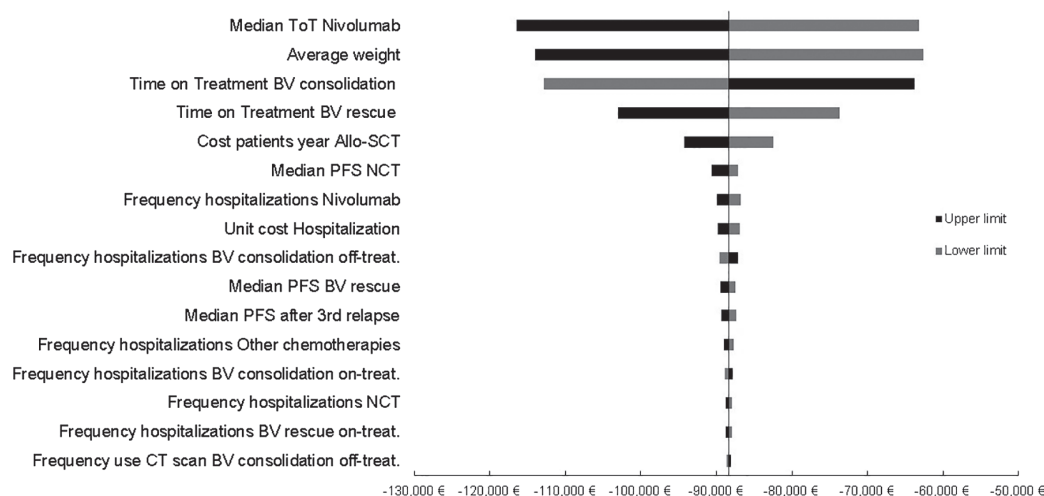


Fig. 2 - Results of the deterministic analysis (base-case: €-88,359). Allo-SCT = allogenic stem cell transplantation; BV = brentuximab vedotin; CT = computed tomography; NCT = no consolidation therapy; PFS = progression-free survival; ToT = time on treatment.



BV as consolidation therapy (arm A) vs. no-consolidation strategy and the administration of subsequent treatments at the time of relapse (arm B). The prescription of brentuximab as consolidative monotherapy demonstrated enhanced clinical outcomes vs. the choice of observation (10,11,14,15,47). Moskowitz and colleagues (11) confirmed that the median PFS for patients at high risk of HL relapse or progression receiving BV consolidation was not reached after 5 years compared to the progression rate for placebo (41%) through the long-term follow-up analysis (hazard ratio [HR] 0.52; 95% CI, 0.379-0.7171). Moreover, the risk associated with only one treatment (BV consolidation), which guarantees a long period free from relapses, is presumed to be lower than the one resulting from the sum of the risks associated with all the therapies needed to treat further relapses.

The modeling of the present analysis is based on median PFS values. As confirmed in the recent article from Sureda and colleagues (48), PFS is considered a clinically relevant endpoint in evaluating HL (12,49). The direct comparison of the two arms modeled highlighted a saving of about 40% generated from the administration of BV as consolidation therapy vs. the current paradigm, which consists of treating HL patients at the time of relapses. This saving could be even more significant if: 1) other direct costs would be considered; 2) indirect costs would be accounted for; 3) pembrolizumab (recently reimbursed for the same indication as nivolumab) (50) would be considered as an alternative to pre/post-nivolumab (its treatment cost is higher than the one estimated for nivolumab). Yasenchak and collaborators, in their work, assessed the burden of the disease after the first relapse and found that second and third lines of therapy were 2.7-3.5 times more expensive than the first-line therapy (51). Evidence from another study suggested that relapsed patients accrued \$401,529 compared to \$89,709 in non-relapsed patients (52). In line with observations reported in articles published in the pre-BV era, we also observed an increase in the year total costs after the first relapse (€79,449) to the second relapse (€106,281) in arm B (no consolidation). While the impact of the BV consolidation is estimated with appreciable precision, it appears clear that the economic burden for subsequent therapies is variable. This burden depends on many factors such as the number of relapses, the drugs administered at each relapse, the treatment durations, and the need for a transplant. All this highlights the importance to prevent relapses not only from the patients' point of view but also from an economic perspective. The present analysis has clearly pointed out a preeminence of one arm concerning the other, despite several limitations like the duration of therapies in the real practice, the mix of therapies/transplants adopted, and the uncertainty on the PFS duration after the third relapse. Hence, real-world evidence would be opportune to validate the outcomes of the present analysis.

Acknowledgments

All authors have materially participated in the research and article preparation. Maria De Francesco designed the research project and supervised data collection. Gian Luca Breschi collected, edited, and analyzed data and performed statistical analyses, and also produced the manuscript. Paolo

Morelli, Maria De Francesco, Federica Demma contributed to data interpretation and revising of the document. All authors have approved the final article.

Disclosures

Conflict of interest: Breschi GL and De Francesco M declare that they have no conflicts of interest in this research. Demma F and Morelli P are full-time employees of Takeda Italia S.p.A. Financial support: Takeda sponsored the research.

References

- de Leval L, Gaulard P. CD30+ lymphoproliferative disorders. *Haematologica*. 2010;95(10):1627-1630. [CrossRef PubMed](#)
- AIRTUM. The burden of rare cancers in Italy. *Riv. dell'Associazione Ital. di Epidemiol.* (2016).
- Coviello V, Buzzoni C, Fusco M, et al; AIRTUM Working Group. Survival of cancer patients in Italy. *Epidemiol Prev.* 2017;41(2) (suppl 1):1-244. [PubMed](#)
- Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131(11):1183-1194. [CrossRef PubMed](#)
- Lapuz C, Enjeti AK, O'Brien PC, Capp AL, Holliday EG, Gupta SA. Outcomes and relapse patterns following chemotherapy in advanced Hodgkin lymphoma in the positron emission tomography era. *Blood Lymphat Cancer*. 2018;8:13-20. [CrossRef PubMed](#)
- Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:iv19-iv29. [CrossRef](#)
- Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H et al, Evolution of outcome over time for relapsed Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant: Improved survival for early relapse in recent years. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):9-10. [CrossRef](#)
- Arai S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(11):2531-2533. [CrossRef PubMed](#)
- EMA, E. *Allegato I Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Adcetris*. (2018). [Online](#)
- Moskowitz CH, Nademane A, Masszi T, et al; AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1853-1862. [CrossRef PubMed](#)
- Moskowitz CH, Walewski J, Nademane A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018;132(25):2639-2642. [CrossRef PubMed](#)
- AETHERA CSR, data on file.
- Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Modeling good research practices—overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force—1. *Value Health*. 2012;15(6):796-803. [CrossRef PubMed](#)
- Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2183-2189. [CrossRef PubMed](#)
- Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with



- relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016;128(12):1562-1566. [CrossRef PubMed](#)
16. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II checkmate 205 trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1428-1439. [CrossRef PubMed](#)
 17. AIFA. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano «Adcetris». *Gazzetta n. 143 del 23 giugno 2014. Determina n. 607/2014. Determina 2018. [Online](#)*
 18. AIFA. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano «Opdivo». *Gazzetta n. 295 del 17 dicembre 2019 Determina n. 1799/2019.* (2019). [Online](#)
 19. Radford J, McKay P, Malladi R, et al. Treatment pathways and resource use associated with recurrent Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(3):452-454. [CrossRef PubMed](#)
 20. Younes A, Santoro A, Shipp M et al. Nivolumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin failure: a prospective phase 2 multicohort study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(9): 1283-94.
 21. Cheah CY, Chihara D, Horowitz S, et al. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. *Ann Oncol*. 2016;27(7):1317-1323. [CrossRef PubMed](#)
 22. Alinari L, Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. *Blood*. 2016; 127(3):287-295. [CrossRef PubMed](#)
 23. *Gazzetta Ufficiale numero 156 del 7 Luglio 2006. Supplemento Ordinario n.161.* [Online](#)
 24. *Gazzetta Ufficiale numero 227 del 29 Settembre 2006.* [Online](#)
 25. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987;317(17):1098. [CrossRef PubMed](#)
 26. Collins GP, Parker AN, Pocock C, et al; British Committee for Standards in Haematology; British Society of Blood and Marrow Transplantation. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2014;164(1):39-52. [CrossRef PubMed](#)
 27. Ng M, Waters J, Cunningham D, et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone (GEM-P) is an effective salvage regimen in patients with relapsed and refractory lymphoma. *Br J Cancer*. 2005;92(8):1352-1357. [CrossRef PubMed](#)
 28. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol*. 2007;18(8):1363-1368. [CrossRef PubMed](#)
 29. Selby P, Patel P, Milan S, et al. ChIVPP combination chemotherapy for Hodgkin's disease: long-term results. *Br J Cancer*. 1990;62(2):279-285. [CrossRef PubMed](#)
 30. Heider A, Niederle N. Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Anticancer Drugs*. 2001;12(9):725-729. [CrossRef PubMed](#)
 31. Diehl V, Sieber M, Rüffer U et al; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. The German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 1997;8(2):143-148. [CrossRef](#)
 32. Josting A, Rudolph C, Reiser M, et al; Participating Centers. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2002;13(10):1628-1635. [CrossRef PubMed](#)
 33. NICE. Single Technology Appraisal Brentuximab vedotin for treating CD30-positive Hodgkin's lymphoma. Committee Papers [ID722]. (2016).
 34. Regione Emilia Romagna. Tariffa unica convenzionale per le prestazioni di assistenza ospedaliera regole e tariffe valide per l'anno 2009 secondo cms-drg versione 24. (2009). [Online](#)
 35. Regione Emilia Romagna. Specifiche tecniche per l'applicazione delle tariffe n.317 del 30 ottobre 2014. [Online](#)
 36. Regione Lombardia. Deliberazione N° IX/2946, Seduta del 25 gennaio 2012. Tariffario prestazioni ambulatoriali. (2012). [Online](#)
 37. Regione Piemonte. Nomenclatore giugno 2013. (2013). [Online](#)
 38. Regione Puglia. Bollettino Ufficiale della Regione Puglia n. 94 del 16 luglio 2014. [Online](#)
 39. Nivolumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ID972). Second appraisal committee meeting Chair's presentation. 12 April 2017 [Online](#)
 40. Laliberté F, Raut M, Duh M, et al. Real-world healthcare resource utilization (HRU) of classical Hodgkin Lymphoma (cHL) patients (pts) treated with anti-PD1 checkpoint inhibitors in the United States (US). *Hematol Oncol*. 2019;37:495-496. [CrossRef](#)
 41. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. NCCN guidelines® insights Hodgkin lymphoma, version 1.2018 featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(3):245-254. [CrossRef](#)
 42. Bonafede M, Feliciano J, Cai Q, et al. Real-world analysis of cost, health care resource utilization, and supportive care in Hodgkin lymphoma patients with frontline failure. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018;10:629-641. [CrossRef PubMed](#)
 43. Shao C, Liu J, Zhou W, et al. Treatment patterns, health care resource utilization, and costs in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(4):947-954. [CrossRef PubMed](#)
 44. *Gazzetta Ufficiale, numero 23; 28 gennaio 2013; Supplemento n.8; Ministero della Salute. Tariffario prestazioni ambulatoriali.* (2013). [Online](#)
 45. Ministero della salute. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero, Dati SDO 2017. [Online](#)
 46. Ministero della Salute 2007. Progetto Mattoni SSN. Pronto Soccorso e sistema 118. Proposta metodologica per la valutazione dei costi dell'emergenza. [Online](#) (2007).
 47. Vassilakopoulos TP, Chatzidimitriou C, Asimakopoulos JV, et al. Immunotherapy in Hodgkin lymphoma: present status and future strategies. *Cancers (Basel)*. 2019;11(8):E1071. [CrossRef PubMed](#)
 48. Sureda A, André M, Borchmann P, et al. Improving outcomes after autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a European expert perspective. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1088. [CrossRef PubMed](#)
 49. Brentuximab (Adcetris) for Hodgkin Lymphoma—Resubmission, pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report, Feb. 2018, [Online](#) (2018).
 50. AIFA. Agenzia Italiana del Farmaco Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Keytruda». *Gazzetta n. 290 del 27 novembre 2019. Determina n. 1763/2019. Determina 2019.* (2019).
 51. Yasechak CA, Tseng WY, Yap M, Rembert D, Patt DA. Economic impact of disease progression following front-line therapy in classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(11):3143-3149. [CrossRef PubMed](#)
 52. Hansen RN, Ramsey SD, Slejko J, Carlson JJ. The cost of relapse in Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(15 suppl):e17537.

A novel Venturi system to generate high flow with titratable FiO_2

Andrea Coppadoro¹, Giacomo Bellani^{1,2}

¹ASST Monza, San Gerardo Hospital, Monza - Italy

²Department of Medicine and Surgery, University of Milan-Bicocca, Monza - Italy

ABSTRACT

Venturi-based flow generators are commonly used for noninvasive continuous positive airway pressure (CPAP) of high-flow nasal oxygen (HFNO). The system is simple and allows to increase the total flow while decreasing the FiO_2 starting from a single oxygen source.

In this report we describe the characteristics and performance of a novel Venturi system (EasyVEE, Levate, BG, Italy), which allows to vary the size of the port through which ambient air is entrained, hence allowing a continuous modulation of FiO_2 .

The system allowed to modify FiO_2 continuously between 35% and 80% and, consequently, a 1.5- to 4.5-fold increase of the total flow rate. A minimal decrease in entrainment performance was observed for positive end-expiratory pressure levels above 12.5 cmH_2O .

EasyVEE system appears to be a simple, flexible, and reliable solution to generate continuous flow for noninvasive respiratory support interfaces.

Keywords: CPAP, Noninvasive ventilation, Acute Respiratory Failure, Oxygen

Background and rationale

Noninvasive ventilatory support, based on free-flow continuous positive airway pressure (CPAP) delivered by helmet or face mask or high-flow nasal oxygen (HFNO), is increasingly used to treat patients with acute respiratory failure (1). During the recent Coronavirus-2019 (COVID-19) pandemic, the use of free-flow system massively spread also outside the intensive care units (2-5). The main advantage of free-flow systems is that an active mechanical ventilator is not required; a flow generator connected to the oxygen pipe or tank can feed a helmet or a face mask to provide CPAP through a positive end-expiratory pressure (PEEP) valve (6), or to nasal cannulas to provide HFNO (7). Flow generators can be either turbine-based or Venturi-based systems.

Venturi systems are based on the principle that a high-pressure gas (typically oxygen at 4 atm) is delivered through

a small-bore nozzle, reaching a very high speed. Due to Bernoulli's law, once the high-speed gas moves into a larger conduit, it generates a decrease of the lateral pressure, which becomes subatmospheric and entrains another gas (air) from the external atmosphere. In this way, starting from a pure flow of oxygen (Q_{O_2}), it is possible to achieve a much higher flow of a mixture of gas (Q_{tot}), at a variable FiO_2 . For each Venturi system, it is hence possible to calculate the flow of gas entrained (Q_{entr}) for a given Q_{O_2} , where the ratio $R_{\text{vent}} = \frac{Q_{\text{entr}}}{Q_{\text{O}_2}}$.

For example, $R_{\text{vent}} = 3$ indicates that for each 1 L/min of oxygen flowing through the nozzle, three additional liters/minute of gas is entrained, resulting in a total flow of 4 L/min. The final flow (Q_{tot}) depends on Q_{O_2} and R_{vent} according to the following formula:

$$Q_{\text{tot}} = Q_{\text{entr}} + Q_{\text{O}_2} = Q_{\text{O}_2} + Q_{\text{O}_2} * R_{\text{vent}} \quad [1]$$

The FiO_2 of Q_{tot} (if the gas entrained is air) equals

$$\text{FiO}_2 = \frac{(Q_{\text{entr}} * 0.21) + Q_{\text{O}_2}}{Q_{\text{tot}}} \quad [2]$$

which, combined with Equation [1] and simplified becomes:

$$\text{FiO}_2 = \frac{1 + (R_{\text{vent}} * 0.21)}{1 + R_{\text{vent}}}$$

Received: May 31, 2021

Accepted: September 7, 2021

Published online: October 13, 2021

Corresponding author

Giacomo Bellani
University of Milan-Bicocca
Department of Medicine and Surgery
Via Cadore 48, Monza (MB) - Italy
giacomo.bellani1@unimib.it



Hence, if R_{vent} does not change, varying Q_{O_2} to the nozzle will not vary the FiO_2 of Q_{tot} , but only Q_{tot} itself.

R_{vent} depends mainly not only on the diameter and shape of the nozzle orifice but also on the pressure downstream, as positive pressure decreases the entrainment ability of Venturi.

From a clinical standpoint, this is relevant, since when delivering free-flow CPAP using a Venturi system to generate the flow, any PEEP increase will cause an FiO_2 increase, which might be misinterpreted as a patient's response to PEEP. Finally R_{vent} tends to decrease for low Q_{O_2} , due to the loss of entrainment at lower gas speeds. A typical behavior of a Venturi system is displayed in Figure 1.

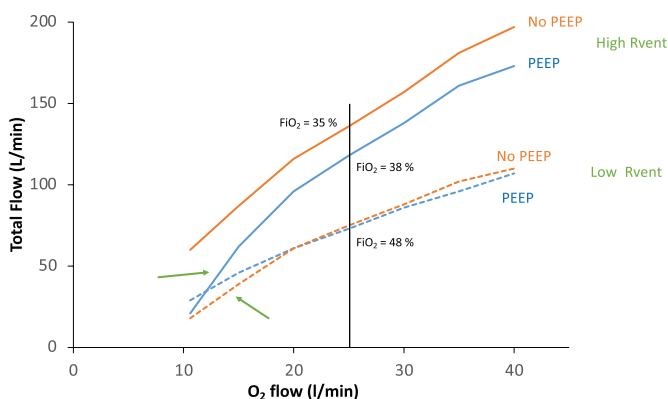


Fig. 1 - Characteristic behavior of Venturi systems with higher or lower entrainment of ambient air (expressed as the ratio between initial oxygen flow and entrained air, R_{vent}). For the same O_2 flow the Venturi with a higher entrainment will lead to a greater total flow, with lower FiO_2 (due to the greater amount of air in the final mixture) and vice versa. Notice that a PEEP increase may determine a decrease of the performance of the same Venturi (as the positive pressure decreases the entrainment capabilities). Finally, in the low range of O_2 flow (green arrow), the R_{vent} of the Venturi can drop, leading to low total flow rates and higher FiO_2 .

Description of the system

We herein describe and characterize a novel Venturi system (EasyVee flowmeter, Levate, Bergamo, Italy), coupled with a variable area oxygen flowmeter, connected to a high-pressure (4 bar) O_2 source. The Venturi nozzle (with a diameter of 1.1 mm) is characterized by a nominal R_{vent} of approximately 4.5 when operating without downstream pressure. A novel solution is that the size of the aspiration port (open to ambient air) can be modulated, by means of a nonius, from full opening to complete closure (Fig. 2). The excursion progresses continuously, but six precalibrated marks are put in order to facilitate Q_{entr} (and hence FiO_2) titration with the use of a table or an app.

Because of the size of the nozzle, the maximum achievable flow from a standard 4-bar oxygen wall port equals 38-40 L/min, even if the flow meter is opened to full scale. Therefore, when the nonius is completely closed to deliver pure oxygen (FiO_2 100%), the total flow might be inadequate

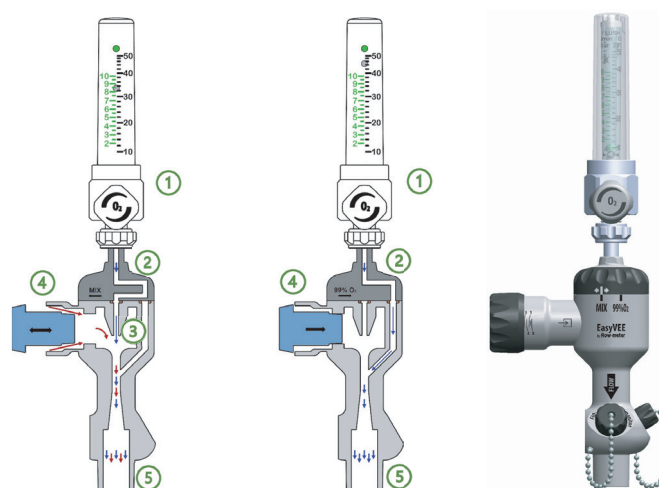


Fig. 2 - Representation of the novel Venturi. **Panel A:** The oxygen (blue) flow delivered by a variable surface flowmeter (1) is directed through the small nozzle (3) where the high speed and subsequent enlargement of the section causes an entrainment of air from the ambient through a nonius (4), whose bore can be modulated, varying the final (5) FiO_2 and total flow. **Panel B:** In the case of pure oxygen delivery, the Venturi nozzle is bypassed by a switch (2) and flow follows an auxiliary larger-bore path. **Panel C:** Image of the device.

to provide noninvasive CPAP support; a novel solution is the presence of a switch to bypass the Venturi nozzle, achieving up to 70 L/min oxygen flows.

Methods

In this bench study we evaluated the performance of the novel Venturi system, in terms of total flow generated and FiO_2 for different Q_{O_2} , nonius position, and PEEP loads, to simulate different clinical scenarios. Total flow and FiO_2 were measured by VT Plus HF (Fluke Biomedical, USA). FiO_2 was measured additionally by PICK-O2 (Medizintechnik Juergen K. Kranz GmbH) and values were averaged to obtain the measured FiO_2 ($FiO_{2,meas}$). Theoretical FiO_2 ($FiO_{2,th}$) was calculated as:

$$FiO_{2,th} = \frac{Q_{O_2} + (\dot{Q}_{tot} - Q_{O_2}) \cdot 0.21}{Q_{tot}}$$

and compared with $FiO_{2,meas}$ to verify internal data consistency.

For each condition R_{vent} was calculated as:

$$R_{vent} = \frac{(\dot{Q}_{tot} - Q_{O_2})}{Q_{tot}}$$

Results

As expected $FiO_{2,meas}$ and $FiO_{2,th}$ were tightly correlated (Fig. 3).

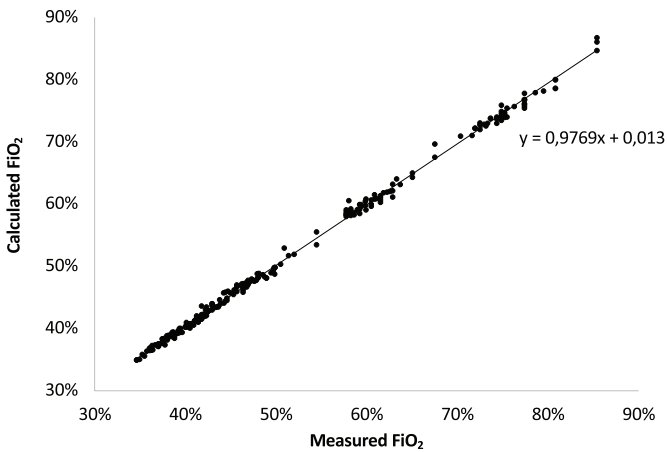


Fig. 3 - Tight correlation between the measured and theoretical FiO₂ of the final gas flow, with a slope very close to identity, reinforcing the internal consistency of the data.

Figure 4 shows the performance of the novel Venturi system for different Q_{O₂} and position of the nonius, for a PEEP value of 7.5 cmH₂O. As expected, progressively closing the nonius leads to a decrease of the air entrained by the Venturi (decreasing R_{vent}) and hence Q_{tot} (upper panel), allowing to achieve higher FiO₂ (lower panel), in the range between 35% and 80%.

As shown in Figure 5, the performance of the novel Venturi system, measured as capacity to entrain air (R_{vent}), remained rather stable over a wide range of PEEP, showing a sensible impact only for PEEP levels above 12.5 cmH₂O, particularly if a low Q_{O₂} is used (upper panel).

Discussion

In this report we described the pneumatic performance of the EasyVEE system, a Venturi flow generator equipped with an adjustable air entraining port and a single extended-range flowmeter. The novel system was very flexible, in generating high-flow gas mixture, with a simple control to titrate FiO₂ and a constant performance over a wide range of PEEP and Q_{O₂}.

As mentioned, an adequate flow of fresh gas is necessary in order to efficiently deliver CPAP or HFNO. This is often achieved by Venturi systems, which drop the FiO₂ proportionally to their efficiency in gas entrainment. Standard Venturi systems are typically built with a fixed (not adjustable) port for air entrainment; therefore, a second flowmeter is needed to increase FiO₂ by addition of oxygen to the gas mixture generated by the Venturi. At variance from these, the EasyVEE foresees a progressive reduction of the air opening, so that the net result is an adjustable R_{vent} and an increase in FiO₂.

Another crucial point of the Venturi systems is the loss of performance for increasing back pressures, typically due to PEEP increase. In this respect, the EasyVEE maintains a relatively constant performance over a wide range of PEEP levels, albeit the use of a direct FiO₂ measure or custom tables for the device is recommended to determine the exact FiO₂ after any therapeutic adjustment.

In conclusion the EasyVEE system appears to be a simple, flexible, and reliable solution to generate continuous flow for noninvasive respiratory support interfaces.

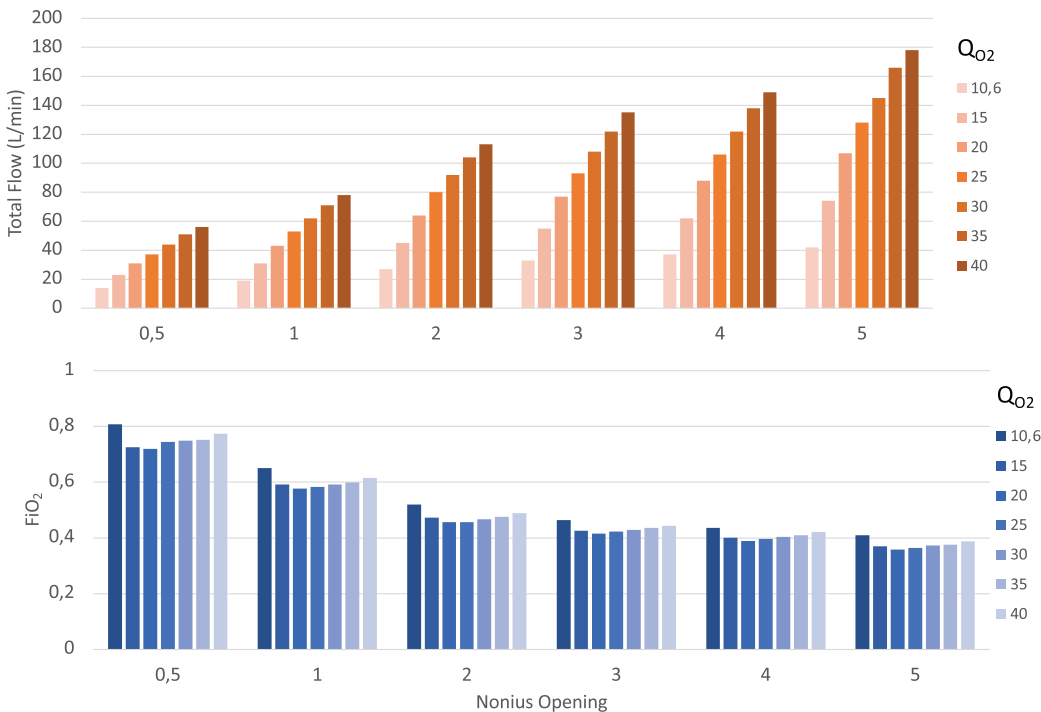


Fig. 4 - Total flow (upper panel) generated by the novel Venturi system depending on the O₂ flow (Q_{O₂}) and nonius opening. As expected (lower panel) FiO₂ decreases for progressive openings of the nonius, allowing a fine titration between 35% and 80%. FiO₂ does not vary with Q_{O₂}, allowing a separate titration of total flow and FiO₂.



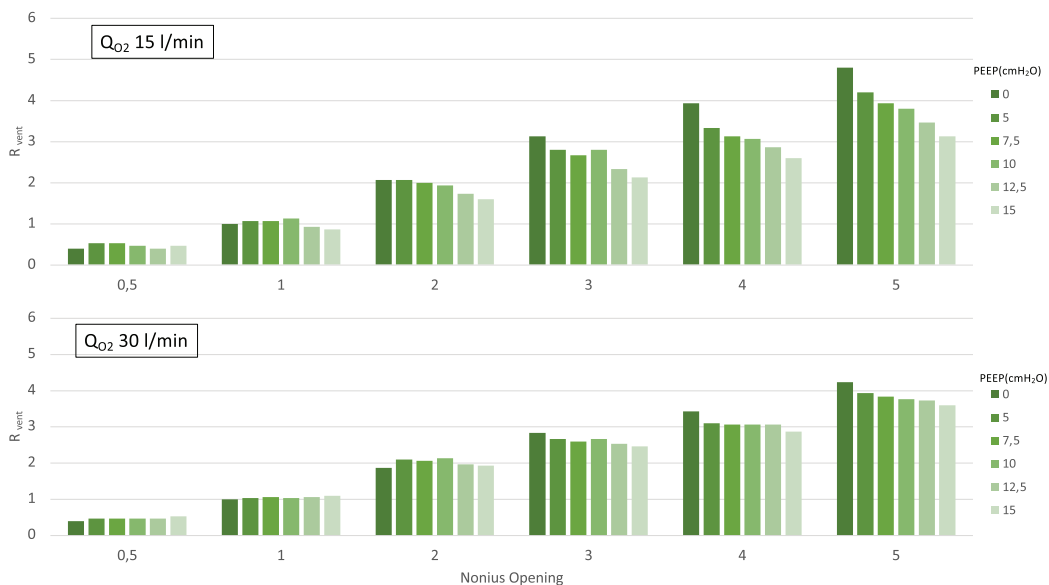


Fig. 5 - Impact of positive end-expiratory pressure on the ability of Venturi to entrain air from the external environment. R_{vent} expresses the ratio between the O_2 flow (Q_{O_2}) and the flow of air entrained. For example, an $R_{vent} = 2$ indicates that a Q_{O_2} of 20 L/min will entrain 40 L/min from the environment, generating a total flow (Q_{tot}) of 60 L/min. In the novel system R_{vent} can be easily titrated acting on the nonius, but, conveniently, the value is stable irrespective of Q_{O_2} and PEEP (unless for extreme values).

Disclosures

Conflict of interest: Both authors are coinventors on patents and receive consultancy fees from Flow-Meter SPA (Levate, BG, Italy) for a matter related to the topic of the article.

Financial support: None.

References

1. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(1):57-67. [CrossRef PubMed](#)
2. Bellani G, Grasselli G, Cecconi M, et al. Noninvasive ventilatory support of patients with COVID-19 outside the intensive care units (WARD-COVID). *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(6):1020-1026. [CrossRef PubMed](#)
3. Coppadoro A, Zago E, Pavan F, et al. The use of head helmets to deliver noninvasive ventilatory support: a comprehensive review of technical aspects and clinical findings. *Crit Care*. 2021;25(1):327. [CrossRef PubMed](#)
4. Alharthy A, Faqih F, Noor A, et al. Helmet continuous positive airway pressure in the treatment of COVID-19 patients with acute respiratory failure could be an effective strategy: a feasibility study. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(3):201-203. [CrossRef PubMed](#)
5. Aliberti S, Radovanovic D, Billi F, et al. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicentre cohort study. *Eur Respir J*. 2020;56(4):56. [CrossRef PubMed](#)
6. Brusasco C, Corradi F, De Ferrari A, Ball L, Kacmarek RM, Pelosi P. CPAP devices for emergency prehospital use: a bench study. *Respir Care*. 2015;60(12):1777-1785. [CrossRef PubMed](#)
7. Garofalo E, Bruni A, Pelaia C, et al. Evaluation of a new interface combining high-flow nasal cannula and CPAP. *Respir Care*. 2019;64(10):1231-1239. [CrossRef PubMed](#)

Sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza e monitoraggio degli antibiotici in terapia empirica in un reparto di medicina interna

Irene Pomilio, Isidoro Mazzoni

UOC Farmacia Ospedaliera, Ospedale "C. e G. Mazzoni", Area Vasta 5, ASUR Marche, Ascoli Piceno - Italy

ABSTRACT

Surveillance of hospital-acquired infections and monitoring of empiric antibiotic therapy in an internal medicine department

Introduction: Hospital-acquired infections (HAIs) are the most serious and frequent complication of healthcare systems. In 2019 the Marche Region has introduced a project to check HAIs and also the use of antibiotics in empirical therapy. The aim of this analysis was to conduct a periodic descriptive prevalence study according to the regional plan.

Materials and Methods: In the quarter January-March 2020, the Internal Medicine Department of the Mazzoni Hospital of Ascoli Piceno has been considered, enrolling patients with HAIs to whom has been prescribed at least one antibiotic in empirical therapy. To assess the prevalence of multi-drug resistant organisms (MDRO), microbiological isolates were examined and laboratory response times were measured as a quality indicator. Besides, the incidence of HAIs from medical device, the clinical outcomes and the average length of stay have been analyzed.

Results: The results show: high incidence of HAIs and high percentage of MDRO. The response time of the laboratory analysis is on average over 48-72 hours after sampling. The data show a widespread use of broad-spectrum antibiotics and low adherence to the new regional empiric therapy guidelines.

Conclusions: The high incidence of HAIs implies the urgent need of an active surveillance of an Antimicrobial Stewardship team. This would represent a strategic solution to prevent and limit antimicrobial resistance and reduce morbidity, mortality and costs.

Keywords: Alert Organism, Antimicrobial Resistance, Antimicrobial Stewardship, Empirical Antibiotic Therapy, Hospital-Acquired Infections

Introduzione

Negli ultimi anni, il tema della sorveglianza delle Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA) e del contenimento della diffusione dei microrganismi multiresistenti è sempre più all'attenzione delle Strutture Sanitarie (1,2).

Il Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020 ha individuato come obiettivo "il rafforzamento della sorveglianza dell'Antimicrobico-Resistenza (AMR) come attività stabile e rappresentativa della realtà del nostro paese" (3).

La Regione Marche ha recepito il PNCAR con la Delibera di Giunta n. 518 del 2019, stilando un protocollo per la

sorveglianza dei multiresistenti e delle ICA e per l'uso degli antibiotici. A tal proposito, nel medesimo documento, sono riportate le Linee Guida (LG) di terapia antimicrobica empirica per favorire un approccio prescrittivo standardizzato (3,4).

L'Azienda Sanitaria Unica Regionale (ASUR) è composta da 5 Presidi Unici Ospedalieri e tale complessità ha presupposto una strategia di controllo a più livelli. È stato, quindi, istituito un Comitato Centrale con compiti di pianificazione e coordinamento e 5 Comitati, uno per Area Vasta (AV), con responsabilità di attuazione della sorveglianza.

Nell'ambito dell'AV n. 5, è stato condotto uno studio di prevalenza periodico a carattere descrittivo, con l'obiettivo di rilevare l'andamento degli indicatori definiti nel protocollo regionale. Per tale ragione, non è stata eseguita un'analisi statistica.

L'indagine ha riguardato il trimestre gennaio-marzo 2020 nel reparto di Medicina Interna dell'Ospedale Mazzoni di Ascoli Piceno, scelto in virtù della proporzione elevata della popolazione in termini di dimissioni e di giornate di degenza.

Sono state identificate le caratteristiche epidemiologiche delle ICA, le procedure invasive impiegate, la tempestività del laboratorio analisi nel fornire risposte agli esami culturali richiesti e i microrganismi responsabili (alert e non). Sono stati, inoltre, monitorati i consumi di antibiotici in terapia

Received: June 14, 2021

Accepted: November 11, 2021

Published online: December 8, 2021

Indirizzo per la corrispondenza:

Irene Pomilio
UOC Farmacia Ospedaliera
Ospedale "C. e G. Mazzoni"
Area Vasta 5, ASUR Marche
63100 Ascoli Piceno - Italy
pomilio.irene@gmail.com



empirica nei pazienti con ICA ed è stata misurata l'aderenza rispetto alle LG regionali. Da ultimo, sono stati analizzati gli esiti clinici dei pazienti in esame.

Metodi

Per l'indagine sono state impiegate le cartelle cliniche informatizzate del sistema Network Sanitario; la raccolta dati è avvenuta in forma anonima, elaborando i dati con Microsoft Excel.

Sono stati monitorati tutti i pazienti degenti in Medicina Interna da gennaio a marzo 2020 e non dimessi al momento della rilevazione; sono stati inclusi nello studio solo coloro nei quali è insorta un'infezione dopo almeno 48 ore di permanenza in ospedale. A tal proposito, sono state analizzate le terapie antibiotiche empiriche impiegate per trattare le infezioni correlate all'assistenza.

Le ICA sono state classificate sulla base del sito e dell'apparato di interesse; sono state descritte la tipologia di pazienti (sesso; età) e la prevalenza delle infezioni rispetto al trimestre in esame. I microrganismi rilevati (multiresistenti e non) sono stati distinti per i siti/apparati di infezione.

È stata, poi, valutata la qualità del laboratorio analisi in relazione alla capacità nel fornire referti tempestivi in seguito alla ricezione del campione (inferiore/uguale o superiore a 48/72 ore dal prelievo).

Negli ultimi anni, infatti, l'evoluzione epidemiologica dei MDRO ha richiesto investimenti sulla diagnostica microbiologica rapida per perfezionare la terapia empirica con scelte mirate sul microrganismo e sulle sue caratteristiche di antibiotico-sensibilità.

A oggi, in Italia, le tempistiche per la refertazione dei campioni microbiologici sono variabili, in quanto le risorse, in termini di strumentazione e tecnologia, sono distribuite in modo disomogeneo in ambito nazionale, regionale e locale.

Di seguito, sono stati descritti le tipologie, il numero e la frequenza d'uso di device invasivi. I dati ottenuti sono stati correlati alle ICA poiché molte di queste sono associate al loro impiego.

Per le analisi di farmaco-utilizzazione, sono stati considerati i consumi di antibiotici in terapia empirica nei pazienti con infezioni correlate all'assistenza. Per gli antimicrobici sono stati utilizzati il codice della classificazione anatomica terapeutica chimica (ATC) e la dose definita giornaliera (DDD) (5). Nella rilevazione sono stati compresi tutti gli antibiotici ATC J01. L'appropriatezza prescrittiva è stata misurata in termini di prevalenza d'uso e di DDD/100 giornate di degenza (DDD/100 bd); sono stati, inoltre, misurati il numero di schemi di terapia antibiotica empirica e la media del numero di molecole prescritte per paziente. I dati di consumo degli antimicrobici sono stati correlati al sito di infezione per i quali sono stati impiegati. È stata, poi, determinata la spesa associata alle principali classi antimicrobiche e alle singole molecole. Altri indicatori di appropriatezza sono stati la durata media della terapia antibiotica e la frequenza della de-escalation therapy.

È stata, infine, determinata l'aderenza dei trattamenti antibiotici rispetto alle LG regionali. Il valore è stato misurato come percentuale tra il numero di trattamenti che hanno seguito accuratamente il protocollo regionale rispetto al numero totale di trattamenti.

Gli esiti clinici dei pazienti con ICA sono stati valutati in termini di durata media della degenza, dimissioni e decessi nell'arco dei 30 giorni dalla dimissione.

Risultati

Epidemiologia delle Infezioni Correlate all'Assistenza

Dall'analisi delle cartelle cliniche informatizzate è stato rilevato che, su 344 pazienti (57% femmine e 43% maschi), 50 hanno acquisito un'infezione ospedaliera per una prevalenza pari al 15,53%. Il numero di ICA è stato complessivamente pari a 64, con un rapporto infezioni/paziente pari a 1,28.

Dalla distribuzione per età riportata nella Figura 1, risulta che la maggioranza dei pazienti appartiene alla fascia di età over 65 (46 pazienti, 92%), con un'età media pari a 81 anni. Di questi, il 64% di sesso femminile e il 36% di sesso maschile.

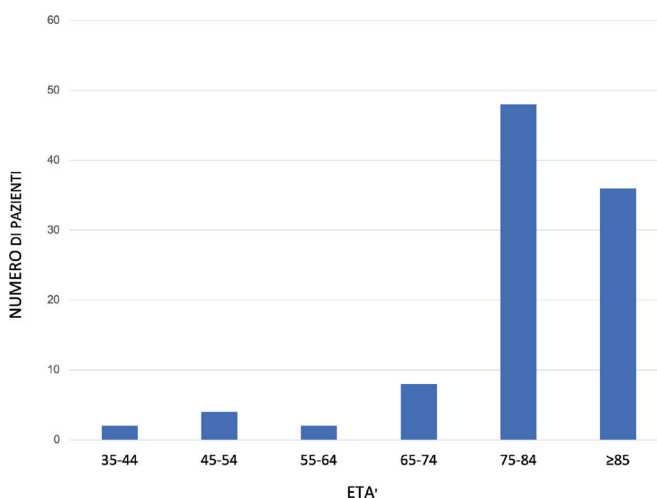


Fig. 1 - Distribuzione dei pazienti con ICA per fasce d'età.

Le infezioni più frequenti sono state le batteriemie/sepsi (46,88%), le infezioni delle vie urinarie (29,69%) e le infezioni delle basse vie respiratorie (10,94%). Le infezioni delle ferite e altre ICA sono state registrate nel 4,69% e nel 7,81% dei casi, rispettivamente (Tab. I).

TABELLA I - Numerosità, frequenza relativa e prevalenza delle ICA per sito di infezione

Sito di infezione	N. ICA	% sul totale	Prevalenza di ICA/100 pazienti
Batteriemie/sepsi	30	46,88	8,72
Infezioni delle vie urinarie	19	29,69	5,52
Infezioni delle basse vie respiratorie	7	10,94	2,03
Altre ICA	5	7,81	1,45
Infezioni delle ferite	3	4,69	0,87
Totale	64	100,00	18,59

Tra le infezioni del sangue, quelle correlate al catetere venoso centrale confermate microbiologicamente sono state le più frequenti, rappresentando il 34,38% di tutte le ICA. Le infezioni delle vie urinarie (IVU), con esame colturale positivo, sono state maggiori rispetto a quelle con isolato negativo, 28,13% e 3,13%, rispettivamente. La diagnosi delle IVU negative all'esame colturale è stata condotta su base clinica, valutando i tipici sintomi di infezione urinaria, come la difficoltà e l'urgenza nell'urinare.

Tra le infezioni respiratorie, le polmoniti sono state le più frequenti (4,69%), seguite da altre infezioni delle basse vie respiratorie, esclusa la polmonite (3,13%). Le infezioni delle ferite si sono equamente distribuite tra infezioni profonde, infezioni superficiali e infezioni dei tessuti molli (1,56%). Relativamente ad altre ICA, la colite indotta da *Clostridium Difficile* è stata la più frequente (4,69%); il tasso di infezioni del tratto gastrointestinale non correlate a questo patogeno e di infezioni intra-addominali è stato dell'1,56%.

Dispositivi medici invasivi

Nel periodo dello studio, tutti i pazienti con ICA sono stati portatori di almeno un dispositivo invasivo.

La proporzione dei pazienti esposti a due device è stata la più elevata (70%); per il 16% dei pazienti è stato utilizzato un unico dispositivo invasivo, per il 14% ne sono stati usati tre.

Il catetere vescicale (CV) è stato il device più utilizzato nei pazienti con ICA (86%); il catetere venoso centrale (CVC) è stato utilizzato con una frequenza più elevata (72%) rispetto

al catetere venoso periferico (CVP) (24%). La proporzione dei pazienti intubati è stata pari al 2%; altri device quali protesi, stent e così via sono stati utilizzati nel 16% dei casi.

Valutando la proporzione di impiego di ciascun dispositivo nei pazienti con ICA, il maggiore utilizzo ha interessato il CV, pari al 43%. Il CVC è stato utilizzato nel 36% dei casi; la frequenza di utilizzo del CVP è stata più bassa (12%). L'intubazione ha riguardato solo l'1% dei casi; per l'8% dei casi, sono stati impiegati altri presidi (p. es., protesi, stent, ecc.).

Dall'analisi emerge che, dei 36 pazienti portatori di CVC e dei 12 con CVP, il 69% e il 33% rispettivamente hanno contratto una batteriemia/sepsi; 19 dei pazienti portatori di CV hanno avuto un'infezione delle vie urinarie (44%). L'unico paziente intubato ha avuto un'infezione delle basse vie respiratorie.

Attività del laboratorio analisi

Durante lo studio, sono state analizzate 64 ICA; di queste, il 92,18% era corredato da un esame microbiologico positivo. Gli esami colturali eseguiti complessivamente, con refertazione sia positiva che negativa, sono stati 59; quelli con refertazione entro le 48/72 h dal prelievo sono stati pari al 37,28%.

Microrganismi e sorveglianza degli alert

Durante lo studio sono stati isolati 60 microrganismi. I batteri Gram-negativi sono stati i patogeni isolati con maggiore frequenza (56,67%). I Gram-positivi sono stati rilevati nel 40,00% dei casi; i miceti hanno rappresentato solo il 3,33% dei patogeni (Fig. 2).

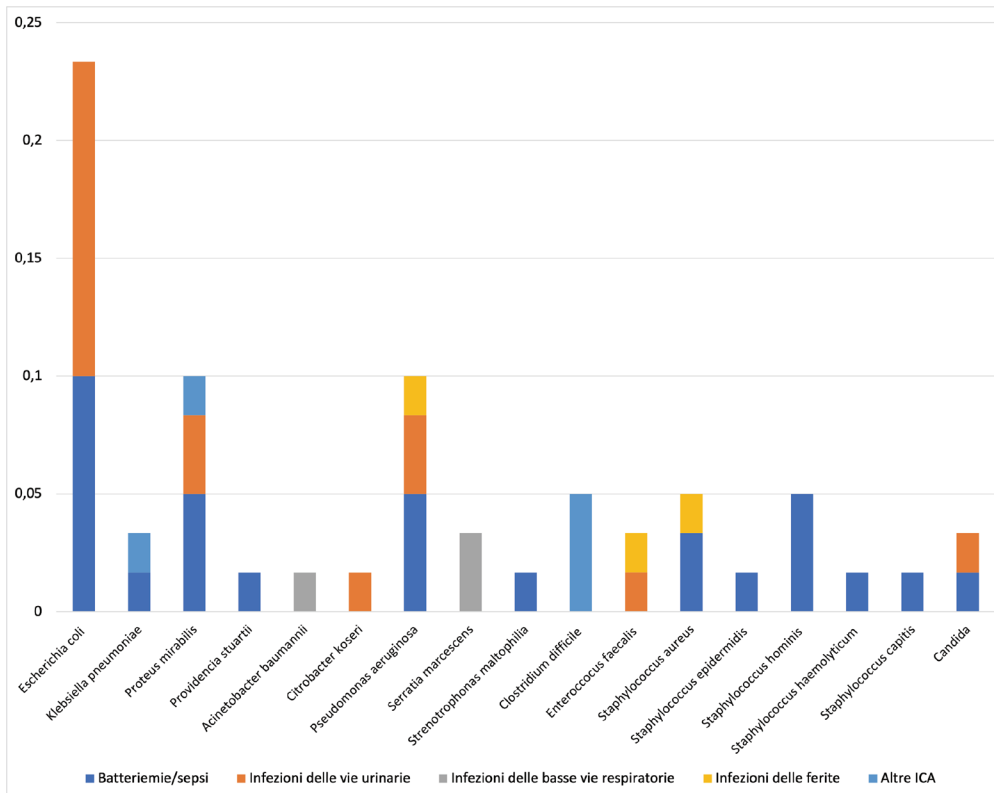


Fig. 2 - Microrganismi coinvolti nelle ICA.



La maggior parte dei pazienti (78%) ha avuto una o più infezioni causate da patogeni alert, definiti tali a causa della loro elevata patogenicità e dell'elevata diffusibilità.

Tali microrganismi hanno rappresentato la maggioranza degli isolati (68,33%), con una frequenza elevata nelle batteriemie/sepsi (38,33%) e nelle IVU (16,67%).

Le ICA per le quali i microrganismi alert sono stati responsabili hanno rappresentato il 61,00% di tutte le ICA in esame. Le batteriemie/sepsi e le infezioni delle vie urinarie sono le patologie dove sono stati più frequentemente isolati, 37,70% e 13,11%, rispettivamente.

Il report conferma l'elevata percentuale di batteri multiresistenti (61,00% di tutte le ICA in esame). Lo sviluppo di resistenza multipla è preoccupante per i batteri Gram-negativi, isolati con maggiore frequenza (60,98% dei microrganismi alert). *Escherichia coli* ESBL (*Extended-Spectrum Beta-Lactamase*) e *Pseudomonas aeruginosa* sono stati i microrganismi più isolati nelle infezioni del sangue e delle vie urinarie.

La frequenza di Gram-positivi (34,15%) ha interessato soprattutto *Staphylococcus epidermidis* MDR (*Multi-Drug Resistant*), con isolamenti riguardanti principalmente il torrente ematico e la punta del CVC, a indicare come l'impiego di materiali plastici sia una fonte ideale per la proliferazione della flora cutanea. Sono state rilevate anche infezioni da miceti, con una frequenza del 4,88%, rispetto al totale degli alert (Tab. II).

TABELLA II - Microrganismi alert isolati nelle ICA

Microrganismi Alert	n	%
<i>Escherichia coli</i> ESBL	11	26,83
<i>Staphylococcus epidermidis</i> MDR	6	14,63
<i>Pseudomonas spp</i> panresistente	5	12,20
<i>Proteus</i> ESBL	3	7,32
<i>Clostridium difficile</i> produttore di tossine	3	7,32
<i>Enterococcus faecalis</i> vancomicina-resistente	2	4,88
<i>Staphylococcus hominis</i> meticillina-resistente	2	4,88
<i>Klebsiella spp</i> produttore di carbapenemasi	2	4,88
<i>Candida</i>	2	4,88
<i>Acinetobacter spp</i> panresistente	2	4,88
<i>Staphylococcus haemolyticum</i> MDR	1	2,44
<i>Serratia</i> ESBL	1	2,43
<i>Providencia</i> ESBL	1	2,43
Totale	41	100,00

I germi per i quali non sono stati rilevati fenomeni di multiresistenza hanno rappresentato il 32% degli isolati; il tasso di Gram-positivi e di Gram-negativi si può considerare equivalente, 47,37% e 52,63%, rispettivamente.

Il batterio più frequente è stato *Staphylococcus epidermidis* (21,05%), seguito da *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e

Staphylococcus aureus (entrambi 5,79%). Altri microrganismi sono stati osservati in percentuale minore (5,26%).

I microrganismi Gram-negativi (52,63%) isolati appartengono alla famiglia delle Enterobacteriaceae (31,58%) e dei Bacilli Gram-negativi (21,05%). *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis* sono stati i microrganismi maggiormente riscontrati nelle IVU, 15,79% e 10,53%, rispettivamente.

Relativamente alle infezioni da Gram-positivi, sono stati isolati Cocchi Gram-positivi (47,37%). *Staphylococcus epidermidis* e *aureus* sono stati i patogeni isolati con maggiore frequenza, 21,05% e 10,53% rispettivamente, principalmente nelle batteriemie/sepsi.

Consumo e spesa degli antibiotici in terapia empirica

Durante lo studio, 48 dei 50 pazienti con un'ICA sono stati trattati con almeno un antibiotico in terapia empirica; la prevalenza d'uso è stata del 96%. Sono stati somministrati in totale 133 cicli di antibiotici, pari a 2,7 trattamenti ogni 100 degenti. Sono stati prescritti tutti per via parenterale.

Per i dati consumo e di spesa sono stati considerati i farmaci equivalenti aggiudicati al prezzo più basso nel bando di gara ASUR e utilizzati in AV n. 5.

Le classi antibiotiche più usate sono state le penicilline (J01C), 35,34%, altri antibiotici β -lattamici (J01D), 32,33%, e "altri antibiotici", quali glicopeptidi e ossazolidinoni, (J01X), 17,29%. Altri antimicrobici sono stati impiegati con una minore frequenza: chinoloni (J01M), 5,26%, tetracicline (J01A) e macrolidi, lincosamidi e streptogrammine (J01F), 4,51%, aminoglicosidi (J01G), 0,75%.

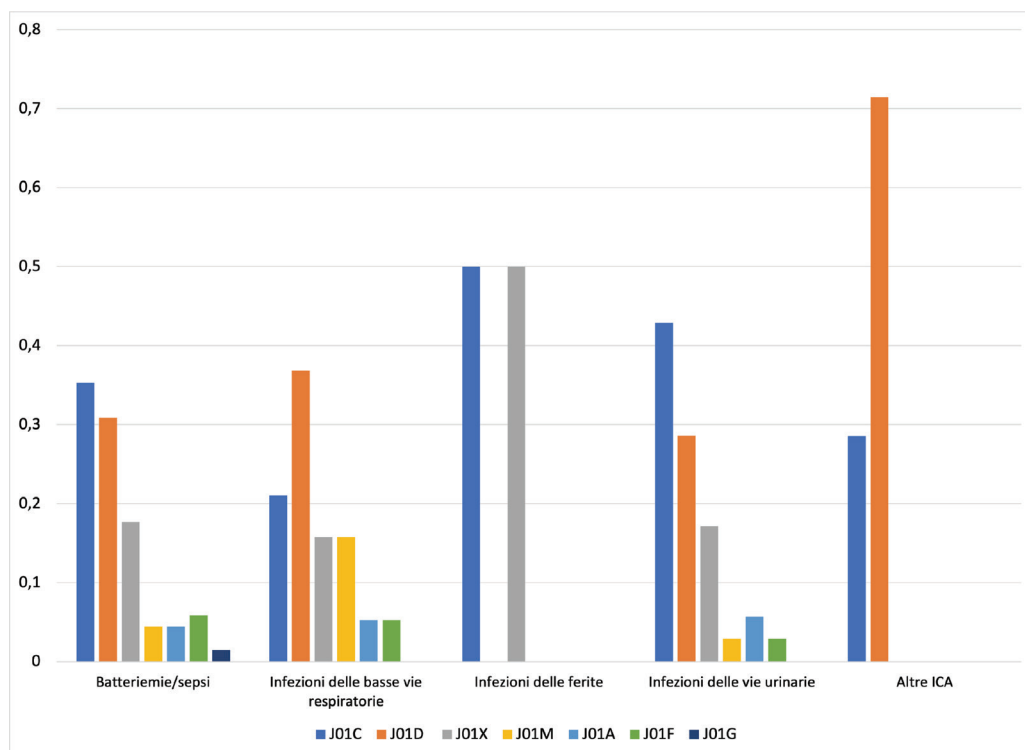
Le molecole maggiormente usate sono state Piperacillina/Tazobactam (33,83%), Meropenem (23,31%) e Teicoplanina (10,53%) (Tab. III).

Esprimendo il consumo di antimicrobici con il sistema di classificazione ATC/DDD, è emerso che gli antibiotici più utilizzati sono gli antibiotici β -lattamici (60,09 DDD/100 bd); a tal proposito, Piperacillina/Tazobactam è la molecola più impiegata (59,62 DDD/100 bd). Nell'ambito degli altri β -lattamici, il Meropenem è risultato quello maggiormente utilizzato (12,54 DDD/100 bd). Il consumo di "altri antibiotici" (J01X) ha riguardato soprattutto Linezolid (0,91 DDD/100 bd) e Teicoplanina (0,62 DDD/100 bd). Relativamente ai fluorochinoloni, si è osservato un consumo equivalente di Levofloxacin (0,16 DDD/100 bd) e di Ciprofloxacina (0,11 DDD/100 bd). Le tetracicline e gli aminoglicosidi sono stati impiegati con una minore frequenza (0,08 e 0,01 DDD/100 bd, rispettivamente) (Tab. III).

Prendendo in esame i principali siti di infezione (Fig. 3), si osserva che le penicilline (35,29%), altri antibiotici β -lattamici (30,88%) e "altri antibiotici" (J01X) (17,65%) sono le classi più utilizzate per il trattamento delle batteriemie/sepsi. Per le IVU, il trend è simile, 42,86% e 28,57%, rispettivamente. Anche per le infezioni delle basse vie respiratorie, altri antibiotici β -lattamici sono le molecole maggiormente somministrate (36,84%), seguite dalle penicilline (21,05%). Le infezioni delle ferite sono state trattate in egual misura (50%) con le penicilline e con "altri antibiotici" (J01X). Relativamente ad altre ICA, per il 71,43% sono state curate con altri antibiotici β -lattamici e per il 28,57% con penicilline.

TABELLA III - Distribuzione delle molecole antibiotiche per ICA trattata e consumo di antibiotici V livello ATC (DDD/100 giornate di degenza)

ATC V Livello	Batteriemie/ sepsi		Infezioni delle basse vie respiratorie		Infezioni delle ferite		Infezioni delle vie urinarie		Altre ICA		Totale		DDD	DDD/ 100 bd
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	n
J01CR05 Piperacillina/ Tazobactam	23	17,29	4	3,01	2	1,50	14	10,53	2	1,50	45	33,83	3052,00	59,62
J01DH02 Meropenem	16	12,03	5	3,76	0	0,00	7	5,26	3	2,26	31	23,31	642,00	12,54
J01XA02 Teicoplanina	9	6,77	1	0,75	1	0,75	3	2,26	0	0,00	14	10,53	31,60	0,62
J01DD04 Ceftriaxone	4	3,01	2	1,50	0	0,00	2	1,50	2	1,50	10	7,52	102,00	1,99
J01XX08 Linezolid	2	1,50	1	0,75	1	0,75	3	2,26	0	0,00	7	5,26	46,80	0,91
J01AA12 Tigeciclina	3	2,26	1	0,75	0	0,00	2	1,50	0	0,00	6	4,51	4,10	0,08
J01FA10 Azitromicina	3	2,26	1	0,75	0	0,00	1	0,75	0	0,00	5	3,76	11,00	0,21
J01MA12 Levofloxacin	2	1,50	2	1,50	0	0,00	1	0,75	0	0,00	5	3,76	8,00	0,16
J01CR02 Amoxicillina/ Acido Clavulanico	1	0,75	0	0,00	0	0,00	1	0,75	0	0,00	2	1,50	24,00	0,47
J01MA12 Ciprofloxacina	1	0,75	1	0,75	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	1,50	5,60	0,11
J01DH51 Imipenem	1	0,75	0	0,00	0	0,00	1	0,75	0	0,00	2	1,50	6,00	0,12
J01XA01 Vancomicina	1	0,75	1	0,75	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	1,50	12,00	0,23
J01FA09 Claritromicina	1	0,75	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,75	2,00	0,04
J01GB03 Gentamicina	1	0,75	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,75	0,72	0,01
Totale	68	51,12	19	14,27	4	3	35	26,31	7	5,26	133	100,00	3947,82	77,11

**Fig. 3** - Distribuzione delle classi antibiotiche impiegate per il trattamento delle ICA – III Livello ATC.

Rispetto alle terapie analizzate, il numero totale di cambiamenti di schemi di terapia antibiotica empirica per paziente è stato pari a 34, vale a dire che, nella maggioranza dei casi in esame (75%), sono state utilizzate almeno due linee di terapia empirica. Sono stati prescritti mediamente tre antibiotici per paziente.

La durata media delle terapie empiriche antimicrobiche è stata di circa 13 giorni; tale continuità è stata determinata, in alcuni casi, dai lunghi tempi di refertazione microbiologica, in altri casi non si è passati da una terapia empirica a una terapia antibiotica mirata. A tal proposito, è monitorata la de-escalation therapy; dallo studio emerge che solo nel 13% dei pazienti è avvenuto il passaggio da una terapia antibiotica empirica a largo spettro a una a spettro più ristretto, sulla base dei risultati microbiologici, o c'è stata una riduzione del numero degli antibiotici.

È stata, infine, misurata l'aderenza delle terapie antibiotiche empiriche per il trattamento delle ICA rispetto alle LG ASUR; è stata corrispondente al 34% rispetto al totale delle terapie empiriche analizzate.

Gli scostamenti più comuni hanno riguardato i carbapenemici (49%), nonostante il protocollo ne raccomandasse una limitazione d'uso in quanto ultima risorsa per i Gram-negativi ESBL.

Altre non conformità hanno riguardato l'utilizzo di cosiddette molecole "di nicchia", quali Teicoplanina (14%) e Linezolid (9%), che andrebbero usate preferibilmente in pazienti con un'infezione documentata microbiologicamente, e l'impiego di un antibiotico lipofilo, quale la Tigeciclina (20%), per le IVU.

Come misura indiretta dei consumi di antibiotici è stata, poi, misurata la spesa, pari a € 7.732,24. Per il 37,99% è stata determinata dall'impiego di antibiotici β -lattamici. Piperacillina/Tazobactam è stata la molecola che ha inciso maggiormente (€ 2.907,66). Il consumo di "altri antibiotici" (J01X) è stato altrettanto elevato (€ 2.098,28) e relativo all'impegno di Teicoplanina (€ 1.848,61) e Linezolid (€ 237,67). Nell'ambito degli altri β -lattamici, il Meropenem è risultato quello con un maggiore impatto sulla spesa (€ 1.528,11). Le tetracicline hanno a loro volta inciso sui consumi (€ 858,00). Per la classe J01F sono stati spesi € 120,54. Le classi J01M e J01G hanno rappresentato solo lo 0,29% e lo 0,12% della spesa totale, rispettivamente.

Esiti clinici

Analizzando i pazienti con ICA rispetto a tutti i degenti nel medesimo periodo, è emerso che le persone assistite con più di 65 anni potrebbero essere più soggette a contrarre infezioni ospedaliere (età media dei pazienti con ICA, 81 anni; altri assistiti, 59 anni).

Confrontando le due popolazioni, il sesso femminile sembrerebbe essere il più rappresentativo per entrambe (64%, assistiti con ICA; 57%, altri assistiti).

I pazienti con un'infezione correlata all'assistenza hanno rappresentato il 27,88% delle giornate di degenza del periodo di riferimento e il 14,53% delle dimissioni totali.

Sono stati, quindi, valutati gli esiti in questo gruppo di assistiti.

Nonostante le dimissioni abbiano rappresentato la maggioranza (74%), il 26% dei degenti è deceduto nell'arco dei

30 giorni dalla data di dimissione ospedaliera. La durata media dei giorni di degenza nel periodo dello studio è stata pari a 28,54 giorni. Confrontando la frequenza di questi due indicatori con l'intera popolazione del trimestre in esame (decessi:18,90%; durata media della degenza:14,88 giorni), si può concludere che le ICA e le AMR potrebbero essere delle complicanze che aumentano il tempo di convalescenza e la mortalità.

Bisogna, tuttavia, tenere conto del fatto che, nel presente studio, non sono stati considerati fattori di rischio intrinseci per l'insorgenza delle ICA, quali deficit immunitari, malnutrizione e gravi patologie concomitanti. Inoltre, per quanto riguarda l'analisi di farmaco-utilizzazione, la DDD utilizzata come indicatore per il consumo degli antibiotici è un parametro teorico di dose giornaliera che non rappresenta la dose effettivamente prescritta in terapia (PDD, Prescribed Daily Dose).

Sarebbe, dunque, interessante valutare in un prossimo lavoro come questi parametri aggiuntivi potrebbero influenzare l'interpretazione dei risultati.

Conclusioni

Per concludere, le ICA hanno un costo, sia in termini di salute che economici.

L'istituzione di protocolli per il controllo delle infezioni e il corretto uso degli antibiotici sono sicuramente degli strumenti utili, ma, comunque, non sufficienti per il raggiungimento degli obiettivi.

Occorrono azioni concrete attraverso l'istituzione di un team di Antimicrobial Stewardship che sia impegnato quotidianamente nell'applicazione di strategie condivise.

Sarebbe determinante la realizzazione di un network aziendale che preveda interventi coordinati tra il clinico prescrittore, l'infettivologo, il microbiologo, il farmacista ospedaliero e l'infermiere.

A tal proposito, il medico dovrebbe essere supportato nella scelta dell'antimicrobico più idoneo, accedendo in tempo reale alle LG. Ai fini della sorveglianza dei MDRO, sarebbe utile inserire un segnale grafico accanto al nominativo del paziente sulla cartella elettronica, in caso di positività laboratoristica, sia per ottimizzare la gestione del paziente che per ridurre il rischio di potenziali trasmissioni.

L'informatizzazione assicurerebbe, quindi, una maggiore sicurezza per i pazienti, in quanto verrebbe garantita la tracciabilità di tutto il percorso, migliorando la performance della terapia, prevenendo eventuali rischi e razionalizzando le risorse economiche.

Per concludere, l'impegno dedicato a questo studio vuole rappresentare un momento di riflessione e di sensibilizzazione per mettere in atto dei cambiamenti.

In un periodo di estrema emergenza sanitaria, dove l'infezione da sindrome respiratoria grave Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) ha reso vulnerabili anche i Paesi più solidi, è urgente la necessità di contrastare le resistenze antimicrobiche e di preservare i pazienti da possibili infezioni.

La pandemia deve rappresentare, quindi, un'opportunità di miglioramento, iniziando da un approccio di cura multidisciplinare.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors contribution: All authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

1. Iacchini S, Sabbatucci M, Gagliotti C, et al. Bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Italy: results from nationwide surveillance, 2014 to 2017. *Euro Surveill.* 2019;24(5):pii=1800159. [CrossRef PubMed](#)
2. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. World Health Organization, 2011. [Online](#). (Accessed June 2021)
3. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza, PNCAR, 2017-2020. [Online](#). (Accessed June 2021)
4. ASUR DG 518/19: "Controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza ed appropriato uso degli antibiotici: linee di indirizzo ASUR Marche": [Online](#). (Accessed June 2021)
5. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment; Oslo, 2021. [Online](#) (Accessed November 2021)

L'impatto economico di Enterosgel® nel trattamento ospedaliero delle sindromi diarroiche associate a diverse condizioni patologiche: un'analisi di minimizzazione dei costi

Roberto Ravasio¹, Paola Raimondo²

¹HEOR & RWE Lead, Market Access Provider, Milano (MI) - Italy

²MAA, Market Access Provider, Milano (MI) - Italy

Economic impact of Enterosgel® in the hospital treatment of diarrhoeal syndromes associated with different disease conditions

Background: Enterosorbents are orally administered materials which pass through the gut where they bind various substances. In a randomized clinical trial, the efficacy and safety of enterosorbent Enterosgel® in the treatment of non-infectious diseases with diarrhoea have been proved.

Objective: To assess the cost impact of Enterosgel® in the treatment of hospitalized patients with non-infectious diseases with diarrhoea adopting a cost/minimization approach.

Methods: A cost analysis was conducted considering the hospital's perspective. The analysis compared the treatment costs (drugs and hospital stays) of Enterosgel® in addition to the standard of care (SoC) to SoC alone. The main analysis focused on the comparison between the two therapeutic strategies regarding the economic valorization of hospital stays, while the secondary analysis estimated the hospital organizational efficiency with regard to the annual bed turnover.

Results: Reducing the duration of inpatient admission, compared to SoC alone, Enterosgel® in addition to SoC let the hospital obtain a greater valorization of the hospital stays (range: € 68.54-€ 558.60). The shorter duration of inpatient admission results in an increased number of hospital admissions per year. For example, assuming a 10-bed ward, the total hospital annual gain would be € 82,616.

Conclusions: Enterosgel® in addition to SoC is cost saving, allowing the hospital to achieve greater efficiency in managing patients with non-infectious diseases with diarrhoea.

Keywords: Cost minimization, Diarrhoea, Enterosgel®, Hospital bed, Hospital stay

Introduzione

La diarrea è una manifestazione sintomatica che può avere varie cause e patogenesi (1). È caratterizzata dall'emissione di feci liquide con aumentata frequenza giornaliera per un peso fecale complessivo superiore ai 200 grammi. In base alla durata del sintomo, la diarrea viene distinta in: acuta (<2 settimane), persistente (tra le 2 e le 4 settimane) e cronica (>4 settimane) (1). Le cause alla base del sintomo diarroico possono essere diverse. Alcune delle più comuni sono le infezioni, le reazioni ai farmaci, le patologie infiammatorie

intestinali (Morbo di Crohn, colite ulcerosa) e i disturbi funzionali all'intestino (per esempio, sindrome del colon irritabile) (1).

I principali gruppi di farmaci utilizzati nel trattamento del sintomo diarroico sono: i) i farmaci che rallentano la motilità intestinale (antiperistaltici), ii) i farmaci antisecretori e iii) i farmaci per la correzione del metabolismo salino ed elettrolitico e preparati per la somministrazione enterale e parenterale (2-4). Ai trattamenti farmacologici si associano spesso terapie reidratanti e l'utilizzo di prebiotici, probiotici ed eubiotici (4).

Tra le sostanze utilizzate nella terapia standard delle malattie accompagnate dalla sindrome diarroica si annoverano anche gli adsorbenti intestinali o enterosorbenti (4). Gli enterosorbenti sono sostanze in grado di legare ed eliminare le tossine, i metaboliti tossici, i microrganismi patogeni e opportunisti nonché i virus dal tratto gastrointestinale (GI) (5). La loro azione determina la riduzione del carico tossinico sugli organi emuntori. In conseguenza di ciò, contribuiscono al ripristino dell'integrità e della permeabilità della mucosa del tratto GI, nonché della motilità intestinale (5). L'efficacia e la sicurezza degli adsorbenti intestinali dipendono dalla

Received: September 28, 2021

Accepted: November 22, 2021

Published online: December 16, 2021

Corresponding author:

Roberto Ravasio
Market Access Provider Srl
Via Vincenzo Monti 3
20123 Milano - Italy
ravasio@maprovider.com



tipologia di sostanza e dalla sua effettiva capacità di adsorbire dall'ambiente intestinale selettivamente le sostanze tossiche e i patogeni. In base alla struttura chimica si possono distinguere sostanze adsorbenti a base di carbone e a base di resine naturali e sintetiche (6). Esistono, inoltre, polimeri sintetici, adsorbenti contenenti silicio e adsorbenti organici naturali costituiti da fibre alimentari o da lignina idrolitica (6).

Il composto polimerico o polimetilsilossano poliidratato (Enterosgel®) è un adsorbente intestinale caratterizzato da un buon profilo di efficacia e di sicurezza nel trattamento sintomatico di malattie gastrointestinali con diarrea (4,6). Le proprietà di assorbimento e disintossicazione di Enterosgel® sono determinate dalla sua struttura globulare porosa, in grado di legare ed eliminare soltanto le sostanze tossiche di origine chimica, batterica, virale o micotica e di rimuoverle dall'organismo senza intaccare il naturale equilibrio dell'ambiente gastrointestinale (6-8). Enterosgel® è classificato come dispositivo medico di classe II A per il trattamento sintomatico della diarrea acuta o cronica, anche associata alla sindrome dell'intestino irritabile (IBS) (9,10). La sua efficacia e la sua facilità d'uso ne permettono l'inclusione come agente disintossicante di base nel trattamento di una serie di patologie dell'apparato gastrointestinale sia negli adulti che nei bambini (5). Enterosgel® è infatti utilizzato come agente disintossicante coadiuvante nel trattamento delle reazioni allergiche e in varie patologie associate a intossicazione endogena/esogena, come malattie infettive, sepsi, disbiosi intestinale, avvelenamento da funghi e alcol e diarrea (6). L'indicazione per cui sono disponibili le maggiori evidenze cliniche dell'utilizzo di Enterosgel® è la diarrea associata a diverse condizioni patologiche. Per esempio, lo studio clinico condotto da Pavlov et al. (4) ne ha evidenziato l'efficacia nel trattamento sintomatico di pazienti con malattie diarroiche di origine non infettiva, richiedenti ospedalizzazione. Secondo i risultati dello studio, la somministrazione di Enterosgel®, in associazione con la terapia standard (*Standard of Care*, SoC), permette, indipendentemente dalle cause della diarrea, di ottenere una più rapida riduzione della frequenza dei movimenti intestinali, consentendo una significativa riduzione delle giornate di ricovero ospedaliero (4). Tale risultato, in un'ottica di supporto ai clinici nella scelta del percorso di trattamento, mette in luce la necessità di fornire anche una stima dell'impatto economico associato all'utilizzo di Enterosgel®. Seguendo questo scopo, la presente valutazione economica è stata condotta con l'obiettivo di valutare se la somministrazione di Enterosgel® in aggiunta allo SoC possa costituire un'allocatione efficiente delle risorse economiche a disposizione dell'ospedale nella gestione dei pazienti ospedalizzati con patologie associate alla sindrome diarroica.

Metodi

Premessa

Dal momento che, secondo i risultati riportati dallo studio di Pavlov et al. (4), si parla di una più rapida riduzione della frequenza dei movimenti intestinali determinata dall'uso di Enterosgel®, è stato ritenuto corretto indirizzare il presente confronto verso un'analisi di minimizzazione dei costi (*Cost Minimization Analysis*, CMA), focalizzando l'attenzione sui soli costi di trattamento (trattamento farmacologico e

giornate di ricovero) associati all'utilizzo delle due strategie di trattamento che prevedono, in un caso, la somministrazione di Enterosgel® in associazione con lo SoC e, nell'altro, la somministrazione del solo SoC. La CMA è stata condotta considerando la prospettiva ospedaliera. Nello specifico, l'analisi principale ha espresso il confronto tra le due strategie terapeutiche in termini di valorizzazione delle giornate di ricovero, mentre l'analisi secondaria ha cercato di stimare l'efficientamento organizzativo, espresso in termini di occupazione annua dei posti letto, conseguente all'utilizzo di Enterosgel® nella gestione delle patologie associate alla sindrome diarroica in un ipotetico reparto di gastroenterologia.

Dati clinici

I dati di efficacia, su cui poggia l'analisi principale e secondaria, riflettono i risultati ottenuti dallo studio di Pavlov et al. (4), in cui 115 pazienti adulti con malattia diarroica di origine non infettiva sono stati randomizzati a ricevere Enterosgel® in aggiunta allo SoC (n = 60) (breviter gruppo Enterosgel®) o il solo SoC (n = 55) (breviter gruppo di controllo). Lo SoC è costituito da vancomicina 1-2 grammi/die e/o, a seconda della gravità della condizione, metronidazolo 1-1,5 grammi/die nei pazienti con diarrea associata ad antibiotici (ADD), da inibitori della pompa protonica ed enzimi (a una dose media di 60-75 mila unità/die) nei pazienti con diarrea associata a pancreatite cronica, da prebiotici e probiotici nei pazienti con sindrome dell'intestino irritabile con diarrea (IBS-D), da rifaximina 800 mg/die e/o metronidazolo 1 grammo/die nei pazienti con diarrea associata a diverticolite dell'intestino tenue e da mesalazina 3-4 grammi/die e/o idrocortisone 250 mg/die per via rettale nei pazienti con diarrea associata a malattie infiammatorie intestinali (IBD). I pazienti del gruppo Enterosgel® hanno preso in aggiunta allo SoC un cucchiaino di Enterosgel® 3 volte al giorno lontano dai pasti.

Tutti i pazienti sono stati seguiti dall'ammissione fino alla dimissione ospedaliera. La Tabella I descrive la distribuzione nosologica dei pazienti. Nel gruppo Enterosgel® erano 32 (53%) i pazienti con ADD, 6 (10%) i pazienti con diarrea associata a pancreatite cronica, 8 (13%) i pazienti con IBS-D, 6 (10%) i pazienti con diarrea associata a diverticolite dell'intestino tenue e 8 (13%) i pazienti con diarrea associata a IBD (4). Nel gruppo di controllo erano 14 (25%) i pazienti con ADD, 15 (27%) i pazienti con diarrea associata a pancreatite cronica, 5 (9%) i pazienti con IBS-D, 9 (16%) i pazienti con diarrea associata a diverticolite dell'intestino tenue e 12 (22%) i pazienti con diarrea associata a IBD (4). In tutte le forme nosologiche considerate, la dimissione è avvenuta in tempi più brevi nel gruppo Enterosgel® (range: 0,5-5,1 giornate di ricovero) (Tab. I). A eccezione della diarrea associata a IBD, in tutti i confronti, le differenze, espresse in termini di giornate di ricovero, sono risultate statisticamente significative (4).

Popolazione

La popolazione considerata nell'analisi principale e secondaria riflette le caratteristiche dei pazienti arruolati nello studio di Pavlov et al. (4), ossia pazienti adulti con ADD, con diarrea associata a pancreatite cronica, con IBS-D, con diarrea associata a diverticolite dell'intestino tenue e con diarrea associata a IBD.

TABELLA I - Distribuzione nosologica e giornate medie di ricovero: gruppo enterosgel® vs gruppo di controllo

Forma nosologica	Gruppo Enterosgel®		Gruppo di Controllo		Δ giornate ricovero
	N. pazienti	Giornate ricovero	N. pazienti	Giornate ricovero	p value
ADD	32	13,6	14	16,9	<i>p</i> < 0,05
Diarrea associata a pancreatite cronica	6	9,7	15	11,8	<i>p</i> < 0,05
IBS-D	8	8,4	5	13,5	<i>p</i> < 0,05
Diarrea associata a diverticolite dell'intestino tenue	6	12,7	9	15,3	<i>p</i> < 0,05
Diarrea associata a IBD	8	20,1	12	20,6	<i>n.s.</i>

ADD = diarrea associata ad antibiotici; IBS-D = sindrome dell'intestino irritabile con diarrea; IBD = malattie infiammatorie intestinali; n.s. = non significativo.

Analisi principale

La valorizzazione delle giornate di ricovero per le due alternative terapeutiche ha richiesto un processo articolato. Per ogni forma nosologica indicata nello studio di Pavlov et al. (4), sulla base dei codici ICD-9, è stata individuata la relativa tariffa DRG riconosciuta dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) all'ospedale, in quanto ente erogatore della prestazione. Successivamente, distinguendo per terapia farmacologica somministrata, è stata stimata la valorizzazione della giornata di ricovero per forma nosologica dividendo l'importo della tariffa DRG di pertinenza per il relativo numero di giornate di ricovero. Dal momento che la CMA valuta i soli costi incrementali tra le due opzioni di trattamento (Enterosgel® + SoC vs SoC), si è deciso di considerare il solo costo associato all'acquisto da parte dell'ospedale di Enterosgel®, in quanto il costo associato allo SoC è uguale per entrambe le strategie. Così facendo, per il solo gruppo Enterosgel®, alla tariffa DRG è stato sottratto il costo sostenuto dall'ospedale per la somministrazione di Enterosgel®. La variazione, positiva o negativa, della valorizzazione delle giornate di ricovero associate alle due strategie terapeutiche è stata poi moltiplicata per le specifiche giornate di ricovero di Enterosgel® al fine di stimare l'impatto economico di quest'ultimo nella gestione delle forme nosologiche considerate. Il seguente algoritmo riassume il calcolo effettuato per ogni forma nosologica:

$$\Delta \text{Enterosgel} = (X - Y) * \text{gg degenza gruppo Enterosgel}^{\circledast}$$

dove X = (Tariffa DRG – prezzo di Enterosgel®)/Giornate di degenza gruppo Enterosgel®;

dove Y = Tariffa DRG/Giornate di degenza gruppo di controllo.

Analisi secondaria

L'analisi secondaria ha invece stimato l'efficientamento organizzativo potenziale di un reparto ospedaliero di gastroenterologia, conseguente all'utilizzo di Enterosgel®. Assumendo per semplicità la presenza di un solo posto letto nel reparto di gastroenterologia, è stato calcolato, suddiviso per forma nosologica, il rispettivo tasso annuo di occupazione (numero annuo di ricoveri) per le due opzioni di trattamento a confronto. Tale tasso è stato stimato dividendo l'anno (considerato pari a 365 giornate) per le giornate di ricovero associate ai due gruppi di trattamento per singola forma nosologica. Moltiplicando il numero annuo di pazienti potenzialmente ricoverabili per la

relativa tariffa DRG è stata poi stimata l'eventuale variazione di remunerazione (rimborso per ricoveri erogati) che la struttura ospedaliera riceverebbe rispetto alle due alternative di trattamento. Al fine di rendere più realistico lo scenario presentato dall'analisi secondaria è stata successivamente valutata la variazione di remunerazione ipotizzando un reparto di gastroenterologia con 10 posti letto. In questo secondo caso il tasso di occupazione dei posti letto associato alle diverse forme nosologiche è stato calcolato sulla base della distribuzione di quanto osservato nello studio di Pavlov et al. (4). È stato così ipotizzato che i 10 posti letto considerati fossero occupati per il 40% da pazienti con ADD, per il 18,3% da pazienti con diarrea associata a pancreatite cronica, per l'11,3% da pazienti con IBS-D, per il 13% da pazienti con diarrea associata a diverticolite e per il 17,4% da pazienti con diarrea associata a IBD.

Valorizzazione delle risorse sanitarie

Giornate di ricovero

Le giornate di ricovero associate ai due gruppi a confronto e suddivise per forma nosologica sono state valorizzate utilizzando come proxy le tariffe DRG nazionali, corrispondenti alla patologia per la quale il paziente è stato ricoverato. Nello specifico è stato utilizzato il codice DRG 183 e la rispettiva tariffa di € 959 per valorizzare le giornate di degenza dei pazienti con ADD, IBS-D e diarrea associata a diverticolite dell'intestino tenue (11). Il codice DRG 204 con la tariffa di € 3.195 è stato utilizzato per valorizzare le giornate di degenza dei pazienti con diarrea associata a pancreatite cronica, mentre il codice DRG 179 con la tariffa di € 3.236 è stato considerato per valorizzare le giornate di ricovero dei pazienti con diarrea associata a IBD (11).

Costo Enterosgel®

Il consumo di Enterosgel® per singolo ricovero è stato valorizzato considerando il prezzo di acquisto praticato dall'azienda titolare del prodotto all'ospedale pari a € 10,00 per una confezione contenente 225 grammi di sospensione orale, che corrisponde a un dosaggio di 45 grammi/die (tre somministrazioni da 15 grammi) per 5 giornate di trattamento.

Analisi di sensibilità

Al fine di indagare il grado di incertezza dei risultati dell'analisi principale, nonché di validarne la robustezza, è

stata condotta un'analisi della soglia (*threshold analysis*) sul numero di giornate di degenza dei pazienti ospedalizzati nel gruppo Enterosgel®, per definire per quali variazioni di questo parametro le due alternative terapeutiche risultino costo-neutrale (12).

In merito ai risultati dell'analisi secondaria è stata invece condotta un'analisi univariata facendo variare il numero dei posti letto ($n = \pm 3$) rispetto a quelli ipotizzati nel caso base ($n = 10$), così da valutare l'impatto di questo parametro sulla remunerazione per la struttura ospedaliera. È stata infine condotta un'analisi di scenario, assumendo che tutti i posti letto fossero occupati in un caso (*worst scenario*) dai pazienti con la forma nosologica meno remunerativa e in un altro (*best scenario*) dai pazienti con quella più remunerativa per la struttura ospedaliera.

Risultati

Analisi principale

La Tabella II mostra i risultati della valorizzazione della singola giornata di ricovero e della conseguente variazione dell'impatto economico associato all'utilizzo di Enterosgel® in aggiunta allo SoC rispetto al solo SoC. Grazie a una minore degenza media per ciascuna forma nosologica indagata, il gruppo Enterosgel® evidenzia una maggiore valorizzazione della giornata di ricovero per l'ospedale (range: € 3,41-€ 57,59) (Tab. II). Queste ultime, moltiplicate per le relative degenze

medie di Enterosgel®, determinano la variazione del conseguente impatto economico. Per esempio, nel caso della diarrea associata ad antibiotici, l'utilizzo di Enterosgel® in aggiunta allo SoC determinerebbe una variazione positiva della remunerazione per singolo ricovero a vantaggio dell'ospedale di € 177,26 (Tab. II). Si stima che la minima variazione positiva dell'impatto economico di Enterosgel® si verifichi in presenza di un ricovero per diarrea associata a IBD (€ 68,54), mentre la massima variazione si verifica in presenza di un ricovero per diarrea associata a pancreatite cronica (€ 558,60) (Tab. II).

Analisi secondaria

I tempi di ricovero più brevi che si ottengono aggiungendo Enterosgel® allo SoC si traducono per la struttura ospedaliera in un maggior numero di pazienti ospedalizzabili nell'anno (Tab. III). Infatti, se, per semplicità, si assume la disponibilità per reparto di un solo posto letto per forma nosologica, la somministrazione di Enterosgel® permetterebbe alla struttura ospedaliera di ricoverare in più in un anno 5,2 pazienti con ADD, 6,7 pazienti con diarrea associata a pancreatite cronica, 16,4 pazienti con IBS-D, 4,9 pazienti con diarrea associata a diverticolite dell'intestino tenue e 0,4 pazienti con diarrea associata a IBD (Tab. III). Questo maggior numero di pazienti potenzialmente ospedalizzabili in un anno determinerebbe, quale conseguenza, un incremento delle entrate per l'ospedale, da un minimo di € 1.245 (diarrea associata a IBD) a un massimo di € 21.020 (diarrea associata a pancreatite cronica) (Tab. III).

TABELLA II - Risultati analisi principale: valorizzazione giornata di ricovero dei due gruppi a confronto e variazione impatto economico enterosgel®*

Forma nosologica	Valore DRG	Valorizzazione giornata di ricovero			Degenza Enterosgel® (gg)	Variazione impatto economico Enterosgel®
		Enterosgel®	Controllo	Δ		
ADD	€ 959,00	€ 69,78	€ 56,75	€ 13,03	13,6	€ 177,26
Diarrea associata a pancreatite cronica	€ 3.195,00	€ 328,35	€ 270,76	€ 57,59	9,7	€ 558,60
IBS-D	€ 959,00	€ 112,98	€ 71,04	€ 41,94	8,4	€ 352,29
Diarrea associata a diverticolite intestino tenue	€ 959,00	€ 74,72	€ 62,68	€ 12,04	12,7	€ 152,97
Diarrea associata a IBD	€ 3.236,00	€ 160,50	€ 157,09	€ 3,41	20,1	€ 68,54

*Tutti i numeri sono soggetti ad arrotondamenti.

TABELLA III - Numero annuo di ricoveri e valorizzazione*

Forma nosologica	Gruppo Enterosgel®		Gruppo di Controllo		Gruppo Enterosgel® vs Gruppo di Controllo	
	N. ricoveri/anno	Valorizzazione	N. ricoveri/anno	Valorizzazione	N. ricoveri/anno	Valorizzazione
ADD	26,8	€ 25.469	21,6	€ 20.712	5,2	€ 4.757
Diarrea associata a pancreatite cronica	37,6	€ 119.848	30,9	€ 98.828	6,7	€ 21.020
IBS-D	43,5	€ 41.236	27,0	€ 25.929	16,4	€ 15.308
Diarrea associata a diverticolite	28,7	€ 27.274	23,9	€ 22.878	4,9	€ 4.396
Diarrea associata a IBD	18,2	€ 58.582	17,7	€ 57.337	0,4	€ 1.245

*Tutti i numeri sono soggetti ad arrotondamenti.



Assumendo infine uno scenario realistico in cui il reparto della struttura ospedaliera abbia a disposizione 10 posti letto e che la relativa occupazione segua la distribuzione delle forme nosologiche presentata nello studio di Pavlov et al. (4), l'efficiamento annuo totale che la struttura ospedaliera raggiungerebbe in virtù del trattamento con Enterosgel® sarebbe pari a € 82.616 (Tab. IV).

TABELLA IV - Efficiamento annuo totale per un reparto di gi da 10 posti letto*

Forma nosologica	N. posti letto occupati (A)	Efficiamento annuo per posto letto (B)	Efficiamento annuo totale (A*B)
ADD	4,0	€ 4.757	€ 19.029
Diarrea associata a pancreatite cronica	1,8	€ 21.020	€ 38.384
IBS-D	1,1	€ 15.308	€ 17.304
Diarrea associata a diverticolite	1,3	€ 4.396	€ 5.734
Diarrea associata a IBD	1,7	€ 1.245	€ 2.165
Totale	10		€ 82.616

*Tutti i numeri sono soggetti ad arrotondamenti.

Analisi di sensibilità

L'analisi della soglia mostra come, mantenendo costante la durata delle degenze delle forme nosologiche del gruppo di controllo, le due strategie alternative (Enterosgel® + SoC e SoC) sarebbero costo-neutrali solo a fronte di un aumento delle giornate di degenza associate al gruppo Enterosgel®. Nello specifico, rispetto al caso base, le giornate di degenza del gruppo Enterosgel® dovrebbero aumentare di 3,1 per i pazienti con ADD, di 2,1 per i pazienti con diarrea associata a pancreatite cronica, di 5,1 per i pazienti con IBS-D, di 2,6 per i pazienti con diarrea associata a diverticolite dell'intestino tenue e di 0,4 per quelli con diarrea associata a IBD (Fig. 1), risultando così pressoché sovrapponibili a quelle del gruppo di controllo. L'analisi della soglia evidenzia quindi come la costo-neutralità tra le due opzioni di trattamento si raggiunga solo a fronte della perdita di efficacia di Enterosgel®, ovvero nessun valore terapeutico aggiunto rispetto allo SoC.

Facendo variare (±3) rispetto al caso base i posti letto disponibili per il reparto, l'efficiamento generato dalla somministrazione di Enterosgel® rimarrebbe compreso nel range € 57.831-€ 107.401 (analisi univariata).

Nel worst scenario, ovvero nel caso in cui tutti i 10 posti letto del reparto fossero occupati da pazienti con diarrea associata a IBD (forma nosologica in cui si evidenzia il minor

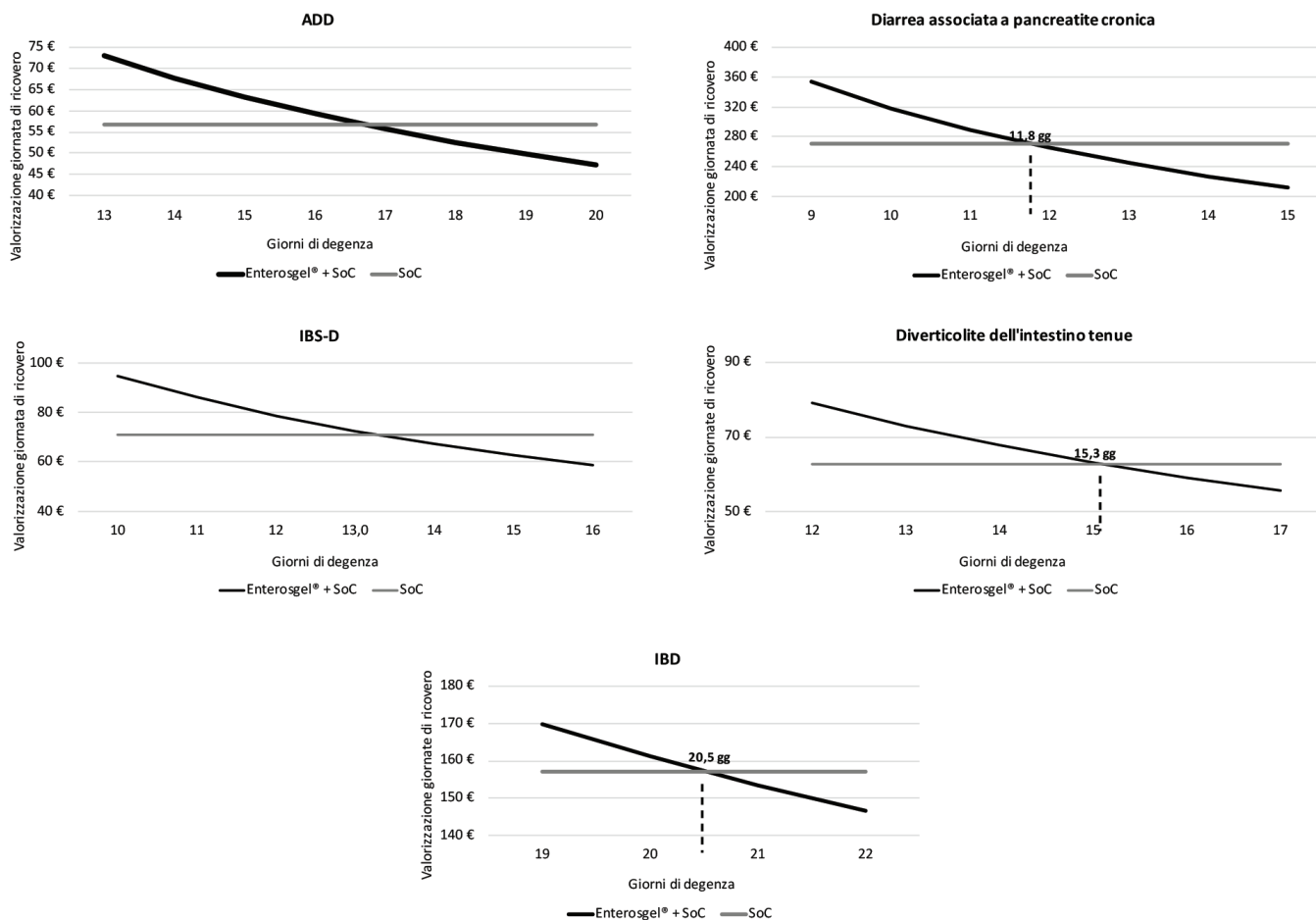


Fig. 1 - Analisi della soglia.



impatto economico di Enterosgel® pari a € 68,54), l'efficiamento determinato da Enterosgel® sarebbe pari a € 12.447, mentre, nel best scenario, ovvero nel caso in cui tutti i 10 posti letto del reparto siano occupati da pazienti con diarrea associata a pancreatite cronica (forma nosologica in cui si evidenzia il maggior impatto economico di Enterosgel® pari a € 558,60), l'efficiamento determinato da Enterosgel® sarebbe pari a € 210.195

Discussione

Enterosgel®, rispetto ad altri adsorbenti intestinali, ha dimostrato proprietà idrofobiche e selettive uniche che lo rendono efficace e sicuro in una vasta gamma di applicazioni mediche. In Europa dal 2008 Enterosgel® è classificato come dispositivo medico di classe IIa e dispensato in farmacia senza necessità di ricetta (*over the counter*, OTC) (13).

Lo studio di Pavlov et al. (4), su cui poggia le basi la presente valutazione economica, seguendo i pazienti per tutta la durata del ricovero ospedaliero (dall'ammissione alla dimissione), ha permesso di valutare come la riduzione della durata dei sintomi della sindrome diarroica associata a differenti forme nosologiche possa tradursi in una riduzione dei tempi di degenza e di conseguenza in un efficientamento per la struttura ospedaliera. Efficientamento che può variare in funzione del numero di posti letto disponibili e della forma nosologica trattata.

I risultati clinici presentati dallo studio di Pavlov et al. (4) e qui utilizzati sono confermati da quelli di altre esperienze. Howell et al. (14) hanno valutato, in uno studio controllato randomizzato condotto su 105 pazienti, l'impiego di Enterosgel® in associazione allo SoC (soluzione orale di reidratazione) per il trattamento della diarrea per 8 giorni consecutivi in un gruppo sperimentale (n = 51) verso un gruppo di controllo (n = 54) trattato con il solo SoC. Nel gruppo trattato con Enterosgel + SoC la durata della diarrea è risultata significativamente ridotta (27 ore vs 39 ore), differenza che si è tradotta in una riduzione significativa dei costi di assistenza e di trattamento della diarrea per paziente trattato. Lo studio di Maev et al. (15) ha studiato Enterosgel® nel trattamento delle malattie gastrointestinali con sindrome da diarrea cronica in pazienti adulti, evidenziandone un'elevata efficacia clinica con azione positiva sulla funzionalità della mucosa intestinale, sull'attività digestiva, sull'assorbimento e sul microbiota intestinale. Nello studio condotto da Chernobrovyy e Paliy (16) su pazienti adulti con disbiosi intestinale, Enterosgel® ha determinato il miglioramento dei sintomi clinici entro il 4°/5° giorno di terapia nel 98% dei pazienti, ripristinando il microbiota intestinale nel 100% dei casi trattati. Un ulteriore studio, condotto anch'esso in ambito gastrointestinale, ha valutato l'efficacia di Enterosgel® nel trattamento delle malattie associate a cattiva digestione e malassorbimento (17). La somministrazione di Enterosgel® ha determinato un miglioramento generale delle condizioni del paziente dovuto alla normalizzazione degli episodi di evacuazione e alla scomparsa del dolore addominale e della dispepsia. Il miglioramento delle condizioni cliniche del paziente ha generato quale diretta conseguenza una riduzione dei costi sanitari per la gestione del paziente (-40%); in particolare, è stata registrata

una riduzione dei costi derivanti dalla somministrazione dei farmaci per la gestione dei sintomi, del numero di interventi da parte degli operatori sanitari e degli interventi necessari a monitorare l'evoluzione clinica del paziente (17).

I risultati della presente analisi economica potrebbero essere utilizzati a supporto del processo di valutazione dei decisori in merito all'introduzione di Enterosgel® quale terapia aggiuntiva ai protocolli standard per il trattamento della diarrea associata alle condizioni patologiche qui indagate. La somministrazione di Enterosgel®, in virtù di una maggiore efficacia nel risolvere il sintomo diarroico più rapidamente (riduzione delle giornate di ricovero), permetterebbe infatti alla struttura ospedaliera di massimizzare l'efficientamento dei posti letto disponibili, posti letto che potrebbero essere occupati anche da pazienti con patologie differenti da quelle trattate con Enterosgel®, riducendo eventuali liste d'attesa o gestendo al meglio possibili emergenze.

Limitazioni dello studio

Dal momento che la presente valutazione economica è stata effettuata sulla base dei dati raccolti in uno studio clinico condotto in Russia, sarebbe opportuno in futuro avere un ulteriore riscontro dei risultati qui ottenuti con quelli provenienti da analisi real world condotte nel contesto sanitario italiano. Così facendo sarebbe inoltre possibile considerare altre voci di spesa a carico dell'ospedale che non sono state incluse quali, per esempio, i dispositivi medici atti a garantire appropriatezza igienica (disinfettanti e lavaggi).

Conclusioni

La presente analisi ha fornito una stima dell'efficientamento a vantaggio della struttura ospedaliera conseguente all'utilizzo di Enterosgel® in aggiunta alla SoC nella gestione dei pazienti ospedalizzati con patologie associate alla sindrome diarroica. Una più rapida riduzione dei tempi di remissione del sintomo diarroico comporta, nel caso del paziente ospedalizzato, una riduzione dei tempi di degenza e un conseguente efficientamento dei posti letto di una struttura ospedaliera. Tutto ciò si traduce in una maggiore valorizzazione delle giornate di ricovero, della disponibilità di posti letto e della remunerazione per l'ospedale.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Gnerre P., Attardo T.M. a nome del Gruppo FADOI Giovani. Management del paziente con diarrea, nausea e vomito, malnutrizione e malattia celiaca: lo stato dell'arte. *Italian Journal of Medicine* 2016;4(3): 1-96. [Online](#) (accessed September 2021)
2. ISSalute. Istituto Superiore di Sanità. Diarrea. 2018. [Online](#) (accessed September 2021)
3. Simpe.it. Rete Pediatrica di Epidemiologia e Ricerca. La diarrea. [Online](#) (accessed September 2021)

4. Pavlov A.I., Fadina Z.V. Tactics of management of diarrhea of noninfectious genesis in a hospital. *Voenno-medicinskij žurnal*. 2018;339(6):49-54. (accessed September 2021)
5. Paliy IG, Reznichenko IG. A modern view on the issue of enterosorption: Choosing the optimal drug. *Liky Ukrainy*. 2008; 6(122):43-46. Medications of Ukraine. [Online](#) (accessed September 2021)
6. Gastroenterology. Detoxifying agent Enterosgel®. New Approaches. Collection of Research Papers. 2014 Bioline Products s.r.o. [Online](#) (accessed September 2021)
7. Sheyman BS, Bagdasarova IV, Osadchaya OI, et al. The selective detoxifying properties of the enterosorbent Enterosgel® and optimization of the therapeutic indications. *Sovremennye problemy toksikologii*. 2004; 3:79-83 (in Ukrainian). [Online](#) (accessed September 2021)
8. Nagornaya N. V., Dubovaya A. V. The Detoxifying Potential and Clinical Effectiveness of the Enterosorbent Enterosgel® in the Combination Therapy of Various Diseases in Children and Adults. *Zdorove rebenka [Child health]*. 2010; 3:65-70 (in Russian). [Online](#) (accessed September 2021)
9. Howell CA, Mikhalovsky SV, Markaryan EN, Khovanov AV. Investigation of the adsorption capacity of the enterosorbent Enterosgel for a range of bacterial toxins, bile acids and pharmaceutical drugs. *Sci Rep*. 2019 Apr 4;9(1):5629. [CrossRef PubMed](#)
10. Kempainen A, Howell C, Allgar V, et al. Randomised, double-blind, placebo controlled multi-centre study to assess the efficacy, tolerability and safety of Enterosgel® in the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea (IBS-D) in adults. *Trials*. 2020;21(1):122. [CrossRef PubMed](#)
11. Tariffe delle Prestazioni di Assistenza Ospedaliera per acuti, per tipo di ricovero (euro). Supplemento ordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale Serie Generale – n. 23, 28-1-2013. [Online](#) (accessed September 2021)
12. Fattore, G. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *Pharmacoeconomics-Ital-Res-Articles* 11, 83-93 (2009). [CrossRef](#)
13. Enterosgel® research. List of clinical studies with Enterosgel®. 2015 (accessed September 2021)
14. Howell CA, Markaryan E, Allgar V, et al. Enterosgel for the treatment of adults with acute diarrhoea in a primary care setting: a randomised controlled trial. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019;6(1):e000287. [CrossRef PubMed](#)
15. Maev IV, Vyuchnova ES, Lebedeva EG, Petukhov AB, Andreev NG. Clinical and therapeutic prophylactic uses of Enterosgel® in patients with gastrointestinal disorders. In: Maev IV, Shevchenko YuN, Petukhov AB, ed. Clinical application of Enterosgel® in patients with gastrointestinal disturbances: novel approaches to treatment. Guidelines for physicians. M.: 2000:15-21.
16. Chernobrovyy VN, Paliy IG. Use of the enterosorbent Enterosgel® in therapy of intestinal dysbiosis. *Mystectvo likuvannja*. 2003; 5:74 (in Russian).
17. Petukhov AB, Lysikov YuA, Shakhovskaya AK, et al. Outcomes of Enterosgel® therapy in the treatment of gastrointestinal diseases associated with digestion and absorption abnormalities. In: *Maev IV, Shevchenko YuN, Petukhov AB, Clinical application of Enterosgel in patients with gastrointestinal disturbances: novel approaches to treatment: Guidelines for physicians*. 2000:21-27.

AboutOpen

www.aboutscience.eu

ISSN 2465-2628

