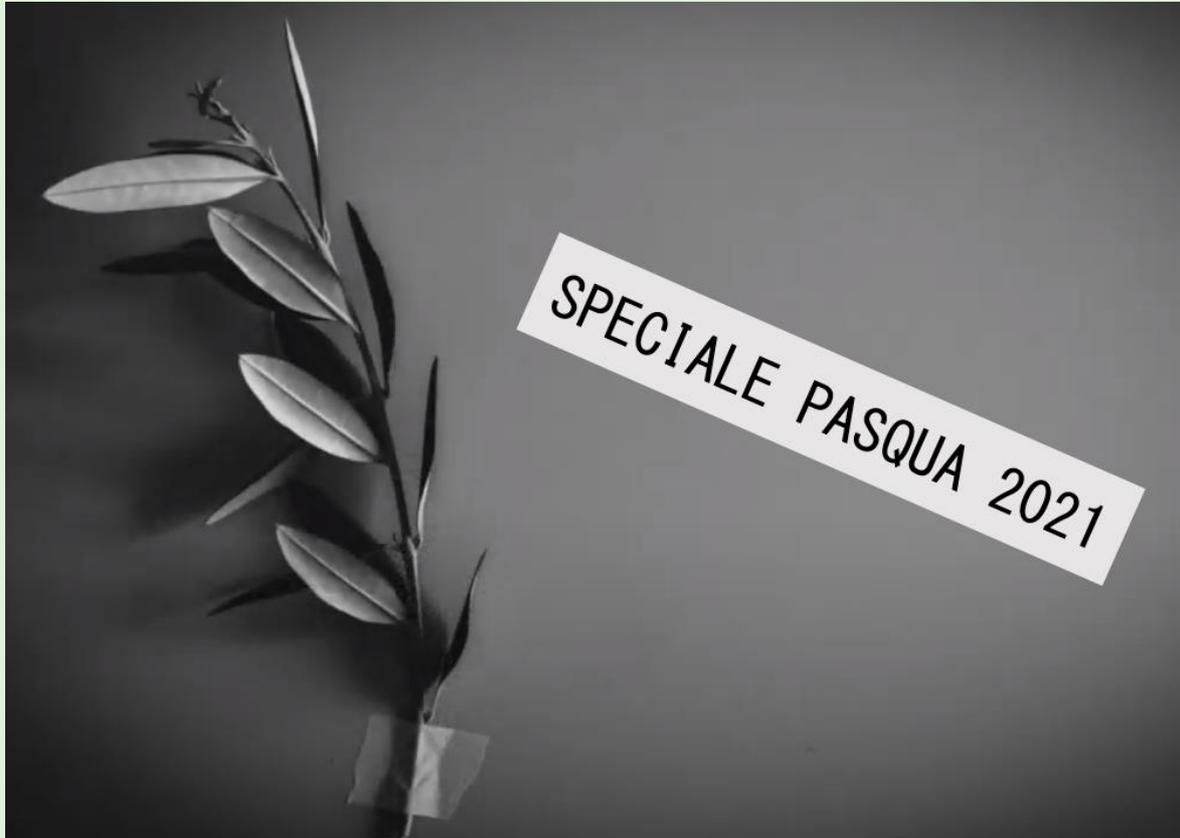




N. 9 – MARZO 2021

AINATnews

PERIODICO SCIENTIFICO E DI INFORMAZIONE
DELL' ASSOCIAZIONE ITALIANA NEUROLOGI AMBULATORIALI TERRITORIALI



COVID-19

**Quadri clinici di cefalea, Manifestazioni neurologiche,
Le terapie domiciliari, L'assegno di cura in regione Puglia
*Riflessioni per una storia della Pandemia***

La responsabilità: aspetti etici e medico-legali

Scritti di

*Domenico Cassano, Clotilde Ciampa, Gianluca Coppola,
Vincenzo Galatro, Carlo Lisotto, Carlo Alberto Mariani, Aurelio Musi,
Maria Pia Prudenzano, Roberto Tramutoli, Giovanna Trevisi*

www.ainat.it

IN QUESTO NUMERO

L'EDITORIALE

L' altra faccia della pandemia: i negazionisti

Roberto Tramutoli, pag. 3

SPECIALE COVID-19

Quadri clinici di cefalea in era COVID-19

Maria Pia Prudenzano, pag. 5

Manifestazioni neurologiche nella COVID-19: la sindrome di Guillain Barré

Clotilde Ciampa, pag. 11

L'assegno di cura per gravi disabilità' e contributo economico straordinario per l'emergenza COVID-19 in Regione Puglia

Giovanna Trevisi con la partecipazione di Francesca Vergari, pag. 15

COVID-19: Le terapie domiciliari

Un Vademecum sulle esperienze ed evidenze dei territori italiani

Comitato di scopo con la supervisione di Harvey Risch e Peter A. McCullough, pag. 19

COVID-19: IL PASSATO, IL PRESENTE - LA STORIA, LE STORIE

di Aurelio Musi

Riflessioni per una storia della pandemia da Coronavirus, pag.29

Coronavirus: la fase 1, pag. 31

Le conseguenze del virus: la solitudine del morente, pag. 33

Una struggente lettera di addio: "Cari figli e nipoti vi scrivo", pag. 36

LA RESPONSABILITA' TRA ETICA E LEGALITA'

Ascoltare l'indicibile, vedere l'invisibile

La responsabilità: le fondazioni etiche

Domenico Cassano, pag. 38

La responsabilità civile del medico: configurazione, natura giuridica e onere della prova. Parte I.

Vincenzo Galatro, pag. 47

FUORI DAL PRISMA

di Domenico Cassano

Medici ciarlatani, magici intrugli e vaccini hi-tech

Breve excursus sui movimenti No-Vax tra XVIII e XIX sec., pag. 60

I vaccini tra verità e menzogne

Vero a metà: il caso Wakefield, pag. 63

LIBERIAMOCI

Emicrania di Piero Barbanti, pag. 67

Storia della solitudine di Aurelio Musi, pag. 68

NEWS

Gruppo di lavoro congiunto SIN-AINAT

La Neurologia del futuro tra Ospedale e Territorio, pag. 69

Prossimi convegni AINAT, pag. 70

Riconoscimento alla carriera per il prof. Vincenzo Guidetti, pag. 70

LETTERE AL DIRETTORE

Teresa Catarci, pag. 71

Carlo Alberto Mariani, pag. 72

IN MEMORIAM

L'ultimo saluto per Giuseppe Liguori e Carlo Lisotto, pagg. 74-75

La voce del silenzio - Il Video di Domenico Cassano, pag. 76

INSERTO SPECIALE

LE NUOVE TERAPIE PER L'EMICRANIA

Gianluca Coppola e Carlo Lisotto

In copertina: Flash d'arte di Mauro Pozzer

L'EDITORIALE

L' altra faccia della pandemia: i negazionisti

Roberto Tramutoli

Un elemento ricorrente ed esaltato dalla recente pandemia di Covid è l'impressionante numero di persone che rigettano l'idea della esistenza stessa pandemia, della sua trasmissibilità o anche della sua mortalità. Non parlo dell'uomo comune che discute con altri delle sue convinzioni, nè dei politici che pensano di adattare la visione della realtà ai propri tornaconti elettorali, più o meno vicini nel tempo, ma di persone che dovrebbero avere un certo grado di cultura o quantomeno di formazione scientifica. Parlo di persone come medici o biologi che espongono, attraverso e in tutti i mezzi di informazione, senza dubbio o ritegno alcuno, in nome e per conto di una non meglio precisata tutela della salute, le loro convinzioni, le loro esperienze, adducendo a motivazione fantomatici studi o ricerche che testimoniano il contrario e sconfessano le linee del "metodo scientifico", metodo che pure avrebbero dovuto studiare e conoscere e che avrebbe dovuto fornire loro la guida per la loro attività.

Il dibattito sui vaccini eutismo ne è un esempio paradigmatico, con il quale una questione che da subito avrebbe meritato di essere censurata e "cestinata" ha invece tenuto banco per anni, cercando di rinnegare non soltanto la evidente mancanza di basi scientifiche dell'assunto ma anche la storia dell'evoluzione della ricerca e quindi della umanità. Immagino le reazioni di incredulità, stupore e angoscia che avrebbero manifestato uomini come Jenner, Pasteur o Sabin, seguaci e rigidi applicatori di quel rigore scientifico che è *il metodo galileiano* (e che per nostra fortuna governa e regola il passaggio da esperienza personale a regola scientifica) di fronte a un tale fenomeno di oscurantismo della mente umana.

Sebbene il fenomeno del negazionismo si manifesti in forme varie e nei più svariati campi dello scibile e quindi della vita comune, sebbene esso si riproporrà nel tempo in diverse varianti, sembrano esserci aspetti e caratteristiche ricorrenti nel modo di argomentare le proprie idee e ragioni. Il biologo Sean B. Carroll ha pubblicato nel mese di Novembre 2020 su Scientific American "The denialist playbook", una sorta di manuale del negazionista che invito a leggere e meditare. Scientific American "The denialist playbook",

Prendendo spunto dalle argomentazioni degli antievoluzionisti e antivaccinisti durante la campagna di vaccinazione antipolio in America, egli deduce almeno sei aspetti, ovviamente retorici, che caratterizzano il ragionamento negazionista. Ne analizzeremo qualcuno.

Il primo si riferisce al rifiuto delle prove e delle deduzioni scientifiche. Tale rifiuto però non avviene sulla base di un ragionamento logico (osservazione/deduzione) quanto piuttosto di un atteggiamento teso alla negazione della realtà. Negare l'esistenza di una epidemia significa trasformare una verità in una apparenza o falsità per la quale quindi non esiste una causa certa e identificabile ma una causa oscura e nascosta che guida gli eventi che stiamo vivendo e tale causa

viene di volta in volta identificata in entità diverse ma sempre impersonali (case farmaceutiche, banche, governi, poteri forti o occulti!).

Tale meccanismo corrisponde a un sistema primordiale di autodifesa, sistema cui ognuno può far ricorso quando la realtà esterna non gli piace. E' un modo di semplificare, rifiutare la realtà, di accettare una visione di questa realtà già confezionata e che pertanto ci affranca da una responsabilità nonché colpa personale e collettiva sulla sua origine. Essa è così perché voluta da altri, non da me. L'idea dei poteri forti mi deresponsabilizza e quindi è semplice e facile da accettare.

Un secondo aspetto consiste nel mettere in discussione l'integrità morale dei ricercatori, sottolineando le divergenze e i contrasti tra di loro e comunque antepoendo sempre il rifiuto dei rimedi che la scienza propone.

E' questa una argomentazione furbesca, che prevede una sorta di rovesciamento dei rapporti causa-effetto a vantaggio delle tesi negazioniste ma che fa appunto presa sulle menti meno critiche e meno scientifiche. Il vaccino, ad esempio, non è considerato la "soluzione" del problema ma è l'effetto del complotto. Se nego l'esistenza del virus devo argomentare che esso è un'illusione, una falsità, in altri termini una "invenzione" (sempre dei poteri occulti, beninteso) per convincerci ad accettare il male, il vaccino appunto!

A tal riguardo, come sottolinea il Prof. Grigenti, docente di Storia della filosofia moderna e contemporanea all'Università di Padova, il negazionista crede di apportare ragioni al suo ragionamento evidenziando le divergenze tra ricercatori e scienziati su un argomento, ignorando però l'essenza stessa della scienza che non è un sapere "a priori" ma un sapere che avanza passo per passo rivalutando, ad ogni avanzamento (l'esperienza) i risultati ottenuti per giungere a una conclusione logica e ripetibile (la deduzione).

Infine Carroll riporta un aspetto, a mio avviso più odioso degli altri, che possiamo definire *l'appello radicale e irrazionale alla libertà personale*. E' l'atteggiamento, ostile e ostinato, a rispettare le misure che vengono messe in atto per contrastare il contagio. Il non indossare la mascherina (o peggio l'indossarla in modo non corretto, quasi di scherno e di disprezzo), il rifiutare il distanziamento (ma anzi esaltarne l'opposto, l'assembramento) vengono considerati *diritti della persona giustificati da un principio alla libertà inappellabile*. E' in virtù di tale principio che il negazionista dovrebbe essere lasciato libero di infettare gli altri!

Ecco quindi che il compito degli uomini di scienza e di rigore intellettuale, dei politici preparati e in buona fede, dei docenti illuminati e veramente sapienti, dovrà ancora una volta, pur in questo millennio, essere volto alla integrazione e alla crescita culturale delle masse, in quanto nulla vi è di più devastante per la civiltà che il deragliamento del pensiero dai binari lineari della scienza così come nulla di più nobile per l'uomo che la condivisione del sapere.

QUADRI CLINICI DI CEFALEA IN ERA COVID-19

Maria Pia Prudeniano

Centro Cefalee - Clinica neurologica «L. Amaducci», Bari

Dal dicembre 2019, allorché furono segnalati i primi casi di una “misteriosa” polmonite esplosa nella città cinese di Wuhan, a tutt’oggi abbiamo assistito a un rapido quanto imprevedibile susseguirsi di eventi: l’identificazione del virus, il dilagare della pandemia col suo devastante carico di mortalità; il negativo impatto socio-economico, fino all’odierna controversa campagna vaccinale, partita nel dicembre 2020, che ci auguriamo possa consentirci il ritorno alla nostra tanto amata, agognata normalità.

Nel frattempo abbiamo imparato a conoscere più da vicino chi si nasconde “dietro le quinte”: un virus etichettato come SARS-CoV-2; la sua struttura, il meccanismo di penetrazione e di azione; la possibilità di scatenare imponenti risposte immunitarie e infiammatorie (come la cosiddetta «tempesta citochinica»); altresì di provocare uno spettro di quadri clinici che vanno da forme paucisintomatiche, soprattutto nei giovani sani, a forme più gravi, potenzialmente letali che interessano circa il 2-3% dei contagiati.

Entrando nello specifico, sappiamo che la cefalea è tra i primi sei sintomi più frequenti in corso di malattia da Coronavirus - cosiddetta COVID-19 -, dopo febbre, astenia, tosse secca, mialgie e dispnea [1].

I risultati di una *pooled analysis* effettuata su tutti gli studi relativi all’associazione fra cefalea e COVID-19 condotti fra la fine del 2019 e aprile 2020, nell’area comprendente Cina, India e Corea, evidenzia un’incidenza media di cefalea pari a 11,8%, ben più elevata di quella rilevata dall’OMS nella popolazione generale degli stessi territori geografici (Cina: 2.69%, 95%, CI 2.40–30.4%; India: 2.81%, 95%, CI 2.51–3.13%; Corea: 2.98%, 95%, CI 2.67–3.30%) [2]. Il paziente con cefalea di nuova insorgenza ha dunque un rischio 5 volte più elevato rispetto alla popolazione generale di essere positivo al COVID [2].

La cefalea secondaria a infezione sistemica da COVID-19 non sembra avere un chiaro valore prognostico. Infatti una metanalisi di 86 studi condotti nel primo quadrimestre del 2020 non rileva differenze significative nella prevalenza di cefalea tra forme gravi vs. forme lievi (RR: 1.05, $p = 0.78$), sopravvissuti (ricoverati o dimessi) vs. deceduti (RR: 1.36, $p = 0.23$), ricoverati in terapia intensiva vs ricoverati in reparti di degenza non intensiva (RR: 1.06, $p = 0.87$) [3].

A differenza degli studi precedenti, quello condotto a Teheran, nel periodo marzo-maggio 2020 su 201 soggetti con infezione da COVID-19, era mirato alla ricerca di manifestazioni neuropsichiatriche attraverso una dettagliata check-list somministrata in presenza a pazienti ricoverati (149 casi) e telefonicamente a casi lievi (52 casi) in isolamento domiciliare: viene riportata una frequenza di cefalea pari al 39,8%. La cluster analysis dei dati individua 6 clusters differenti di cui 3 con sintomatologia neuro-psichiatrica: 1. tosse e dispnea; 2. febbre ed astenia; 3.

nausea e diarrea; 4. anosmia e ageusia; 5. cefalea, vertigini e ipostenia; 6. alterazioni dello stato di coscienza, disturbi dell'equilibrio, sintomi e segni focali. Il cluster con cefalea appare molto distante sia dal fenotipo con sintomatologia pneumologica che da quello con sintomatologia gastroenterica, confermando l'aspecificità del sintomo cefalea nell'ambito della sindrome COVID-19 [4].

Che la cefalea possa essere sintomo di patologia infettiva è un fatto inconfutabile. Un intero capitolo della classificazione internazionale vigente è dedicato a questa forma di cefalea secondaria [5]. Si distinguono due sottogruppi: da infezione intracranica e da infezione sistemica. I criteri diagnostici generali sottolineano il rapporto temporale con l'infezione e il concomitante decorso, con miglioramento e remissione della cefalea, che vanno di pari passo agli altri sintomi dell'infezione [5]. Scarso risalto viene invece attribuito alle caratteristiche della cefalea per la loro aspecificità, il che potrebbe tuttavia anche essere correlato alla mancanza di studi clinici sull'argomento. Il fenotipo della cefalea secondaria a infezione sistemica viene descritto come "dolore diffuso, di intensità moderata o severa". Nella cefalea secondaria a infezione intracranica viene sottolineata invece la sede olocranica o nucale con associazione di rigidità nucale [5].

L'elevato numero di soggetti che hanno contratto l'infezione da virus SARS-CoV-2 ha consentito di poter rilevare alcuni aspetti clinici della cefalea. Uno studio trasversale su 580 pazienti ricoverati per COVID-19 nel primo semestre del 2020, mediante intervista conforme alla classificazione internazionale, ha evidenziato che il 22,41% dei casi lamentava cefalea; che nel 26,4% dei pazienti con cefalea, essa rappresentava il sintomo di esordio; nel 39,6% la cefalea peggiorava parallelamente alla malattia mentre nel 54% dei casi regrediva dopo la guarigione dall'infezione [6]. La gran parte dei pazienti riferiva dolore in sede frontale (88% dei casi), orbitaria (41,5% dei casi) o temporale (32,1%) mentre solo nel 13% veniva indicata una sede nucale [6]. Il dolore era riferito nella gran parte di casi come bilaterale, gravativo-costrittivo e senza aggravamento durante attività fisica di routine ma nel 62,3% dei casi si associava a foto- e fonofobia, mostrando di presentare una certa commistione fra caratteristiche tensive ed emicraniche. Solo nel 15% dei casi veniva descritta una cefalea unilaterale, significativamente più frequente in chi già soffriva di emicrania prima dell'infezione (44,4%) rispetto ai casi restanti (9,1%) [6].

Per spiegare la patogenesi della cefalea secondaria a infezione da COVID-19 sono state chiamate in causa diverse modalità: un meccanismo indiretto dovuto all'azione di mediatori infiammatori circolanti e della cosiddetta tempesta citochinica, un meccanismo diretto dovuto alla viremia e all'invasione endoteliale, infine un meccanismo metabolico da destrutturazione endoteliale e ipossia [7]. La presenza di caratteristiche simil-emicraniche si spiega col possibile coinvolgimento del sistema trigemino-vascolare, la cui attivazione potrebbe avvenire sia per azione diretta del virus, dopo il suo ingresso attraverso la mucosa del rinofaringe, sulla componente neuronale o vascolare; sia in maniera indiretta, attraverso il rilascio di citochine IL-1 beta, NF-KB, PGE2, Ossido Nitrico [8].

La cefalea associata a COVID-19 può anche rientrare in un quadro di meningo-encefalite. Il primo caso descritto in letteratura è quello di un ragazzo giapponese di 24 anni che cominciò a presentare cefalea, astenia, febbre e faringodinia; dopo 5 giorni dall'inizio dei sintomi fu sottoposto a Rx torace ed esami ematici che risultarono normali mentre al nono giorno fu trovato disteso al suolo, privo di coscienza con tracce di vomito e rigidità nucale [9]. La RM encefalica in diffusione mostrava iperintensità della parete del corno inferiore del ventricolo laterale destro.

Nelle sequenze flair si evidenziava iperintensità a livello del lobo temporale e dell'ippocampo di destra con lieve atrofia di quest'ultimo. Venivano inoltre segnalati segni di sinusopatia [9]. Il tampone naso-faringeo risultava negativo ma nel liquor fu rilevata la presenza di RNA virale [9]. Questo caso dimostra la potenziale neuro-invasività del virus, la necessità di ricercarlo nel liquor nei casi di sospetta encefalite, anche quando il tampone rinofaringeo è negativo nonché l'utilità di eseguire indagini radiologiche nel sospetto di forme secondarie [9].

E' stato ipotizzato che il virus possa giungere nel sistema nervoso attraverso le fibre del nervo olfattorio legandosi a un recettore non ancora identificato ma differente dall'ACE2, dal momento che quest'ultimo non è espresso sulle membrane dei neuroni olfattivi [9].

I molteplici effetti, spesso combinati, indotti dall'azione del virus stesso - tra cui disturbi dell'autoregolazione cerebrovascolare, insufficienza renale acuta, ipertensione arteriosa, ipossia, infiammazione, danno endoteliale, alterazioni della coagulazione, etc. - rendono ragione della possibilità che l'infezione si accompagni a una serie di possibili disturbi circolatori cerebrali che vanno dalla trombosi dei seni venosi all'encefalopatia ipertensiva, alla sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, all'ictus. Tutti questi disordini sono caratterizzati da cefalea sebbene essa sia in genere accompagnata da altri sintomi e segni che contribuiscono a orientare la diagnosi.

Un'altra forma di cefalea che è apparsa piuttosto frequente in epoca COVID è quella legata all'uso della mascherina. Sin dai primi mesi della pandemia è apparso evidente che la necessità di indossare per molte ore la mascherina determina in alcuni casi l'insorgenza di cefalea o il peggioramento di una cefalea preesistente. Il 51,6% degli operatori sanitari intervistati ha riferito di presentare cefalea di nuova insorgenza correlata all'uso di mascherina con frequenza di circa 13 giorni al mese, sia nei soggetti affetti da una preesistente cefalea che nei non affetti, sebbene la cefalea determinasse nei primi un maggiore impatto sulla qualità di vita per la maggiore durata ed intensità. L'impatto appariva più rilevante con le mascherine con filtro rispetto a quelle chirurgiche [10]. La classificazione internazionale prevede specifiche forme di cefalea legate a pressione esterna (capitolo 4), a ipossia e ipercapnia (capitolo 10), tutti fattori che possono giocare un ruolo nella cefalea da mascherina [5]. E' dimostrato che indossare la mascherina, anche per tempi lunghi, non produce variazioni clinicamente rilevanti delle concentrazioni ematiche di O₂ e di CO₂, né modificazioni del volume tidale o della frequenza respiratoria, ma determina un lieve aumento delle resistenze respiratorie dovuto all'intrappolamento da parte del filtro di piccole particelle presenti nell'aria [11]. E' possibile che i fattori psicologici abbiano maggiore importanza nel generare discomfort da mascherina [11]. L'imposizione ad indossarla potrebbe indurre la sensazione di una violazione della propria libertà di scelta che, in aggiunta al timore del contagio, alla disinformazione e all'incertezza che hanno caratterizzato le prime fasi della pandemia, potrebbero determinare una condizione di stress e uno stato ansioso in grado di facilitare l'insorgenza di cefalea. Tuttavia la durata di tempo per cui si indossa la mascherina correla negativamente con il tasso di mortalità. Dunque non è in discussione la necessità di indossarla quanto piuttosto quella di intraprendere opportuni provvedimenti terapeutici per contrastare la cefalea nei casi in cui essa si verifichi [11].

E' noto che l'ingresso del virus SARS-CoV-2 all'interno della cellula è legato all'espressione cellulare dell'enzima ACE2 [1]. All'inizio del 2020, sulla base di singoli studi di farmacologia sperimentale che riportavano aumento dei livelli dell'enzima ACE2 dopo elevate dosi di ace-inibitori, sartani e ibuprofene, nell'ambiente clinico si è diffuso il timore che l'uso di questi farmaci potesse facilitare

l'infezione da COVID-19. Tuttavia non vi sono evidenze che l'assunzione di ACE inibitori o sartani a basso dosaggio possa determinare una upregulation dell'enzima ACE2 né che un eventuale aumento della espressività di ACE2 sia in grado di facilitare la penetrazione del virus a livello delle cellule polmonari. L'interruzione del trattamento può invece determinare importanti conseguenze cardio-vascolari. Analogamente non vi sono evidenze che l'uso di ibuprofene a basse dosi possa aumentare i livelli di ACE2, sebbene sia preferibile l'utilizzazione di paracetamolo, generalmente meglio tollerato. Le più importanti Società scientifiche in campo cardiovascolare (American Heart Association, European Society of Hypertension, International Society of Hypertension, the World Health Organization and European Medicines Agency) raccomandano quindi di non sospendere le terapie in corso con questi farmaci [12].

Un altro aspetto importante della pandemia e dei suoi rapporti con la cefalea è costituito dagli effetti del lockdown sull'andamento clinico delle cefalee primarie. In questo ambito ha indagato lo studio osservazionale condotto su 433 pazienti adulti con emicrania del registro RICE sottoposti a un'intervista online. Da esso è emerso che nelle regioni del Sud e Centro Italia, inizialmente meno interessate dalla pandemia rispetto a quelle del Nord, la cefalea migliorava in termini di frequenza e intensità. Il miglioramento clinico appariva più elevato nei pazienti in smart working [13]. Questa modalità di lavoro ha probabilmente consentito ritmi di vita più regolari, minore esposizione a stress nonché minore paura del contagio, con conseguente miglioramento della cefalea. Nel questionario era previsto che il paziente esprimesse un giudizio sul ruolo della telemedicina. La quasi totalità ha espresso un giudizio altamente positivo, dichiarandosi molto sollevata dall'aver ricevuto una telefonata da parte del proprio medico [13].

Anche i risultati di uno studio osservazionale in corso di trattamento con anticorpi monoclonali anti-CGRP ha confermato la significativa riduzione del numero di giorni mensili con cefalea e un miglioramento dei parametri di qualità di vita nel mese di lockdown rispetto a quello vissuto in libertà [14].

L'utilità della telemedicina in pazienti con emicrania cronica è stata invece confermata da uno studio che prevedeva la prosecuzione via smartphone di un protocollo terapeutico di mindfulness iniziato in presenza. È stato rilevato che 20 pazienti affetti da emicrania cronica con eccessivo uso di sintomatici manifestavano una riduzione del 50% del numero di giorni mensili con cefalea e delle dosi mensili di sintomatici; altresì si evidenziava conversione di alcuni casi da emicrania cronica a emicrania episodica a elevata frequenza nonché riduzione significativa di un eccessivo uso di sintomatici [15].

Per finire, occorre considerare i quadri di cefalea determinati dal vaccino anti-COVID. A fronte di una elevata immunogenicità, uno degli eventi avversi più frequenti è proprio rappresentato dalla cefalea. Nei soggetti di età compresa fra 16 e 55 anni è stata riscontrata cefalea nel 42% dei soggetti dopo la prima dose e nel 34% di quelli sottoposti a placebo. Dopo la seconda dose, la cefalea è stata rilevata nel 52% dei soggetti vaccinati e nel 34% di quelli sottoposti a placebo. Nei soggetti più anziani è stata osservata cefalea nel 25% dei trattati e nel 18% dei pz sottoposti a placebo dopo la prima dose e nel 39% dei trattati vs 14% del placebo. L'intensità è stata lieve-moderata nella quasi totalità dei casi, transitoria e con buona risposta a placebo [16].

Volendo riassumere questo excursus sulla cefalea ai tempi della pandemia COVID-19, possiamo affermare che:

- 1) in tale particolare temperie, una cefalea di nuova insorgenza, oppure preesistente ma di lunga durata, o anche resistente alla terapia, deve far sospettare una forma secondaria ad infezione da COVID-19;
- 2) la cefalea associata a COVID-19 può essere l'unico sintomo della patologia ma nella stragrande maggioranza dei casi si associa ad altri sintomi;
- 3) la cefalea può anche essere un sintomo marginale in caso di coinvolgimento polmonare oppure di complicanze neurologiche di tipo infettivo o vascolare;
- 4) l'uso prolungato della mascherina può facilitare la cefalea e richiedere adeguati provvedimenti terapeutici;
- 5) il paziente con cefalea primaria, già in carico, soprattutto se affetto da una forma cronica, può essere seguito con successo attraverso videochiamate, telefonate, mail;
- 6) non vi è motivo di sospendere la profilassi con ACE-inibitori e sartani. Allo stesso modo non è necessario sospendere l'assunzione di ibuprofene a basse dosi come sintomatico (se non subito dopo la somministrazione del vaccino);
- 7) la cefalea come evento avverso da vaccino anti-COVID è nella gran parte dei casi lieve-moderata e transitoria; essa generalmente risponde al trattamento con paracetamolo.

References

1. Canedo-Marroquín G, Saavedra F, Andrade CA, Berrios RV, Rodríguez-Guilarte L, Opazo MC, Riedel CA, Kalergis AM. SARS-CoV-2: Immune Response Elicited by Infection and Development of Vaccines and Treatments. *Front Immunol.* 2020 Dec 11;11:569760. doi: 10.3389/fimmu.2020.569760. PMID: 33362758; PMCID: PMC7759609.
2. Lippi G, Mattiuzzi C, Bovo C, Henry BM. Headache is an important symptom in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis (Berl).* 2020 Nov 18;7(4):409-411. doi: 10.1515/dx-2020-0048. PMID: 32478675.
3. Islam MA, Alam SS, Kundu S, Hossan T, Kamal MA, Cavestro C. Prevalence of Headache in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis of 14,275 Patients. *Front Neurol.* 2020 Nov 27;11:562634. doi: 10.3389/fneur.2020.562634. PMID: 33329305; PMCID: PMC7728918.
4. Mirfazeli FS, Sarabi-Jamab A, Jahanbakhshi A, Kordi A, Javadnia P, Shariat SV, Aloosh O, Almasi-Dooghaee M, Faiz SHR. Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 can be clustered in three distinct symptom categories. *Sci Rep.* 2020 Dec 1;10(1):20957. doi: 10.1038/s41598-020-78050-6. PMID: 33262404; PMCID: PMC7708626.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202. – PubMed
6. López JT, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, García-Iglesias C, Dueñas-Gutiérrez C, Guerrero ÁL. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia.* 2020 Nov;40(13):1432-1442. doi: 10.1177/0333102420965146. PMID: 33146037; PMCID: PMC7645601.

7. Toptan T, Aktan Ç, Başarı A, Bolay H. Case Series of Headache Characteristics in COVID-19: Headache Can Be an Isolated Symptom. *Headache*. 2020 Sep;60(8):1788-1792. doi: 10.1111/head.13940. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32790216; PMCID: PMC7436308.
8. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache*. 2020 Jul;60(7):1415-1421. doi: 10.1111/head.13856. Epub 2020 May 27. PMID: 32412101; PMCID: PMC7272895.
9. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, Nakao A, Takeda M, Haro H, Inoue O, Suzuki-Inoue K, Kubokawa K, Ogihara S, Sasaki T, Kinouchi H, Kojin H, Ito M, Onishi H, Shimizu T, Sasaki Y, Enomoto N, Ishihara H, Furuya S, Yamamoto T, Shimada S. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251791; PMCID: PMC7195378.
10. Ramirez-Moreno JM, Ceberino D, Gonzalez Plata A, Rebollo B, Macias Sedas P, Hariramani R, Roa AM, Constantino AB. Mask-associated 'de novo' headache in healthcare workers during the COVID-19 pandemic. *Occup Environ Med*. 2020 Dec 30: oemed-2020-106956. doi: 10.1136/oemed-2020-106956. Epub ahead of print. PMID: 33380516; PMCID: PMC7780429.
11. Scheid JL, Lupien SP, Ford GS, West SL. Commentary: Physiological and Psychological Impact of Face Mask Usage during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 12;17(18):6655. doi: 10.3390/ijerph17186655. PMID: 32932652; PMCID: PMC7558090.
12. MaassenVanDenBrink A, de Vries T, Danser AHJ. Headache medication and the COVID-19 pandemic. *J Headache Pain*. 2020 Apr 25;21(1):38. doi: 10.1186/s10194-020-01106-5. PMID: 323
13. Delussi M, Gentile E, Coppola G, Prudenzeno AMP, Rainero I, Sances G, Abagnale C, Caponnetto V, De Cesaris F, Frattale I, Guaschino E, Marcinnò A, Ornello R, Pistoia F, Putorti A, Roca ME, Roveta F, Lupi C, Trojano M, Pierelli F, Geppetti P, Sacco S, de Tommaso M. Investigating the Effects of COVID-19 Quarantine in Migraine: An Observational Cross-Sectional Study From the Italian National Headache Registry (RiCe). *Front Neurol*. 2020 Nov 10;11:597881. doi: 10.3389/fneur.2020.597881. PMID: 33240213; PMCID: PMC7683429. 34535; PMCID: PMC7183387.
14. Altamura C, Cevoli S, Aurilia C, Egeo G, Fofi L, Torelli P, Brunelli N, Pierangeli G, Favoni V, Fallacara A, Pensato U, Barbanti P, Vernieri F. Locking down the CGRP pathway during the COVID-19 pandemic lockdown: the PandeMig study. *Neurol Sci*. 2020 Dec;41(12):3385-3389. doi: 10.1007/s10072-020-04767-x. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33001407; PMCID: PMC7527669.
15. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246; PMCID: PMC7745181.

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE NELLA COVID-19: LA SINDROME DI GUILLAIN BARRÉ

Clotilde Ciampa

Neurologo, U.O.C. Neurologia - P.O. 'S.G. Bosco' - ASL-Na1, Napoli

Introduzione

Nel corso dei mesi si è assistito ad un numero crescente di segnalazioni di casi che inducevano il sospetto di una possibile associazione tra infezione da SARS-CoV-2 e sindrome di Guillain-Barré (GBS). Nel corso della seguente trattazione, illustreremo i dati riportati da una recente review che ha raggruppato 73 casi di GBS associati a COVID-19.

Le complicanze neurologiche

L'epidemia causata dall'infezione da SARS-CoV-2 si è rapidamente diffusa in tutto il mondo dal gennaio 2020 e si manifesta principalmente con un interessamento a carico dell'apparato respiratorio. Purtroppo nel corso degli ultimi mesi va evidenziandosi che le complicanze neurologiche rappresentano uno dei capitoli clinici più significativi di questa pandemia.

Il danno al sistema nervoso periferico e centrale nella COVID-19 è stato postulato come conseguenza di due diversi meccanismi:

1) ematogeno (infezione di cellule endoteliali o leucociti) o trans-neuronale (attraverso il tratto olfattivo o altri nervi cranici) con disseminazione al sistema nervoso centrale attraverso il neurotropismo virale;

2) risposta immuno-mediata anormale che causa un coinvolgimento neurologico secondario.

Il primo meccanismo dovrebbe essere responsabile dei sintomi neurologici più comuni sviluppati dai pazienti con COVID-19 (ipogeusia, iposmia, cefalea, vertigini e capogiri). Al contrario, il secondo può portare a gravi complicanze durante o dopo il decorso della malattia, sia disimmuni (sindrome di Guillain Barré, mielite, encefalite) che indotte dalla iperproduzione di citochine (stato di ipercoagulabilità ed eventi cerebrovascolari acuti).

In particolare, nel corso dei mesi si è assistito a un numero crescente di segnalazioni di casi che inducevano il sospetto di una possibile associazione tra infezione da SARS-CoV-2 e sindrome di Guillain Barré.

La sindrome di Guillain Barré

Con l'eponimo di sindrome di Guillain Barré (GBS) si indica un gruppo eterogeneo di neuropatie periferiche acquisite a esordio acuto riconducibili a un processo disimmune che può coinvolgere la mielina e/o la cellula di Schwann delle radici spinali e dei nervi periferici sensitivo-motoria configurando la poli-radicolo-neuropatia demielinizzante infiammatoria acuta (AIDP), talora in associazione a un iniziale coinvolgimento dei nervi cranici delineando la sindrome di Miller – Fisher (SMF); in alcuni casi, invece, può coinvolgere l'assone delle radici motorie dando luogo alla neuropatia assonale motoria acuta (AMAN), oppure l'assone delle radici sia sensitive che motorie

configurando la neuropatia assonale sensitivo-motoria acuta (AMSAN). In Europa e Nord America la variante AIDP è la forma più frequente di GBS rappresentando circa il 90% dei casi.

Attualmente si ritiene che il meccanismo patogenetico alla base della GBS sia legato alla risposta immunitaria generata contro componenti neuronali in soggetti suscettibili, a seguito di infezioni batteriche o virali e in ragione del fenomeno del mimetismo molecolare (similitudine strutturale e antigenica tra epitopi polisaccaridici dei microrganismi e componenti di membrana della cellula di Schwann, peraltro nell'uomo non ancora identificati, o epitopi gangliosidici assolemmali).

I microrganismi più comuni coinvolti nello sviluppo dei sottotipi assonali e demielinizzanti di GBS includono: il virus Epstein-Barr, *Campylobacter jejuni*, citomegalovirus, virus dell'influenza A, *Haemophilus influenzae* e *Mycoplasma pneumoniae*. Anche i tipi di coronavirus scoperti in precedenza (SARS-CoV e MERS) e il virus Zika sono stati associati a GBS.

Una recente review di Abu-Rumeileh ha raggruppato tutti i casi di GBS associati a COVID-19 pubblicati fino al 20 luglio 2020: 73 pazienti segnalati in 52 pubblicazioni. [1]

L'età media dei pazienti con GBS descritti è in linea con quella dei pazienti COVID-19 classici. Tuttavia, i casi pediatrici con GBS sono stati riportati in letteratura con crescente frequenza il che suggerisce che con la diffusione della pandemia potrebbe essere interessata una fascia d'età più ampia. Inoltre è stata riscontrata una maggiore prevalenza di GBS nei maschi rispetto alle donne riflettendo, anche in questo caso, l'epidemiologia di genere della COVID-19.

I casi pediatrici raccolti da Abu-Rumeileh sono 4: 2 ragazzini iraniani, 1 brasiliano e 1 saudita, di cui 3 maschi e una femmina - tutti di età compresa tra gli 11 e i 14 anni. In 2 casi su 4 la GBS è apparsa dopo 20 e 21 giorni dall'insorgenza della COVID-19; in un paziente dopo 5 giorni; per un altro non è riportato il dato nella descrizione del case report. In tutti e 4 i pazienti la COVID-19 ha avuto un decorso benigno con interessamento delle vie aeree superiori in 2 bambini e febbre in un terzo paziente. Tutti e 4 i casi descritti hanno effettuato puntura lombare con evidenza di dissociazione albumino-citologica e assenza dell'RNA SARS-CoV-2 nel liquor. Dal punto di vista clinico ed elettrofisiologico il paziente brasiliano ha presentato una variante AMAN assonale con tetraparesi rapidamente ascendente e areflessia diffusa trattata con IVIG con parziale miglioramento della sintomatologia clinica. Il bambino undicenne saudita invece ha presentato una AIDP demielinizzante con atassia della marcia, parestesie e areflessia agli arti inferiori con notevole miglioramento della sintomatologia clinica dopo ciclo di immunoglobuline endovena. Per gli altri 2 pazienti non è riportato un chiaro inquadramento elettrofisiologico ma la clinica e i dati del liquor orientano per una forma di GBS classica sensitivo-motoria. Di questi ultimi 2 pazienti, uno ha presentato una tetraparesi ascendente con ipo/areflessia diffusa e atassia con completo recupero dopo ciclo di IVIG; di contro, l'altro ha lamentato progressive parestesie ai 4 arti con ipopallestesia, iporeflessia diffuse, atassia della marcia e solo parziale regressione della sintomatologia dopo trattamento con IVIG. [2,3,4,5]

I casi pediatrici descritti riflettono i dati che si evidenziano per l'intera popolazione in studio.

Per quanto riguarda la distribuzione delle varianti elettrofisiologiche della GBS, l'analisi dei 73 casi analizzati ha mostrato che la GBS associata a COVID-19 si manifesta prevalentemente con AIDP e in misura minore con AMSAN e AMAN, in linea con la GBS classica nei paesi occidentali.

Allo stesso modo, i risultati dell'analisi del liquido cefalorachidiano riflettono i tipici risultati neurochimici della GBS non COVID-19. In particolare, la dissociazione albumino-citologica è presente in circa il 71% dei casi testati (59 casi testati su 73 totali), mentre l'RNA SARS-CoV-2 è assente in tutti i casi testati (solo 31 pazienti testati su 73 descritti). A questo proposito il conteggio cellulare per lo più normale, insieme all'assenza di SARS-CoV-2 RNA in tutti i campioni testati rende meno probabile la possibilità di un'invasione diretta del virus SARS-CoV-2 nelle radici nervose con replicazione virale intra-tecale. Tuttavia un possibile bias potrebbe essere rappresentato dalla mancanza di dati sistematici riguardanti la latenza tra l'insorgenza dei sintomi e il campionamento del liquido cefalorachidiano nei casi con GBS COVID-19. [1]

Al contrario, l'osservazione di anticorpi anti-GD1b positivi in un paziente con MFS correlata a COVID-19 e di anticorpi anti-ganglioside negativi in altri cinque casi appare in discordanza con il frequente riscontro di anticorpi anti-GQ1b in casi di MFS non-COVID-19. Tale osservazione può suggerire diversi meccanismi immuno-mediati. Tuttavia, questi risultati non possono essere generalizzati fino a quando non verrà testata una popolazione più ampia. [1]

Più del 70% dei pazienti ha presentato una buona prognosi soprattutto dopo il trattamento con immunoglobuline per via endovenosa.

Aspetto particolarmente importante è comprendere se la GBS associata alla COVID-19 abbia un profilo para-infettivo, come appare per 6 pazienti descritti, o piuttosto post-infettivo come appare nella maggioranza dei pazienti segnalati dove i sintomi neurologici GBS correlati si sono sviluppati con una latenza tipica dopo il COVID (tempo medio di circa 14 giorni). Questa caratteristica, insieme alla negatività al tampone nasofaringeo frequentemente segnalato all'esordio della GBS e al miglioramento clinico dopo terapia con immunoglobuline endovena (IVIG), sembra supportare l'idea di un importante meccanismo immuno-mediato post-infettivo.

Tuttavia bisogna segnalare che in questo contesto il massiccio rilascio di citochine potrebbe contribuire ad amplificare il processo disimmune sottostante alla GBS. A questo proposito, l'aumento dei markers infiammatori ematici nei casi testati per GBS può rafforzare l'idea di una tempesta infiammatoria sistemica in COVID-19. Ad ogni buon conto, a causa dei dati limitati non è possibile eseguire un'analisi accurata della distribuzione e, eventualmente, del valore prognostico dei marcatori infiammatori nella GBS associata a COVID-19. Inoltre, non possiamo escludere che nei casi con GBS che si sviluppano prima o insieme ai sintomi di COVID-19, la malattia potrebbe essere progredita sub-clinicamente nella fase iniziale per manifestarsi successivamente con il suo tipico quadro clinico sistemico. [1]

Circa un terzo dei pazienti con GBS correlato a COVID-19 non ha mostrato alcuna evidenza clinica e/o radiologica di polmonite, fornendo la prova che GBS può anche svilupparsi nel contesto di un COVID-19 paucisintomatico o addirittura asintomatico. Ciononostante, dato che nella popolazione di casi di GBS sono stati segnalati solo due pazienti COVID-19 asintomatici, possiamo ipotizzare che, nella maggior parte dei casi, un certo grado di danno polmonare (anche minimo) o almeno una disseminazione ematica (es., febbre e/o significativa carica virale) risultano necessari per innescare il processo immuno-mediato attraverso il riconoscimento linfocitico degli auto-antigeni o il mimetismo molecolare. [1]

Conclusioni

Ad oggi, la GBS associata a COVID-19, sia tra gli adulti che tra i bambini, sembra condividere la maggior parte delle caratteristiche della classica GBS.

In particolare, l'evoluzione cronologica, la risposta all'IVIG e l'assenza di SARS-CoV-2 RNA nel liquido cefalorachidiano suggeriscono un importante meccanismo immuno-mediato post-infettivo piuttosto che para-infettivo.

In ogni caso sono necessari futuri studi epidemiologici estesi per chiarire la natura causale dell'associazione tra COVID-19 e GBS.

Al fine di identificare e isolare tali casi risulta altresì indispensabile testare per la ricerca di SARS-CoV-2 tutti i pazienti, sia adulti che bambini, con sospetta sindrome di Guillain Barré in corso di pandemia.

Bibliografia

1. Abu-Rumeileh S., Abdelhak A., Foschi M. et al., **'Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73cases'**, J Neurol. 2020 Aug 25:1-38. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10124-x>
2. Frank CHM, Almeida TVR, Marques EA et al., **'GuillainBarré Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in a pediatric patient'**, J Trop Pediatr. 2020 Jul 12; fmaa044. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa044>
3. Khalifa M., Zakaria F., Ragab Y., et al., **'Guillain-Barré Syndrome Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Detection and Coronavirus Disease 2019 in a Child'**, Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, Volume 9, Issue 4, September 2020, Pages 510–513, <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa086>
4. Mozhdehipanah H, Paybast S, Gorji R, **'Guillain-Barré syndrome as a neurological complication of COVID-19 infection: a case series and review of the literature'**, Int Clin Neurosci J (2020) 7(3):156–161
5. Paybast S, Gorji R, Mavandadi S, **'Guillain-Barré syndrome as a neurological complication of novel COVID-19 infection: a case report and review of the literature'**, Neurologist: 2020 Jul; 25(4):101– 103. <https://doi.org>

L'ASSEGNO DI CURA PER GRAVI DISABILITA' E CONTRIBUTO ECONOMICO STRAORDINARIO PER L'EMERGENZA COVID-19 IN REGIONE PUGLIA

Giovanna Trevisi

Neurologo Territoriale, ASL Lecce, DSS Campi Salentina

col contributo di Francesca Vergari, assistente sociale, referente ufficio PUA, ASL Lecce, DSS Campi Sal.na.

Introduzione

Con deliberazione della giunta regionale n. 687 del 12.05.2020, la Regione Puglia ha previsto l'erogazione di un "contributo economico straordinario in favore delle persone in condizioni di gravissima disabilità e non autosufficienza aggravate dall'emergenza COVID-19".

L'unica differenziazione consiste nella straordinarietà dell'ultimo beneficio coprendo i mesi dal gennaio al luglio 2020 con una proroga fino al novembre 2020.

Il carattere di straordinarietà è ribadito dal fatto che il provvedimento si propone di "fornire un sostegno immediato e concreto per il periodo in questione chiarendo che i beneficiari non dovranno ritenersi autonomamente inclusi alla ricezione di qualsivoglia altro beneficio economico regionale".

L'assegno di cura ha invece un carattere continuativo non subordinato ad alcuna emergenza contingenziale.

Requisiti d'accesso

- 1) beneficiari di indennità di accompagnamento o comunque non autosufficienti
- 2) almeno una delle condizioni di non autosufficienza gravissima, come di seguito:
 - a) persone in condizione di coma, stato vegetativo (SV) oppure stato di minima coscienza (SMC) e con punteggio alla *Glasgow Coma Scale (GCS)* ≤ 10 ;
 - b) persone dipendenti da ventilazione meccanica assistita o non invasiva continuativa (24/7);
 - c) persone con grave o gravissimo stato di demenza con un punteggio alla scala *Clinical Dementia Rating Scale (CDRS)* ≤ 4 ;
 - d) persone con lesioni spinali C0/C5, di qualsiasi natura, con livello della lesione sulla scala *ASIA Impairment Scale (AIS)* identificata di grado A o B; nel caso di lesioni con esiti asimmetrici ambedue le lateralità devono essere valutate con lesione di grado A o B;
 - e) persone con gravissima compromissione motoria da patologia neurologica o muscolare con bilancio muscolare complessivo ≤ 1 ai quattro arti alla scala *Medical Research Council ((MRC)*, o con punteggio alla *Expanded Disability Status Scale (EDSS)* ≥ 9 , o in stadio 5 della scala di *Hoehn e Yah*;
 - f) persone con deprivazione sensoriale complessa intesa come minorazione visiva totale o con residuo visivo non superiore a 1/20 in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore anche con eventuale correzione o con residuo perimetrico binoculare $<$ al 10% e ipoacusia, a prescindere

dall'epoca di insorgenza, pari o superiore a 90 decibel HTL di media fra le frequenze 500, 1000, 2000 Hertz nell'orecchio migliore;

g) persone con gravissima disabilità comportamentale dello spettro autistico ascritta al livello 3 del *DSM-5*;

h) persone con diagnosi di ritardo mentale grave o profondo, secondo classificazione del *DSM-5*, con $QI \leq 34$ e con punteggio sulla scala *Level of Activity in Profound/Severe Mental retardation (LAPMER)* ≤ 8 ;

i) ogni altra persona in condizione di dipendenza vitale che necessiti di assistenza continuativa e monitoraggio nelle 24 ore, sette giorni su sette, per bisogni complessi derivanti dalle gravi condizioni psico-fisiche.

Nel caso la condizione di cui alle suindicate a) e d), sia determinata da eventi traumatici e l'accertamento dell'invalidità non sia ancora definito ai sensi delle disposizioni vigenti, gli interessati potranno comunque presentare la domanda ed eventualmente accedere al beneficio, nelle more della definizione del processo di accertamento, in presenza di una diagnosi rilasciata nel I semestre dell'anno in corso, da struttura ospedaliera o sanitaria specialistica del SSR pugliese o di altra Regione italiana, o con essi convenzionata.

Le suddette condizioni di gravissima non autosufficienza saranno accertate previa Valutazione Multidimensionale (**VMD**) a cura dell'Unità di valutazione Multidimensionale (**UVM**) di ciascun Distretto Socio-Sanitario (DSS) della ASL competente, UVM che nel loro complesso continuano ad utilizzare la SVAMA ma che sono chiamate ad associare ai punteggi Barthell anche la profilazione di gravità di cui alle sopracitate pertinenti scale di valutazione specifica per tipologia di condizione.

Si precisa che per i pazienti che abbiano ricevuto una VMD di gravissima non autosufficienza connessa a patologia non reversibile ed in stadiazione molto avanzata, così come per i pazienti che abbiano ricevuto una VMD nel I semestre dell'anno in corso, che abbia già configurato una condizione di gravissima non autosufficienza riconducibile ad una delle lettere sopramenzionate del DIM, non sarà richiesto attendere un nuovo passaggio in UVM né attendere la nuova VMD per l'avvio delle erogazioni spettanti.

A fronte dell'importo mensile concesso per ciascun utente ammesso e della disponibilità finanziaria complessivamente disponibile per ciascuna annualità, si rende necessario introdurre anche criteri di priorità nell'ammissione a beneficio che, lungi dal discriminare tra pazienti che abbiano le medesime condizioni di gravissima non autosufficienza, possono- in condizioni di domande sovrabbondanti rispetto alle risorse disponibili- assicurare l'accesso prioritario a persone gravemente non autosufficienti che vivano in contesti familiari più fragili in quanto esposti al disagio sociale, a maggiori carichi di lavoro di cura ed a maggiore fragilità economica.

A tal fine le domande di accesso alla misura saranno istruite per l'attribuzione di un punteggio oggettivo, derivante da una VMD del bisogno sociale dei nuclei.

La griglia di valutazione che consente di attribuire un punteggio massimo di 100 punti è così articolata:

- ISRE (componente reddituale dell'ISEE): max 40 punti.
- Condizione lavorativa di tutti i componenti del nucleo familiare: 10 punti (tutti i componenti sono in assenza di lavoro)
- Condizione di fragilità sociale: max 50 punti (avente diritto che vive da solo 50 punti, avente diritto che vive da solo ma con un altro componente disabile anziano 40 punti, avente diritto che vive solo con coniuge 35 punti, avente diritto con nucleo familiare con più di un minore 30 punti, avente diritto con nucleo familiare monogenitoriale 25 punti, avente diritto con altri disabili nel nucleo familiare 25 punti, avente diritto con coniuge ed altri figli non solo minori 20 punti).

Durata della misura e periodo di copertura finanziaria

La disciplina oggetto della presente deliberazione ha valenza pluriennale; tuttavia si precisa che la copertura finanziaria della misura sarà disposta per ciascuna annualità sulla base degli stanziamenti nazionali e da legge di bilancio regionale e, in tal senso, poter determinare la riammissione automatica nelle annualità successive, ove permangano le condizioni richieste e dai requisiti di accesso.

L'assegno di cura è determinato in un importo pari ad euro 1000,00 per ciascuna mensilità e tale beneficio economico è incompatibile con:

- il buono di servizio per la frequenza dei Centri Diurni,
- l'incentivo regionale per progetti di vita indipendente,
- l'incentivo regionale per progetti di "dopo di noi" (componente assistente personale).

Si precisa, invece, che è assai opportuna l'integrazione della misura "Assegno di Cura" con la misura "Buono Servizio per l'accesso ai Servizi Domiciliari" con specifico riferimento all'ADI a domanda individuale, al fine di potenziare l'efficacia dei progetti individuali di assistenza (PAI).

Cause di sospensione e revoca del beneficio economico

- Decesso del paziente
- prescrizione di ricovero continuativo in strutture sanitarie di lungodegenza o in strutture socio-sanitarie come RSA e RSSA ricoveri singolarmente non superiori a 60 giorni, ripetuti per più di due volte in un semestre.

Conclusioni

Alla luce di quanto esposto e di quanto giustamente deliberato dalla Regione Puglia e, stante il diritto sacrosanto del paziente gravissimo e fragilissimo e di chi se ne prende cura (spesso la famiglia) a vedere l'attenzione massima delle Istituzioni alle loro esigenze, si potrebbe pensare anche ad un'alternativa a tale beneficio.

Esso, magari anziché essere liquidato direttamente e totalmente alla famiglia potrebbe, parzialmente o del tutto, essere per esempio destinato alla copertura del potenziamento dell'assistenza domiciliare già comunque esistente.

A questo riguardo, le Istituzioni che elettivamente si occupano di assistenza sul territorio, potrebbero incrementare, infatti, dei servizi destinati al paziente certamente più adeguati e professionalmente più idonei, attraverso l'individuazione di quelle figure professionali più consone al tipo di patologia ed ovviamente operanti presso il domicilio del soggetto stesso.

L'UVM, una volta chiaramente accertata l'idoneità del soggetto a ricevere l'assegno di cura, potrebbe contestualmente stornare tutto o parte del bonus verso il Distretto di appartenenza il quale, a sua volta, provvederebbe a sovvenzionare il potenziamento degli interventi previsti: da quello dell'OSS a quello dell'assistente sociale, dell'infermiere, dello specialista, dello psicologo, del fisioterapista ... e finalmente delle UCAD (Unità di coordinamento attività distrettuali), indispensabili tratto di unione tra Distretto ed Enti Locali con ovvio particolare riguardo al settore dei Servizi Sociali.

Tale potenziamento dei suddetti interventi già peraltro, ripeto, esistenti, contribuirebbe, così, a lasciare al familiare un maggiore spazio finalizzato a quell'insostituibile supporto affettivo-psicologico certamente indispensabile per una migliore qualità di vita del proprio caro.

Ovviamente le finalità del contributo speciale COVID, essendo diverse e legate strettamente alla contingenza del dramma che stiamo vivendo, non possono essere gestite, del tutto, con i criteri su enunciati.

Il contributo speciale deve servire ad un sostegno sostanzioso delle famiglie coinvolte che vedono, talora, ridotte le proprie risorse e, contestualmente, le possibilità di accesso ai servizi pubblici.

Non a caso esso ha i caratteri della temporaneità e deve essere, comunque, legato strettamente sia alla gravità della patologia che alla situazione socio-economica del soggetto stante, ovviamente, l'impossibilità reale ed oggettiva dell'erogazione dei servizi pubblici.

COVID-19: LE TERAPIE DOMICILIARI

UN VADEMECUM SULLE ESPERIENZE ED EVIDENZE DEI TERRITORI ITALIANI

Consiglio scientifico del Comitato di Scopo per il diritto alla cura tempestiva domiciliare nell'epidemia di COVID-19 (*).

Con la supervisione di:

- **Harvey Risch, MD, PhD**, Professor of Epidemiology in the Department of Epidemiology and Public Health at the Yale School of Public Health and Yale School of Medicine USA;
- **Peter A. McCullough, MD, MPH** President Cardioresnal Society of America, Phoenix AZ USA Internal Medicine, Cardiology, Dallas TX USA.

Introduzione

“Ogni schema terapeutico è un suggerimento che presuppone la necessità di individualizzare la terapia sulle condizioni e caratteristiche del paziente” e deve essere eseguito dietro prescrizione e controllo medico.

Premessa 1: La malattia COVID-19 consta di 3 fasi, come da indicazioni OMS:

- Fase 1 (Early Infection): i sintomi sono simil-influenzali con prevalenza di febbre o febbre, cefalea, artralgie e mialgie.
- Fase 2 (Pulmonary Phase): i sintomi sono riferiti alle vie respiratorie con dispnea, polipnea, dolori toracici, lieve desaturazione).
- Fase 3 (Hyperinflammation Phase): i sintomi sono riferibili a interessamento infiammatorio multiorgano con tromboembolie da vasculiti e possibili trombosi disseminate.

Obiettivo del presente schema terapeutico è quello di evitare, per quanto possibile, l'ospedalizzazione e la letalità, trattando a domicilio la malattia COVID-19 nelle fasi 1 e 2.

Premessa 2: Contrariamente a quanto finora e tuttora consigliato, la fase 1 della malattia NON andrebbe trattata con Paracetamolo (che riduce il Glutathione e non è un farmaco della classe FANS) e NON andrebbe tenuto un atteggiamento di “vigile attesa”.

Premessa 3: L'atteggiamento suggerito nella fase 1 della malattia, pertanto, è quello di **AGGRESSIONE PRECOCE** dei sintomi infiammatori con presidi di provata efficacia e con antibiotici associati SENZA ATTENDERE ESITO DEL TAMPONE. Conta il tempo più del tampone!

Premessa 4: Nessuno degli antivirali proposti per il trattamento della malattia COVID-19 ha dimostrato efficacia.

Premessa 5: recenti studi presuppongono l'importanza del coinvolgimento del microbiota intestinale nella malattia COVID-19 e della sintomatologia associata, spesso come esordio.

Obiettivo Primario dello schema terapeutico

- 1) Tempestività di intervento.
- 2) Schema semplice, facilmente memorizzabile e comunicabile anche telefonicamente.
- 3) Utilizzo di farmaci facilmente reperibili.
- 4) Uniformità dei trattamenti anche in vista di raccolta dati per studi scientifici.
- 5) Sostenibilità economica (visto che, in molti casi, il costo della terapia sarà a totale carico del paziente).

TRATTAMENTO DOMICILIARE FACOLTATIVO IN FASE 0: pz positivo al tampone, asintomatico

A)

Vitamina C	C-Tard 500 mg 1+1 cp/die
Vitamina D3	10.000 UI/die
Vitamina K2	200 mcg/die
Quercitina	500 mg/die
Lattoferrina	300-400 mg/die
Zinco Piccolato	30 mg/die
Resveratrolo	500-1000 mg/die

B) In alternativa

Nel paziente asintomatico positivo si può consigliare: isolamento, alimentazione, idratazione adeguata e controllo saturazione, senza trattamenti farmacologici.

NOTA

Si consiglia di NON sospendere eventuali terapie ANTIAGGREGANTI /ANTICOAGULANTI

TRATTAMENTO DOMICILIARE IN FASE 1

Si indicano in **Grassetto** i farmaci da utilizzare, preferibilmente, accertandosi, in ogni caso, se il paziente assuma altre terapie che possano interferire

<p><u>Farmaci ad azione antiinfiammatoria</u> che possono essere utilizzati ENTRO 72H DALLA INSORGENZA DI SINTOMI simil-influenzali o tipici del COVID (tosse, mal di gola, febbre, anosmia, ageusia) NON IN ASSOCIAZIONE</p>	Acido Acetilsalicilico	500 mg x 2/die fino a 10 giorni max a stomaco pieno	FANS
	Indometacina	50 mg x3 a stomaco pieno	FANS
	Ibuprofene	600 mg x 2/die fino a 10 giorni max a stomaco pieno	FANS
	Celecoxib	400+200 mg il primo giorno in 2 dosi differenti, poi 200 mg 1 o 2 cp/die fino a 10 giorni max a stomaco pieno	COX 2
	Idrossiclorochina +	2 cp da 200 mg x 2/die il primo giorno, poi 1 cp da 200 mg 2/die per altri 5 giorni	Immunomodulante. Antinfiammatorio e antitrombotico da utilizzare nei primi 5 giorni di malattia
<p><u>Farmaci gastroprotettori</u> per la prevenzione di lesioni gastriche da FANS o cortisonici</p>	PPI monosomministrazione	A discrezione del Medico in base ad anamnesi farmacologica	
<p><u>ANTIBIOTICI</u></p>	Azitromicina	500 mg/die x 6 giorni	In caso di vomito o in forme febbrili non responsive
	Cefditoren Pivoxil	400 mg x 2/die x 7 giorni	
	Doxiciclina	200 mg primo giorno a seguire 100 mg/die x 7 giorni	
	Ceftriaxone	1 gr x 2/die x 7 giorni	



<u>ANTICOAGULANTI</u>	Enoxaparina §	4000 UI x 2/die in <50-70 Kg 6000 UI x 2/die in >70-100 Kg 8000 UI x 2/die in >100 Kg	Trattamento precoce consigliato in ipertesi, diabetici , soggetti affetti da trombofilie, cardiopatici, obesi, fumatori , assunzione di anticoncezionali
<u>SEDATIVI TOSSE</u>	Levodropopizina gtt destrometorfano gtt	Al bisogno Al bisogno	
<u>ANTIDIARROICI</u>	Loperamide	Al bisogno	

+ Vedi nota 1 e nota 2; § Accertarsi che il paziente non assuma altri farmaci anticoagulanti

TRATTAMENTO DOMICILIARE IN FASE 2:

Dopo 4 giorni dall'insorgenza dei sintomi e/o inefficacia farmaci di fase 1 e/o dispnea, polipnea, dolori toracici, lieve desaturazione.

<u>CORTICOSTEROIDI</u>	Desametazone Prednisone Metilprednisone	0.75 mg 4 cpr x 2/die x 10 giorni Poi scalare gradualmente 25 mg x 2/die x 5 giorni poi scalare gradualmente 16 mg x 2/die x 5 giorni poi scalare gradualmente
<u>ANTICOAGULAZIONE</u>	Enoxaparina	4000 UI x 2/die in <50-70 Kg 6000 UI x 2/die in >70-100 Kg 8000 UI x 2/die in >100 Kg



<u>O₂ TERAPIA</u>	FR > 14/Min + SpO ₂ < 92% AA SpO ₂ < 90% AA Oppure Partire con 3 L/min e titolare la velocità di flusso ogni 30-60 min (ogni aumento di flusso di 1 L/min può aumentare di 2/3% SpO ₂) per raggiungere SpO₂ >92.	5 L/min (valutare SpO ₂ /4h) <i>Valutare strategia di prosecuzione cure domiciliari dopo 4 giorni di trattamento se:</i> saturazione < 90% <i>oppure</i> saturazione < 88% in BCPO
<u>BRONCODILATATORI</u>	Beclometasone/ formoterolo	2 puffs x 3-4 v/die (a discrezione del medico)
<u>INIBITORI DEI LEUCOTRIENI</u>	Montelukast	10 mg cpr x os x 4 settimane
<u>INTEGRATORI</u>	A discrezione del medico tra quelli elencati nella fase ZERO	Importante: <u>non complicare</u> troppo la cura al fine di renderla di <u>facile attuazione</u> e <u>memorizzazione</u>

NOTA 1

Nei soggetti cui si somministrerà idrossiclorochina si devono prevedere, come da nota AIFA del 22 dicembre 2020, pagina 1, opportune misure precauzionali atte alla minimizzazione dei rischi e un attento monitoraggio dei seguenti aspetti :

- A) Prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito e/o con fattori di rischio noti che possano prolungare tale intervallo come: scompenso cardiaco, IMA, bradicardia (<50 bpm), precedenti aritmie ipercinetiche ventricolari, ipopotassiemia e/o ipomagnesiemia non corrette.
- B) Ipoglicemia anche in assenza di terapia ipoglicemizzante (avvisare i pazienti di tale rischio).
- C) Insufficienza epatica o renale.
- D) Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, porfiria, psoriasi.
- E) Disturbi oculari come maculopatia e retinopatia.
- F) Disturbi psichiatrici.

NOTA 2

La prescrizione e somministrazione di **IDROSSICLOROCHINA** richiede **CONSENSO INFORMATO SCRITTO** e rilascio di informativa al paziente in quanto farmaco off - label.

P.S. Il prof. Harvey Risch suggerisce di indicare, in fase 1, anche l'**IVERMECTINA** che, però, seppur indicata in alcuni protocolli sia in Brasile che negli Stati Uniti, anche in profilassi, allo stato, non è prevista in Italia, da AIFA, nell'uso off label, per le cure sperimentali del Covid19.



Il presente schema terapeutico è stato condiviso con le esperienze sul campo dei seguenti medici dei territori, specialisti e professori universitari:

- 1) Harvey Risch, MD, PhD, Professor of Epidemiology in the Department of Epidemiology and Public Health at the Yale School of Public Health and Yale School of Medicine USA
- 2) Peter A. McCullough, MD, MPH President Cardiorenal Society of America, Phoenix AZ USA Internal Medicine, Cardiology, Dallas TX USA
- 3) Sylvio Provenzano, Chefe do Servizio de Clínica Médica - Hospedale Federal dos Servidores do Estado di Rio de Janeiro - Specializzazione: Medicina Interna Rio de Janeiro BRASILE
- 4) Flavio Antonio De Sá Ribeiro, professor adjunto de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Uerj (Universidade do estado do Rio de Janeiro) e de Cirurgia da Universidade Estácio de Sá. Doutor e mestre em cirurgia pela UFRJ e fez MBA em Gestão pelo IBMEC. Membro titular do Colégio Brasileiro de Cirurgia, membro da direção regional do Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, da European Society of Surgical Oncology e da Sociedade Internacional do Câncer Gástrico. BRASILE
- 5) Cavanna Luigi, 67 anni, Oncologo-Ematologo PIACENZA
- 6) Fazio Serafino, 70 anni, ex prof. Medicina Interna Federico II - NAPOLI
- 7) Grimaldi Sergio, 60 anni, direttore UO Chirurgia generale ed oncologica NAPOLI
- 8) Mangiagalli Andrea, 59 anni, Specialista in Microchirurgia, MMG, Pioltello MILANO
- 9) Salvucci Fabrizio, 56 anni, cardiologo, direttore sanitario centro medico di PAVIA Cardiovascular&Metabolic. Primario Ambulatori di Cardiologia Clinica Santa Rita, VERCELLI
- 10) Szumski Riccardo, 68 anni, MMG Santa Lucia di Piave - TREVISO
- 11) Privitera Adriana, 64 anni, Cardiologo UTIC, pensionata. Istruttore regionale BLS in Sicilia. CALTAGIRONE
- 12) Puoti Claudio, 66 anni, specialista in malattie infettive ROMA
- 13) Spagnolo Salvatore, 80 anni, cardiocirurgo GENOVA
- 14) Stramezzi Andrea G. G., 62 anni, Medico Chirurgo, Specialista in Odontostomatologia, Specialista in Ortognatodonzia MILANO
- 15) Vitagliano Tiziana, 48 anni, specialista in chirurgia plastica e ricostruttiva NAPOLI
- 16) Zanolini Carlo, 73 anni, Specialista in Pediatria - già Primario Ospedaliero ex ASL Torino3, Pediatra di libera Scelta e Pediatra Consultoriale TORINO
- 17) Alberico Francesco Paolo, 69 anni, specialista in Anestesia e Rianimazione e Farmacologia clinica, master terapia dolore e ossigeno-ozono terapia NAPOLI
- 18) Annibali Barbara, 57 anni, dermatologa, collaboratore LILT ROMA
- 19) Aruta Margherita, MMG spec. biologia clinica NAPOLI
- 20) Azzano Giuseppe, 60 anni, medico odontoiatra BELLUNO
- 21) Balzola Maria Antonietta, 65 anni, medico psichiatra in pensione MILANO
- 22) Barbolla Luciana Maria Antonia, 64 anni, MMG, specialista dermatologia Castellammare di Stabia (NA)
- 23) Baron Paolo, 66 anni, MMG UDINE FRIULI
- 24) Bastreggi Jessica, 37 anni, anestesista rianimatore MILANO
- 25) Bellina Anna, 59 anni, MMG Segrate MILANO
- 26) Bellinazzi Maurizio, MMG VERONA
- 27) Benincori Nicoletta, 64 anni, pediatra allergologa, ROMA
- 28) Bernini Marco, 70 anni, specializzato in Nefrologia, SIENA
- 29) Bertani Enrico, 66 anni, specialista in ematologia, MMG Bedonia PARMA
- 30) Besso Clara, 69 anni, ex MMG Gambasca CUNEO
- 31) Bindi Mirco, 70 anni, oncologo patologo generale e radioterapista. Esperto in assistenza domiciliare oncologica. SIENA
- 32) Bizzoca Giuseppe Antonio, 50 anni, Chirurgia maxillo facciale e medicina generale BARLETTA BT
- 33) Blasi Tommaso, 49 anni, PhD – specialista in Psichiatria – Foligno (PG)



- 34) Borghi Alfredo, 70 anni, MMG Gallarate VARESE
- 35) Bossini Paolo Bruno, 64 anni, ex MMG specialista odontostomatologia Figline Valdarno FIRENZE
- 36) Bozzola Andrea, 59 anni, specialista in urologia, MMG Segrate MILANO
- 37) Cacciotti Rosa Maria, 55 anni, specialista ambulatoriale ASL Roma 2, cardiologo ROMA
- 38) Calabrese Antonella, 59 anni, medico specialista in Oculistica. ROMA
- 39) Calvelli Patrizia, 65 anni, specialista in ostetricia e ginecologia e in organizzazione sanitaria e sicurezza sociale SIENA
- 40) Campanelli Marino, 67 anni, specialista in oculistica, Vimercate MONZA E BRIANZA
- 41) Caparello Paolo, MMG San Colombano al Lambro e Borghetto Lodigiano MILANO
- 42) Capitanio Vanessa Nina, 41 anni, specialista in chirurgia generale, MMG, MILANO
- 43) Caputo Ludovica, 54, specialista in geriatria, MMG MILANO
- 44) Carnovale Giovanni, specialista odontoiatria, medico direzione sanità e sicurezza Rai e Vaticano ROMA
- 45) Cascon Anna, 57 anni, specializzata in chirurgia apparato digerente, MMG, MILANO
- 46) Cassisa Cristoforo, 57 anni, specializzato in endocrinologia, MMG Segrate MILANO
- 47) Castelli Elena, 36 anni, agopuntore, MMG Rovello Porro (CO)
- 48) Cianciulli Maria, 54 anni, Psichiatra ASL Napoli 1 centro NAPOLI
- 49) Ciaschetti Vanessa, 48 anni, medico odontoiatra Marostica VICENZA
- 50) Console Tiziana, 68 anni, fisiatra specialista ambulatoriale ROMA
- 51) Costanzo Luigi, 53 anni, MMG FRATTAMAGGIORE (NA) ISDE NAPOLI
- 52) Conti Gianfranco, 69 anni, medico chirurgo, in pensione, spec odontostomatologia, ANCONA
- 53) Castelli Gianluigi, 63 anni, MMG, specialista in ostetricia e ginecologia, MILANO
- 54) Ciani Danilo, 61 anni, MMG ROMA
- 55) Ciavarella Teresa, 37 anni, MMG MILANO
- 56) Corlatanu Camelia, 52 anni, medico libera professione, prov. LECCO
- 57) Costantino Roberta, 58 anni, MMG, Ipnotista clinico ROMA
- 58) Croci Simonetta, 57 anni, MMG MILANO
- 59) Cusumano Giuseppe, 67 anni, MMG Campobello di Mazara (TP)
- 60) D'Alberti Francesco, 62 anni, specialista odontostomatologo MMG ASP 6 PALERMO
- 61) D'Alessandro Fabio, 66 anni, neurologo, MMG, NAPOLI
- 62) Dal Monte Pier Paolo, 59 anni, specialista in chirurgia d'urgenza e pronto soccorso BOLOGNA
- 63) Daniel Ana Cristina, 45 anni, Medico Chirurgo, GENOVA
- 64) Dabbene Marina, 62 anni, MMG Marene CUNEO
- 65) de Bartolomei Ennio, 67 anni, oncologo, VERONA/ROMA
- 66) Del Cane Silvano, 53 anni, specialista medicina del lavoro, TERAMO
- 67) De Crignis Silva, 62 anni, MMG specialista Neurofisiopatologia Marino (RM)
- 68) De Mottoni Paolo, 71 anni, pediatra TRIESTE
- 69) De Toni Pamela, 45 anni, specialista in igiene e medicina preventiva, MMG MONZA
- 70) Delfino Andrea, 43 anni, anestesista LP ASL CUNEO1
- 71) Di Chiara Andrea, 48 anni, odontoiatra, Aprilia (LT)
- 72) Di Lupo Monica, 47 anni, specialista in medicina dello sport, ecografista muscolo-.scheletrica e medicina integrata oncologica PISA
- 73) Di Marco Francesca, 47 anni, MMG Segrate MILANO
- 74) di Martino Maria Carmela, 61 anni, specializzata in gastroenterologia, MMG VERONA
- 75) Dore Maurizio, 66 anni, ex primario medicina interna ed ex direttore dipartimento area medica TORINO
- 76) Esposito Elena, 51 anni, MMG Asl CASERTA
- 77) Falasca Anna, medico chirurgo PS Fatebenefratelli / Isola Tiberina - ROMA
- 78) Famoso Gabriella, 47 anni, specialista in cardiologia MILANO
- 79) Fangucci Paolo, 48 anni, odontoiatra ROMA
- 80) Faresin Florio, 58 anni, specialista in neurologia, MMG Sandrigo VICENZA
- 81) Fasani Mara, 48 anni, MMG San Giuliano Milanese MILANO



- 82) Fassari Roberta, 31 anni, medico chirurgo CATANIA
- 83) Fazio Francesco, 62 anni, Pediatra di base da 34 anni presso asp 205 MESSINA.
- 84) Fimiani Ludovico, 57 anni, cardiocirurgo NAPOLI
- 85) Fioravanti Luca, 42 anni, medico specialista in idrologia medica, PAVIA
- 86) Francavilla Francesca, agopuntore CA USL UMBRIA1
- 87) Fratini Chiara, 31 anni, specializzanda in chirurgia generale TIVOLI (RM)
- 88) Fratini Giuseppe, 61 anni, specialista in chirurgia addominale, MMG TIVOLI (RM)
- 89) Gagliano Giulia, 37 anni, specialista in medicina d'emergenza-urgenza REGGIO EMILIA
- 90) Gagliardi Tiziana, MMG, ASL CASERTA
- 91) Gatti Alessandro, 46 ANNI, MMG Cornuda TREVISO
- 92) Genco Fiammetta, 62 anni, specialista in reumatologia, DISTRETTO Sanitario di Bibbiena AREZZO USL SUD EST TOSCANA
- 93) Gianlupi Gabriele, 64 anni, MMG Bardi PARMA
- 94) Gilistro Carlo, 67 anni, pediatra e allergologo SIRACUSA
- 95) Giuliani Enrica Paola, 61 anni, specializzata gastroenterologia, MMG e continuità assistenziale TIVOLI (RM)
- 96) Gobbi Antonio, 68 anni, specialista in cardiologia, ex MMG Vignate (MI)
- 97) Gosetto Fiorella, 55 anni, omeopata, ORL – Foniatra TORINO
- 98) Gragnoli Anna, 59 anni, medico chirurgo, specialista in oftalmologia Specialista ambulatoriale, SIENA
- 99) Gualdi Irina Gloria, 61 anni, reumatologo, DS RSA - MONZA e BRIANZA
- 100) Imerti Rocco, 51 anni, MMG Garbagnate Milanese MILANO
- 101) Iovinella Vincenzo, 64 anni, specialista in Malattie Infettive, NAPOLI
- 102) Izzo Luigi, 54 anni, spec medicina interna, MMG Boscotrecase (NA)
- 103) Leone Roberta, 35 anni, medicina estetica ed ecografia internisti a SIUMB ROMA
- 104) Livieri Monica, 34 anni, MMG e medico USCA PAVIA
- 105) Lisciandrano Dario, 57 anni, specialista in gastroenterologia, MMG Segrate MILANO
- 106) Locci Anna Carla Simonetta, 59 anni, specialista in radiodiagnostica CAGLIARI
- 107) Lorè Maria, 44 anni, pediatra, TARANTO
- 108) Lupi Ireana Marina, 69 anni, ex MMG CREMONA
- 109) Macrini Sveva, 36 anni, dirigente medico primo livello ASL Latina, oncologo LATINA
- 110) Maccabruni Giuseppe, 53 anni, MMG Lungavilla, Pizzale, Verretto (PV)
- 111) Malpassi Claudio, 71 anni, medico oculista, SIENA
- 112) Manganiello Luca, 31 anni, MMG MILANO
- 113) Marchesi Stefania, 56 anni, Malattie Infettive BERGAMO
- 114) Marchetti Anna Rosa, 70 anni, membro del Comitato Etico per la sperimentazione clinica delle province di Rovigo e Verona - MMG VERONA
- 115) Marioni Roberto, 67 anni, MMG PAVIA
- 116) Marroccoli Savino, 65 anni, MMG BARI
- 117) Martino Paolo, 58 anni, Allegri Pediatra Libera Scelta PADOVA
- 118) Mastrobiso Maura, 60 anni, MMG, USCA Napoli - specializzata in psicologia clinica NAPOLI
- 119) Mattina Renato, 59 anni, MMG MILANO
- 120) Mazzoni Guglielmo, 72 anni, chirurgo pediatra in pensione ex S. Camillo, ROMA
- 121) Mazzucchelli Caterina, 56 anni, MAP Besnate, VARESE
- 122) Messina Daniela, 50 anni, MMG Asp Siracusa - Lentini (SR)
- 123) Misuraca Aldo, 68 anni, Pediatra NAPOLI
- 124) Modolo Marco, reumatologo, MMG, Susegana TREVISO
- 125) Moise Lina Gabriella, 71 anni, specialista in anestesia rianimazione e scienze dell'alimentazione MILANO
- 126) Molaschi Marco, 62 anni, specialista in geriatria gerontologia, MMG Segrate MILANO
- 127) Molinino Marina, 70 anni, anestesista rianimatore in pensione GENOV
- 128) Moretti Giovanni, 72 anni, ex MMG Pioltello MILANO
- 129) Naddeo Gerardo, 54 anni, MMG Bolsena (VT)



- 130) Napoleoni Maria Grazia, 61 anni, specialista in cardiologia, MMG TIVOLI (RM)
- 131) Nappo Vincenzo, 59 anni, MMG Poggiomarino NAPOLI
- 132) Nicali Elena, 55 anni, specialista in psichiatria 1999 dipendente asl NOVARA;
- 133) Niccolai Ornella, 57 MMG, specialista in ginecologia ed ostetricia NAPOLI
- 134) Niglio Francesco, 59 anni, specialista in chirurgia d'urgenza e PS Centrale Operativa 118 Policlinico Riuniti FOGGIA
- 135) Niort Gabriella, 63 anni, endocrinologa ed internista, MMG TORINO
- 136) Onotri Pina, 56 anni, specializzata in medicina Aeronautica e spaziale, Segretario Generale SMI, MMG ROMA
- 137) Pace Milena, 42 anni, neurologa Vasto LANCIANO
- 138) Pacetti Miriam, 72 anni, pneumologa ex ospedaliera MILANO
- 139) Palma Antonio, 71 anni, già aiuto pediatra ospedale di Melegnano MILANO
- 140) Palumbo Alfonso, 55 anni, spec. in pneumologia, Medicina d'Urgenza, Castellammare di Stabia NAPOLI
- 141) Pandolfo Marina, 63 anni, ginecologo, PALERMO
- 142) Pangallo Maria, 61 anni, MMG VERBANIA
- 143) Paroli Rossella, 63 anni, specialista odontostomatologia MILANO
- 144) Parti Marco, 56 anni, ex MMG, specializzato in scienze dell'alimentazione MILANO-BERGAMO
- 145) Patania Lara, specialista in chirurgia plastica e ricostruttiva PALERMO
- 146) Patrizi Cristina, 60 anni, MMG, staff Direzione Distretto ROMA
- 147) Pavoncello David, 36 anni, medico chirurgo PS ROMA
- 148) Paziienza Franco, 64 anni, MMG FOGGIA
- 149) Perri Francesca Anna, 65 anni, specialista in Chirurgia Apparato Digerente ed Endoscopia Digestiva chirurgica. Dirigente Medico Ares 118 Lazio, vicepresidente SIS118 per Italia centrale ROMA
- 150) Pezzella Gennaro, 65 anni, medicina legale NAPOLI
- 151) Piana Eugenio, 66 anni, MMG VICENZA
- 152) Pignataro Antonino, 61 anni, ex MMG Roma in pensione, ex 118 a Como - ROMA
- 153) Pinna Marco, 62 anni, medico oculista, FIRENZE
- 154) Podini Arianna Antonia, 42 anni, MMG MILANO
- 155) Poretti Luca, 35 anni, MMG TARANTO
- 156) Pozzoli Laura, 36 anni, MMG Cologno Monzese MILANO
- 157) Priante Ornella, 41 anni, cardiocirurgo NAPOLI
- 158) Prisco Luisa, 49 anni, neuropsichiatra infantile NAPOLI
- 159) Pulcini Donato, 61 anni, MMG, specialista oncologia e endocrinologia CASERTA
- 160) Pugliese Roberta, 55 anni, Specialista in ginecologia ed ostetricia NAPOLI
- 161) Quaglio Alessandro, 53 anni, specializzazione in microbiologia e virologia, MMG Susegana TREVISO
- 162) Rampulla Bruno, specialista in odontoiatria e anestesia e rianimazione, ex anestesista rianimatore VENEZIA.
- 163) Ricci Giuseppina, 46 anni, medico estetico e ambientale clinico ROMA
- 164) Ripa Carlo, 70 anni, specialista in medicina dello sport e auriculoterapia, ex MMG, Caraglio (CUNEO)
- 165) Rodriguez Patrizia, 68 anni, MMG in pensione – volontaria SASEF MILANO
- 166) Romualdo Mauro, 54 anni, MMG Mugnano di NAPOLI
- 167) Ruffino Maria Grazia, 61 anni, MMG ASL/RM1 specialista in medicina del lavoro ROMA
- 168) Russo Roberto, 56 anni, anestesista, TORINO/AUTUN
- 169) Sabatino Paola, 69 anni, specializzata in medicina interna ed ex responsabile reparto medicina Ospedale Chiaravalle ANCONA
- 170) Salomoni Fernando, 62 anni, specialista in endocrinologia, MMG Cernusco Sul Naviglio MILANO
- 171) Sammartino Gennaro, spec medicina legale e tossicologia Forense di mercato San Severino (SA)
- 172) Sanseverino Carmine, anni 65, Medicina d'Urgenza, AVELLINO.
- 173) Santini Ilario, anni 50, Odontoiatra, Marta (VT)
- 174) Sanvito Maria Antonia, 63 anni, medico del lavoro, MILANO
- 175) Sapio Monica, 61 anni, anestesista osp. Buccheri PALERMO
- 176) Sarli Rossana, 59 anni, ginecologo GENOVA



- 177) Schiaffini Chiara, 51 anni, Neurologo ROMA
- 178) Scigliano Giulio, 72 anni, neurologo, MILANO
- 179) Scorza Vincenzina, 65 anni, Spec Dermatologia/Venereologia e ambulatoriale CATANZARO
- 180) Scudeller Alberta, 54 anni, medico internista d'urgenza, MMG Mareno di Piave TREVISO
- 181) Serena Mariangela, 57 anni, specialista in otorinolaringoiatra, MMG Possagno TREVISO
- 182) Sereni Annalisa, 51 anni, pneumologo BOLOGNA
- 183) Sica Fabiola, 50 anni, specialista in Geriatria e medico dell'emergenza- urgenza 118. FOGGIA
- 184) Silvestri Antonio, 72 anni, specialista in malattie infettive e medicina urgenza chirurgica toracica ASTI
- 185) Sinchetto Flavio, 65 ex MMG MILANO
- 186) Sopracordevole Stefano, 62 anni, MMG MIRANO-VENEZIA
- 187) Sorrentino Annamaria, 63 anni, Medico Odontoiatra SALERNO
- 188) Sotera Maria Grazia, 64 anni, medico chirurgo specializzata in psichiatria. Dirigente Psichiatra 1 primo livello presso ASP3 Catania responsabile U.O.S Riabilitazione Psichiatrica Calatino - CALTAGIRONE
- 189) Sovegni Walter, 60 anni, MMG Salzano (VE)
- 190) Spagna Anna, 42 anni, anestesista, TRIESTE
- 191) Spina Donatella, 70 anni, Specialista in Anatomia Patologica e Oncologia in pensione. SIENA
- 192) Squeo Pasquale, 69 anni, Otorinolaringoiatra ospedalità pubblica in orl, pensionato, medico di bordo. Bisceglie (BAT).
- 193) Tedone Pasquale, 63 anni, medico odontoiatra Cellole (CE)
- 194) Thedy Gretel, 50 ANNI, specialista Psy Clinica, med Emergenza, PNEI SAVONA/TORINO
- 195) Tola Artan, 53 anni, MMG, Susegana TREVISO
- 196) Toneguzzi Danilo, 56 anni, specialista in psichiatria, PORDENONE
- 197) Trapassi Antonella, 64 anni, specialista in neurologia, Specialista ambulatoriale usl sud est zona Val di Chiana Senese SIENA
- 198) Treccase Sofia, 62 anni, medico 118 PESARO
- 199) Trippetta Maurizio, 63 anni, MMG Petriolo-Mogliano (MC).
- 200) Valdisalici Enrico, 57 anni, medico CA USL TOSCANA SUD EST
- 201) Verde Giovanni, 45 anni, MMG allergologo NAPOLI
- 202) Verrocchi Anna, 45 anni, odontoiatra Suvereto (LI)
- 203) Vicini Elena, 32 anni, MMG Sarmede TREVISO
- 204) Villa G. Elena, 55 anni, specializzata in anestesista e rianimazione, MMG Vignate MILANO
- 205) Villani Elena, 65 anni, specialista in ginecologia MMG, San Fior TREVISO
- 206) Vrola Valeria, 53 anni, MMG ASL NAPOLI
- 207) Zavatta Enzo, 58 anni, medico PADOVA
- 208) Zuppari Tiziana, 49 anni, anestesista rianimatrice Sciacca (AG)



LA RUBRICA

IL PASSATO, IL PRESENTE LA STORIA, LE STORIE

Aurelio Musi



Professore ordinario di Storia Moderna presso la facoltà di Scienze Politiche dell'Università di Salerno. Membro del direttivo della Società Salernitana di Storia Patria. Giornalista pubblicista. Collaboratore del quotidiano "La Repubblica". Ha svolto ricerche sulla storia delle istituzioni europee nell'età moderna, sul Mezzogiorno spagnolo, su problemi di metodologia e storia della storiografia. Ha fatto parte di organismi di ricerca internazionale (ESF, GISEM, etc.).

RIFLESSIONI PER UNA STORIA DELLA PANDEMIA DA CORONAVIRUS

Fase prima, fase seconda, fase terza... e poi? L'incertezza del futuro ha scandito la fine del 2020.

Un anno vissuto pericolosamente, che ha lasciato macerie materiali, morali, psicologiche. La speranza del **vaccino** e la fiducia nelle sue "magnifiche sorti e progressive" non solo non cancellano gli effetti della prima pandemia nell'era della globalizzazione, ma non garantiscono sul futuro prossimo venturo.

Coronavirus e pandemia: raccontare l'anno del COVID-19

In questo *magazine* cercheremo di offrire ai lettori il personale contributo nei termini della conoscenza, dell'analisi, anche aprendo spazi intelligenti di evasione, di leggerezza, di curiosità.

Ma avvertiamo il bisogno di tornare alle origini. Torniamo alle radici per fare storia presente. Storia presente significa analizzare il qui ed ora non attraverso lo sguardo



ingannevole del frammento, dell'universo scomposto delle schegge impazzite, delle informazioni che si succedono e si sovrappongono nello spazio e nel tempo del disordine casuale. Bensì attraverso la lente della storicità: capace di osservare il presente come storia nella dimensione dello spazio-tempo, che non è certo quello della successione lineare, ma non è nemmeno quello privo di logica, inafferrabile, vuoto di senso, trasmesso dalla comunicazione quotidiana.

Quindi, storia presente non è "storia immediata" nel senso di eventi e situazioni che si collocano e si verificano in completa sincronia con il loro osservatore. Questo, per sua natura, è un tipo di osservazione privo di densità temporale e tende a dissociare la attualità più immediata dalla cadenza temporale dei fenomeni sotto osservazione.

Il presente è il centro di gravità del tempo storico: mette in circuito la spazialità con i suoi diversi strati temporali. La sincronia non come statica categoria ma come concetto storico attraverso cui osservare le connessioni simultanee; la diacronia nell'attualità, la durata come intreccio fra continuità e discontinuità.

Il presente storico può configurarsi così anche come una nuova epoca rispetto al passato recente. Ma non è "presentismo", cioè assunzione del tempo dell'istante senza passato e senza futuro: piuttosto modernità attuale, suo svolgimento nella fase più recente, un "nuovo regime" di modernità.

Tentiamo allora di proporre una, sia pure per ora assai approssimativa, storicizzazione della pandemia. Vi offriamo qui i primi due articoli.



Foto di Mauro Pozzer



CORONAVIRUS: LA FASE 1

I giorni drammatici della prima fase di diffusione del Coronavirus furono sconvolgenti per la difficile e assolutamente inedita gestione contemporanea della improvvisa comparsa dell'infezione.

Con la crescita esponenziale, nel brevissimo arco temporale, del contagio, con l'altissimo numero di vittime e di malati, con il mutamento profondo di abitudini e stili di vita, con l'angosciante incertezza derivante dall'impossibilità di prevedere l'uscita dall'emergenza. E, al tempo stesso, con la certezza sconvolgente dei suoi effetti di lunga durata sull'economia, i rapporti sociali, la vita civile, la psicologia individuale e collettiva.

Si capì subito subito che il Covid-19 non era democratico.

Le persone più colpite dal Coronavirus e dalla pandemia

Colpiva tutti, certo. Ma l'eguaglianza apparente non riusciva a nascondere le diseguaglianze sostanziali. Anzi ne costituiva un moltiplicatore, il fattore di drammatico aumento di tutti gli squilibri di diversa natura. Il virus ci metteva di fronte a due ordini di effetti.

Il primo era quello determinato dalle differenti condizioni di partenza. Era il "qui ed ora", per così dire, del divario tra chi era più esposto al contagio e chi lo era meno. Il secondo ordine era il "dopo": gli effetti di media e di lunga durata sulla scala economica, sociale, civile, psicologica, capaci di approfondire ulteriormente il solco tra ricchi e poveri, tra più agiati, meno agiati, disagiati, tra integrati ed esclusi.

In un perverso meccanismo cumulativo, i due ordini di effetti si presentavano fra loro strettamente intrecciati non solo a livello locale e nazionale, ma nella prospettiva globale, in quella che fu definita la prima vera guerra mondiale contro un nemico invisibile a diffusione capillare.

I medici nei reparti Covid

I più colpiti dall'infezione erano in primo luogo i soggetti in rapporto diretto e quotidiano con i contagiati: medici nei reparti Covid degli ospedali (alcuni, soprattutto al principio, costretti ad operare come in un "lazzaretto", privi dei necessari accorgimenti protettivi e degli strumenti più idonei e indispensabili per la diagnosi e la cura); personale sanitario e addetti al servizio trasporto dei pazienti, a contatto con effettivi o potenziali contagiati.

Le attività commerciali e la pandemia

Ma maggiore esposizione coinvolgeva anche operai e produttori di beni essenziali, trasportatori e addetti alla distribuzione, dipendenti dei centri commerciali in contatto con clienti spesso stressati e non sufficientemente consapevoli delle condizioni di duro lavoro



svolto da chi si sacrificava per rendere più accettabile la vita dei cittadini al tempo del Coronavirus.

Le forze dell'ordine in prima linea contro il Coronavirus

E non potevano essere dimenticate le forze di polizia che stavano garantendo il controllo del territorio in una condizione assai difficile. Dunque in tutti questi casi era l'attività professionale a costituire il fattore principale di diseguaglianza tra i più fortunati e, in certo senso, privilegiati e i più esposti al contagio che svolgevano con responsabilità spinta a volte fino al sacrificio, con turni massacranti, il loro lavoro.

Pandemia e solitudine: gli anziani

L'altra categoria era costituita dagli anziani nelle case di cura e di riposo. Qui furono tanti i contagiati e i morti sia per le condizioni di prossimità in cui vivevano, sia per la non specifica preparazione degli operatori, che non potevano garantire adeguata assistenza, sia per i ritardi negli accertamenti e nei soccorsi.

Covid-19: le condizioni dei detenuti

E i detenuti? Stipati in numero sproporzionato in celle anguste incubatrici di virus, avevano attirato l'attenzione persino di Vittorio Feltri, che rimproverò il suo fedele e mitico amico, Matteo Salvini, verso il quale nutriva ammirazione e devozione quasi incondizionate. Il giornalista lo criticò per aver sottovalutato il problema e per non sostenere la decongestione delle carceri attraverso l'invio agli arresti domiciliari dei detenuti meno pericolosi.

I senzatetto e i precari tra solidarietà e paura

Ma anche altre diseguaglianze esplosero al tempo del Coronavirus: tra chi aveva una casa e i senzatetto; tra chi, anche nella limitazione dell'osservanza delle regole, poteva contare comunque sugli affetti familiari, sulla socialità del quartiere, e chi era costretto a vivere in solitudine; tra chi poteva disporre solo del medico di base e chi aveva la possibilità di ricorrere al medico privato; tra i precari, i piccoli commercianti e gli artigiani, i miserabili delle partite Iva e i tanti professionisti e percettori di altissimi redditi, gli evasori fiscali.

Covid-19: il dramma della solitudine

E poi c'era un dramma nel dramma su cui era necessario riflettere: quello della solitudine. L'espressione, alquanto sinistra per la verità, "controlli anti-socialità", "distanziamento sociale" come dispositivo necessario e sacrosanto per fronteggiare l'emergenza virus, e il martellante slogan "io resto a casa" furono introiettati nella mentalità collettiva, nei comportamenti quotidiani della maggioranza e attivarono, a diversi livelli, meccanismi di reazione e autoregolazione.



Ma non tutti godevano di questi privilegi, non tutti potevano permetterseli. Donne e uomini soli sarebbero stati sempre più soli nell'emergenza pandemica. E molti compresero che per il Covid si poteva morire *in* solitudine, quando videro la lunga fila di camion che trasportavano le bare ai cimiteri o agli inceneritori dei morti della Bergamasca. Ma a me venne anche da pensare che tra gli effetti di media durata del contagio avremo forse dovuto piangere ancora più morti *per* solitudine.

LE CONSEGUENZE DEL VIRUS: LA SOLITUDINE DEL MORENTE



Solitudine, silenzio, paura. È il trinomio che ha caratterizzato la condizione degli ammalati gravi da Covid-19 negli ospedali, gli intubati, i ricoverati in terapia intensiva.

Le conseguenze del virus: l'allontanamento dalla famiglia, l'abolizione del rito del commiato e la fame di affetto

Il clima che qui si è vissuto ha accomunato pazienti, personale medico e sanitario, tutti gli operatori a diretto contatto con l'epidemia. I malati esibiscono un carattere comune: sotto il lenzuolo bianco, facce bianche sono ridotte a due occhi neri. Nessuno parla. "Prima – dice la dottoressa Patrizia Trivelli – i malati chiedevano: quando andrò a casa, dove mi mandate,



cosa ho, cosa mi date, cosa mi fate, quando possono venirmi a trovare. Ora no. Solo silenzio, e la paura in fondo allo sguardo. Si affidano a noi, come se il virus li facesse tornare bambini”.

Mauro Pozzer è un fotografo che con le sue immagini in bianco e nero ha documentato il dolore e la solitudine negli ospedali di Vicenza e provincia, soprattutto nei reparti di terapia intensiva e geriatria. Spoglie camere da letto in garage per il personale sanitario, che ha paura di tornare a casa col rischio di contagiare genitori, figli e altri parenti; gli effetti personali dei pazienti morti accumulati nei sotterranei del reparto malattie infettive, in attesa di essere bruciati; gli occhi degli anziani che si illuminano nel vedere figli e nipoti attraverso il tablet, i loro teneri baci impressi su quelle immagini, surrogato tecnologico della presenza fisica. Quello di Pozzer è un vero archivio storico del Covid, eloquente più di tante altre fonti.

La “solitudine del morente” è la fine di una persona tolta dal suo luogo di vita. È il senso del distacco per sempre. Conclude la silenziosa esclusione dalla comunità umana degli individui senescenti e morenti, il progressivo raffreddamento del loro rapporto col mondo. Secondo Norbert Elias (autore del libro *La solitudine del morente*) la nostra società ha rimosso la sofferenza e la morte perché sono fonti di malessere e di disagio per chi rimane in vita. L’allontanamento della morte è un aspetto del processo di civilizzazione. Quindi il novantenne Elias auspica che il distacco dal mondo non avvenga in totale solitudine.

La ricerca storica ed empirica ha smentito Elias. Marzio Barbagli ha scritto che “la cerimonia domestica della morte” è spesso rimasta una chimera nella storia. Guerre, carestie, epidemie stanno a dimostrarlo. Piuttosto sono altri i cambiamenti prodotti dalla società attuale: l’aumento della durata media della vita, l’allentamento dei legami familiari, “l’eclissi del sacro”, i progressi della microbiologia, della batteriologia, le più avanzate conoscenze mediche, l’“ospedalizzazione della morte” che ha come obiettivo, tra gli altri, la riduzione della sofferenza e il diritto di sapere del paziente.

Sia Elias che Barbagli convengono comunque su due fattori: la morte, generalmente, riunisce parenti e amici in una ritualità che ha cambiato forme, ma che persiste; ciascuna morte è un evento unico. Col Covid-19 si muore invece lontani dall’ultimo saluto, i moribondi diventano quasi numeri all’interno di serie statistiche e quindi la morte perde il suo carattere di evento unico.

Il 28 marzo 2020 viene reso noto il testo di un appello firmato da un gruppo di teologi e pastori laici: “La morte è entrata nelle nostre case. Ogni giorno – vi si legge – riceviamo con sgomento le cifre dei decessi a causa del virus. È diventato un bollettino di guerra guardare il telefono, leggere e ascoltare le notizie di cronaca.

Dietro l’anonimato dei numeri ci sono volti, nomi, storie, persone che hanno intersecato le nostre vite: i nostri genitori, parenti, amici, colleghi e conoscenti. Molti di loro hanno vissuto la tragedia di morire da soli, senza l’affetto dei loro cari. Potrebbe accadere anche a noi. Il



virus colpisce in modo indistinto. Potrebbe succedere anche a noi di trovarci in ospedale, da soli, senza la presenza di un familiare. Si pensa con spavento alla propria morte, ma ora appare ancora più temibile l'idea di doverla affrontare nella solitudine senza la possibilità di congedarsi dai propri cari. Sappiamo che da sempre il reparto di terapia intensiva è luogo interdetto ai visitatori; e che nei momenti di epidemia le cautele si fanno ancora più stringenti.

Tuttavia nel dibattito democratico che non dovrebbe venir meno anche in questi momenti di emergenza vorremmo richiamare l'attenzione sul venir meno del carattere umanizzante del morire, senza il quale si lascia la persona morente nella solitudine affettiva. Chi muore da solo non ha la possibilità di far sentire la propria voce, le sue ultime volontà. Al massimo, le si può consegnare al personale medico.

Un metro di misura dell'umanità di una società civile è dato dal tutelare i più deboli, dando voce a quanti non hanno voce. Riteniamo che anche questo rivesta il carattere di emergenza che muove le decisioni di questi giorni. Chiediamo dunque che ci si interroghi seriamente su questo aspetto e che si provi a formulare un protocollo che tenga assieme le ragioni della salute con quelle degli affetti.

È veramente improponibile pensare che una persona cara, nell'assoluto rispetto delle norme sanitarie, possa essere presente per accompagnare un proprio congiunto nel delicato momento del passaggio dalla vita alla morte? Si può, con fatica, accettare la solitudine della tumulazione: una volta passata l'emergenza, ci potranno essere gesti pubblici per elaborare il lutto. Ma per chi muore non si possono differire i tempi: c'è un unico momento. Nessuno merita di morire da solo, nemmeno in una situazione come l'attuale, sotto il ricatto del sacrificio per il bene dei propri cari.

Come il personale sanitario, con le dovute cautele, può avvicinarsi al morente, così, a nostro giudizio, è necessario pensare di prevedere la presenza di un congiunto". E così conclude l'appello: "Nell'emergenza, insieme all'eccellenza sanitaria e al governo politico della situazione, facciamo emergere anche una chiara attenzione al profilo umano di quanti sono vittime dell'epidemia".



“CARI MIEI FIGLI E NIPOTI VI SCRIVO...” UNA STRUGGENTE LETTERA DI ADDIO

È straziante la lettera di addio scritta dal nonno, morto in una residenza per anziani:

“Da questo letto senza cuore scelgo di scrivervi, cari miei figli e nipoti (...) Comprendo di non avere più tanti giorni, dal mio respiro sento che mi resta solo questa esile mano a stringere una penna ricevuta per grazia da una giovane donna che ha la tua età, Elisa mia cara.

È l'unica persona che in questo ospizio mi ha regalato qualche sorriso, ma da quando poi porta anche lei la mascherina, riesco solo a intravedere un po' di luce dai suoi occhi, uno sguardo diverso da quello delle altre assistenti che neanche ti salutano. Non volevo dirvelo per non recarvi dispiacere su dispiacere sapendo quanto avrete sofferto nel lasciarmi dentro questa bella *prigione*.

Sì, così l'ho pensata ricordando un testo scritto da quel prete romagnolo, don Oreste Benzi, che parlava di questi posti come di *prigioni dorate*. Sembra infatti che non manchi niente, ma non è così... manca la cosa più importante, la vostra carezza, il sentirmi chiedere tante volte al giorno: come stai, nonno? Gli abbracci e i tanti baci, le urla della mamma che fate dannare e poi quel mio finto dolore per spostare l'attenzione e far dimenticare tutto.

In questi mesi mi è mancato l'odore della mia casa, il vostro profumo, i sorrisi, raccontarvi le mie storie e persino le tante discussioni. Questo è vivere, è stare in famiglia, con le persone che si amano e sentirsi voluti bene, e voi me ne avete voluto così tanto non facendomi sentire solo dopo la morte di quella donna con la quale ho vissuto per 60 anni insieme, sempre insieme... Ora non ce la faccio più a scrivere e quindi devo almeno dire una cosa ai miei nipoti... e magari a tutti quelli del mondo.

Non è stata vostra madre a portarmi qui, ma sono stato io a convincere i miei figli, i vostri genitori per non dare fastidio a nessuno. Nella mia vita non ho mai voluto essere di peso a nessuno, forse sarà stato anche per orgoglio e quando ho visto di non essere più autonomo, non potevo lasciarvi questo brutto ricordo di me, di un uomo del tutto inerme, incapace di svolgere qualsiasi funzione. Certo non potevo mai immaginare di finire in un luogo del genere.

Apparentemente tutto pulito e in ordine, ci sono anche alcune persone educate, ma poi di fatto noi siamo solo dei numeri, per me è stato come entrare già in una cella frigorifero. In questi mesi mi sono anche chiesto più volte: ma quelli perché hanno scelto questo lavoro? Se poi sono sempre nervosi, scorbutici, cattivi? Una volta quell'uomo delle pulizie mi disse all'orecchio: sai perché quella quando parla ti urla? Perché racconta sempre di quanto era



violento suo padre, una così con quali occhi può guardare un uomo? Che Dio abbia pietà di lei.

Ma allora perché fa questo lavoro? Tutta questa grande psicologia, che ho visto esaltare in questi ultimi decenni, è servita solo a fare del male ai più deboli? A manipolare le coscienze e i tribunali? Non voglio aggiungere altro perché non cerco vendetta. Ma vorrei che sappiate tutti che per me non dovrebbero esistere le case di riposo, le Rsa, le *prigioni dorate*, e quindi sì, ora che sto morendo lo posso dire: mi sono pentito.

Se potessi tornare indietro, supplicherei mia figlia di farmi restare con voi fino all'ultimo respiro, almeno il dolore delle vostre lacrime unite alle mie avrebbero avuto più senso di quelle di un povero vecchio, qui dentro anonimo, isolato e trattato come un oggetto arrugginito e quindi anche pericoloso.

Questo Coronavirus ci porterà al patibolo ma io già mi sentivo dalle grida e i modi sgarbati che ormai dovrò sopportare ancora per poco... L'altro giorno l'infermiera mi ha già preannunciato che se peggioro forse mi intuberanno o forse no. La mia dignità di uomo, di persona per bene e sempre gentile ed educata è stata già uccisa. Sai, Michelina, la barba me la tagliavano solo quando sapevano che stavate arrivando e così il cambio.

Ma non fate nulla... vi prego. Non cerco la giustizia terrena, spesso anche questa è così deludente e infelice. Fate sapere ai miei nipoti (e ai tanti figli e nipoti) che prima del Coronavirus c'è un'altra cosa più grave che uccide: l'assenza del pur minimo rispetto per l'altro, l'incoscienza più totale.

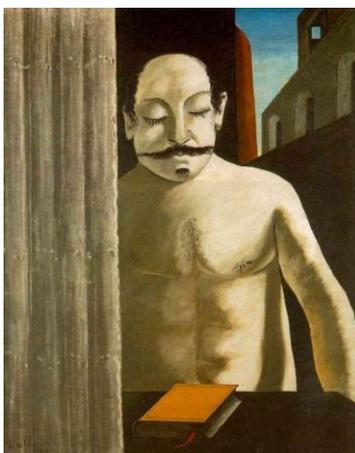
E noi, i vecchi chiamati con un numeretto, quando non ci saremo più, continueremo da lassù a bussare dal cielo a quelle coscienze che ci hanno gravemente offeso affinché si risvegliano, cambino rotta, prima che venga fatto a loro ciò che è stato fatto a noi".



LA RESPONSABILITA': LE FONDAZIONI ETICHE

Ascoltare l'indicibile, vedere l'invisibile

Domenico Cassano



G. De Chirico, *Il cervello del bambino*, 1914, olio su tela

Introduzione

Definire le fondazioni etiche della umana responsabilità è un aspetto di primaria importanza per chi, come noi, opera nel campo della Medicina, nella fattispecie nel delicato settore della Neuro-Psichiatria. Di tale argomento analizzeremo gli aspetti portanti, limitandoci a sottolinearne quelli fondamentali e più fortemente caratterizzanti.

Il significato del termine

“Responsabile” è una parola polisemica, vale a dire dai molteplici significati, come desumibile dal consulto di un dizionario della lingua italiana, quale quello indicato in Fig. 1 (v. Tab.1) [1].

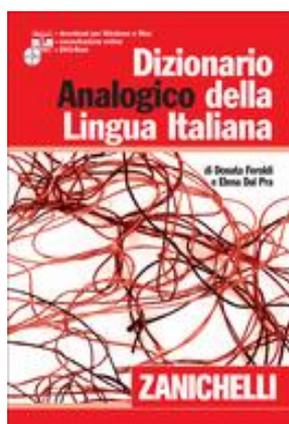


Fig. 1

Tab. 1

Significato del termine “**Responsabile**” secondo il Dizionario analogico della lingua italiana di Dal Pra e Feroldi, 2011

1. che deve rendere ragione delle azioni proprie o altrui: *ciascuno è responsabile di sé stesso; non sono responsabile delle tue scelte; essere responsabile dell'amministrazione di un ufficio*
2. conscio delle proprie responsabilità: *essere una persona responsabile*
3. colpevole, reo: *rendersi responsabile di un grave reato*
4. che causa, che origina un processo negativo: *agente responsabile di una malattia*
5. (dir.) chi è tenuto a risarcire il danno provocato da un atto illecito
6. si dice delle attività svolte secondo principi di giustizia sociale ed economica nel pieno rispetto dell'ambiente e delle altre culture: *turismo, consumo responsabile.*



Essa si ritrova per la prima volta nell'opera *The Federalist*, una raccolta di saggi pubblicati nel 1778 miranti ad illustrare i vantaggi della nuova Costituzione degli Stati Uniti d'America, a tutt'oggi considerata un insuperato classico di scienza politica. Nel libro si legge testualmente che *“il governo degli Stati Uniti è responsabile del proprio operato nei confronti del popolo che gli ha delegato i suoi poteri”* (v. fig. 2).

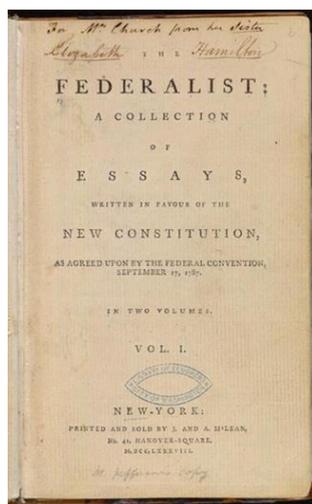


Fig. 2 - *The Federalist* by Alexander Hamilton, John Jay e James Madison, 1788

Parafrasando Umberto Galimberti, si definisce responsabile *“un’azione compiuta in maniera cosciente, volontaria, autonoma, libera da costrizioni o impedimenti, orientata a conseguire finalità dotate di senso”* [2].

Romano Guardini, teologo e scrittore naturalizzato tedesco, amplia il significato del termine, conferendo all’accezione espressa da Galimberti una connotazione più squisitamente etica.

“Essere uomini - afferma - significa essere responsabili dell’esistenza, essere chiamati al bene: è questo che conferisce senso alla vita”. In tal senso, *responsabile* è *“un’azione compiuta in maniera cosciente, volontaria, autonoma, libera da costrizioni o impedimenti, finalizzata al bene comune”* [3].

Dal punto di vista etimologico, la parola in oggetto deriva dal latino *respondĕo*, che ha un doppio significato (v. tab. 2), potendo intendersi anche come *rispondere* (a voce o per iscritto), *replicare*, *ribattere*. In tale accezione, si comprende bene come nella definizione di responsabilità sia implicita la necessità di una relazione. Friedrich Nietzsche nel prologo di *«Così parlò Zarathustra»* scrive che *«la grandezza dell’uomo è di essere un ponte non uno scopo...Sono i ponti che ci uniscono»*: in tal senso la responsabilità è la premessa fondamentale alla creazione di relazioni umane [4].



Tab. 2

Etimologia del termine responsabilità: dal latino *respondĕo*, verbo transitivo e intransitivo nel doppio significato di

- *rispondere a voce o per iscritto, replicare, ribattere*
- *riflettersi, riecheggiare, risuonare*

La responsabilità della parola

Siamo responsabili delle parole che diciamo. *Verba non volant*: le parole sono pietre: ciò che andiamo affermando non è un atto da poco. Bisogna agire pensando anche alle parole, controllando quelle che utilizziamo, valutando con attenzione ciò che ascoltiamo. Esse permangono e possono influenzare i nostri stati d'animo, la sensibilità, le fragilità di chi le ascolta. Dunque, rifuggire dalla mala comunicazione, dalle parole irresponsabili.

Paul Celan, il grande poeta rumeno di origini ebraiche, naturalizzato tedesco, morto suicida a 50 anni (Fig. 3), in una struggente poesia, dal titolo *Quanta fatica per una parola*, lascia comprendere quanto sia difficile trovare la giusta parola, ma anche dimenticarla: le ferite e le angosce che si sprigionano da una parola infelice o sbagliata possono incidere nella nostra memoria, diventando incancellabili.

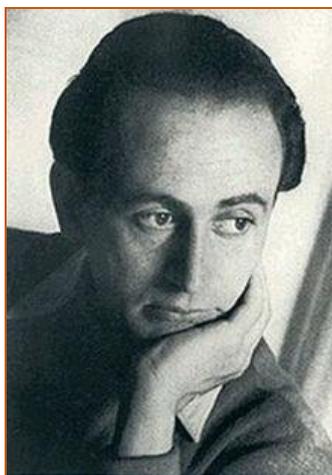


Fig. 3 - Paul Celan (1920-1970)

Egli scrive *“Quanta fatica per una parola /in questi giorni che sono smemorati... in un trafitto autunno”*: nella trama dei giorni che passano, che cambiano e ci cambiano, ecco l'incessante lavoro di trovare le parole che diano un significato al sentire, che rendano capaci l'ascolto. Non le tante, troppe, parole che diciamo sempre, di continuo, quelle che giudicano e condannano e che facilmente viaggiano sulla bocca di tutti [5].



La fatica sta nelle parole che usiamo, che vorremmo, potremmo usare con chi ci è più vicino, con chi è parte della nostra vita. E quante parole non riusciamo a dire...

Sta a noi decidere cosa e come dire: abbiamo la responsabilità di scegliere i termini, di strutturare le frasi, di governare i tempi del dire e dell'ascoltare, di attendere l'esito e, soprattutto di attivare una relazione. Le parole che si dicono lasciano una traccia; quelle scritte ancora di più.

Platone, nel Fedro, afferma: *“Nello scrivere un testo, di qualsiasi natura sia, e anche una semplice lettera, non dovremmo mai dimenticare che delle parole scritte siamo (forse) ancora più responsabili che delle parole che diciamo: ogni testo scritto non può non essere esposto a mille possibili interpretazioni”* [6].



Fig. 4

La responsabilità dei gesti, espressi o mancati

Siamo anche responsabili delle nostre azioni: esse sono rivelatrici del nostro sentire. Analizzando i semplici gesti – quali stringere le mani, guardare negli occhi, lavare i piedi e chinarsi a baciarli – compiuti da papa Francesco nella quotidianità del suo pontificato il vaticanista Mimmo Muolo, afferma che Bergoglio, attraverso tali azioni concrete, sta davvero scrivendo un' "enciclica dei gesti": non semplici atteggiamenti che suscitano simpatia ma azioni che sono magistero a tutti gli effetti [7] (fig. 4).

Un diverso modo di essere responsabili: conoscere se stessi e gli altri

Già gli antichi greci consideravano la conoscenza di sé il punto di partenza per affrontare la vita e i suoi disagi. *“O Uomo, conosci te stesso e conoscerai l'Universo e gli Dei”*: è la frase incisa sul frontone del Tempio di Apollo a Delfi. Conoscersi significa non solo tenere per mano le redini della propria esistenza ma anche entrare in connessione con gli altri, favorendone l'empatia. Eugenio Borgna afferma che *«non c'è conoscenza se identità e alterità non si intrecciano l'una all'altra»* [8].





Fig. 5 - Dietrich Bonhoeffer (1906-1945)

Emblematica al proposito è una poesia dal titolo *“Chi sono?”* (*Wer Bin Ich?*) scritta da Dietrich Bonhoeffer, il pastore luterano morto per impiccagione nel campo di concentramento di Flossenbürg per ordine dello stesso Hitler, reo di aver tramato contro il nazismo (Fig. 5). Essa ci aiuta a capire quanto non sia affatto scontato il conoscersi laddove, di contro, non mancano momenti della nostra esistenza in cui è facile “perdersi” fino a non più riconoscersi esitando in vissuti di disagio e smarrimento tali da rendere perfino difficile il relazionarsi con gli altri [9].

La responsabilità delle emozioni, nostre e altrui

Altro aspetto importante è quello relativo alla sfera delle emozioni.

Leopardi nello Zibaldone scrive: *“la ragione è la carnefice del genere umano... La ragion pura e senza mescolanza è fonte immediata, e per sua natura, di assoluta e necessaria pazzia»*. Egli aggiunge che *“la ragione non è mai efficace come la passione”*, e, ancora, *«non bisogna estinguere la passione colla ragione, ma convertir la ragione in passione, fare che il dovere, la virtù e l'eroismo diventino passione»* [10].

Dal modo con cui esprimiamo il nostro sentire e dalla capacità di regolarlo noi forniamo indicazioni all'interlocutore sul nostro modo di essere, condizionandone a sua volta l'atteggiamento.

Il coinvolgimento empatico va inteso come la capacità di riconoscere e accogliere le aspettative ed esigenze dell'altro, rendendogli altresì possibile il porre in risalto le sue risorse.

Lo psichiatra Manfred Bleuler (Fig. 6) afferma che *“non c'è cura senza emozioni”* e che noi medici *“siamo chiamati a svolgere una medicina responsabile e umana che non può non occuparsi ogni volta delle emozioni ferite»* [11].





Fig. 6 - Manfred Bleuler (1903-1994)

Riconoscere la tristezza

La tristezza - quel sentimento speculare alla felicità - si manifesta con molteplici volti anche se i segnali che essa ci invia sono fortemente caratterizzanti: senso di inutilità, vuoto, mancanza di piacere, abbattimento fisico. E' la spia di una *perdita*, di un disagio profondo. Per questo essa va compresa, riconosciuta sì da poterla dominare fino ad abbatterla.

George Bernanos, il grande scrittore francese (Fig. 7), scrive che *"la gioia affonda le sue radici nella tristezza che è la sostanza dell'uomo da quando ha perduto il paradiso"* [12].



Fig. 7 - Georges Bernanos (1888-1948)

Ecco quanto scrive Françoise Sagan nel suo romanzo *Buongiorno tristezza*, pubblicato nel 1954: "All'umana esistenza va annessa una tristezza fondamentale, inevitabile. Più in particolare, questa tristezza fornisce il fondo oscuro in cui si radicano la consapevolezza e la conoscenza. Tale fondo oscuro, in realtà, deve essere la base di ogni percezione, di ogni



processo mentale. Il pensiero è rigorosamente inseparabile da una «*melanconia profonda, indistruttibile*» [13].

E ancora, citando lo scrittore francese George Steiner: “*In ogni pensiero questa radiazione primitiva, questa «materia oscura» è una tristezza, una pesantezza dell’animo (Schwermut) che è anche creativa. L’esistenza umana, la vita dell’intelletto, significa un’esperienza di questa melanconia e la capacità vitale di superarla* [14].”

L’attenzione è responsabilità

Strettamente correlata al senso di responsabilità individuale è l’attenzione, sostenuta da comportamenti consapevoli, ispirata alle norme etiche vigenti, sì da prevenire azioni errate o fallimentari.



Fig. 8 – Cristina Campo, pseudonimo di Vittoria Guerrini (1923-1977)

L’eccelsa letterata Cristina Campo, definita “trappista della perfezione” (Fig. 8), nel suo libro “Gli imperdonabili” scrive, a proposito dell’attenzione che «...*nella sua più pura forma, il suo nome più esatto è la responsabilità (...), l’intesa fra gli esseri, l’opposizione al male. Perché veramente ogni errore umano e spirituale non è, in essenza, se non disattenzione. Chiedere a un uomo di non distrarsi mai, di sottrarre senza riposo all’equivoco dell’immaginazione, alla pigrizia dell’abitudine, all’ipnosi del costume, la sua facoltà di attenzione, è chiedergli di attuare la sua massima forma*»; ella aggiunge: «...*è chiedergli di qualcosa di molto prossimo alla santità in un tempo che sembra perseguire soltanto, con cieca furia e agghiacciante successo, il divorzio totale della mente umana dalla propria facoltà di attenzione*» [15].

Sempre a proposito dell’attenzione, Simone Weil, la filosofa, mistica e scrittrice francese (Fig. 9), scrive: «*L’attenzione, nel suo grado più elevato, e la preghiera sono la stessa cosa.*



L'attenzione è uno sforzo, forse il più grande degli sforzi... . Di per sé non comporta fatica. L'attenzione è distaccarsi da sé e rientrare in se stessi, così come si inspira e si espira. Venti minuti di attenzione intensa e senza fatica valgono infinitamente più di tre ore d'applicazione con la fronte corrugata, che fanno dire, con la sensazione di aver fatto il proprio dovere: "Ho lavorato molto". Ma, al di là delle apparenze, è molto più difficile».



Fig. 9 - Simone Adolphine Weil (1909-1943)

Ella aggiunge: *«L'attenzione consiste nel sospendere il proprio pensiero, nel lasciarlo disponibile, vuoto e permeabile all'oggetto, nel mantenere in se stessi, in prossimità del pensiero ma a un livello inferiore, e senza che vi sia contatto, le diverse conoscenze acquisite che si è costretti a utilizzare»* [16].

Nel corso degli innumerevoli incontri che caratterizzano la nostra esistenza - sino talora a segnarla - dobbiamo avvertire la responsabilità di metterci in gioco fino in fondo. Allorquando siamo chiamati ad assolvere a una richiesta di aiuto riusciamo a rispondere appieno solo se vive in noi un'attenzione, così come mirabilmente descritto da Cristina Campo e Simone Weil.

Conclusioni

Per concludere, ho cercato in maniera sommaria di definire i cardini portanti della responsabilità, senza purtuttavia avere la pretesa di aver esaurito i molteplici aspetti che caratterizzano questo complesso tema. Fondamentale è l'averne definito la sua dimensione relazionale, nonché l'intima connessione con l'interiorità e la coscienza morale, nostra e degli altri, nel rispetto dell'umana dignità.



References

- [1] D. Feroldi e E. Dal Pra, Dizionario analogico della lingua italiana, Zanichelli, Milano 2011.
- [2] U. Galimberti, Psicologia, Garzanti, Milano 1999.
- [3] R. Guardini, Etica, Morcelliana, Brescia 2001.
- [4] F. Nietzsche, Umano, troppo umano, Adelphi, Milano 1975.
- [5] P. Celan, Poesie, a cura di G. Bevilacqua, Mondadori, Milano, 1998.
- [6] Platone, Fedro, traduzione a cura di Mauro Bonazzi, Einaudi, Torino 2011.
- [7] M. Muolo, L'enciclica dei gesti di papa Francesco, Edizioni Paoline, 2017.
- [8] E. Borgna, Le parole che ci salvano, Einaudi, Torino, 2017.
- [9] D. Bonhoeffer, Resistenza e resa, Trad. di A. Gallas, Queriniana, Brescia 2002.
- [10] G. Leopardi, Zibaldone di pensieri in Tutte le opere,, a cura di Francesco Flora, Mondadori, Milano, 1973.
- [11] Bleuler, M., & Bleuler, R. (1986). Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien: Eugen Bleuler. British Journal of Psychiatry, 149, 1986.
- [12] G. Bernanos, Diario di un curato di campagna, San Paolo edizioni, 2019.
- [13] Françoise Sagan, Buongiorno tristezza, Ed. TEA, 2019.
- [14] G. Steiner, Dieci (possibili) ragioni della tristezza del pensiero, Garzanti, Milano, 2007.
- [15] C. Campo, Gli imperdonabili, Adelphi, Milano, 1987.
- [16] S. Weil, Attesa di Dio, a cura di M. C. Sala, Adelphi, Milano, 2008.



RUBRICA: LA LEGGE NELLA MEDICINA a cura di Vincenzo Galatro

La rubrica affronta tematiche sulla Responsabilità medico-sanitaria e sulla Medicina Legale, argomenti che interessano la salute e la sanità, oggetto di normative e disciplinati dalla legge. Commenti e interpretazioni normative sulla base della più accreditata dottrina e aggiornata giurisprudenza.

La trattazione affronta le più importanti ed attuali questioni relative alla tutela legale del diritto alla salute, al diritto sanitario e alla responsabilità medico-sanitaria (Responsabilità medica civile e penale, responsabilità del medico strutturato e dell'ente ospedaliero, danno alla salute e danno da perdita di chance, responsabilità omissiva, violazione del consenso informato, responsabilità medica di équipe, ecc.), riportando i maggiori orientamenti teorici e giurisprudenziali in materia di responsabilità medica e sanitaria.



Vincenzo Galatro è docente e ricercatore presso Università in Italia e all'estero, ha svolto attività di ricerca e di divulgazione scientifica, a livello nazionale e internazionale, intervistato dai più importanti *mass media* e ospite in programmi e trasmissioni radiofoniche e televisive della RAI.

Avvocato, Digital Lawyer, Consulente Legale, Negoziatore e Mediatore Professionista abilitato (Ministero della Giustizia), specializzato in Bioetica, Neurobioetica, Psicologia Legale e Forense, Psicologia della Salute, Neuroscienze Cognitive, Diritto Sanitario e Responsabilità Medica e Sanitaria, *Alternative Dispute Resolution* (ADR) e Mediazione in ambito Medico-Sanitario.

LA RESPONSABILITÀ CIVILE DEL MEDICO: CONFIGURAZIONE, NATURA GIURIDICA E ONERE DELLA PROVA. (PARTE I)

Guida sulla responsabilità medico-sanitaria, aggiornata alla riforma Gelli-Bianco (L. n. 24/2017).

La responsabilità medica è una particolare tipologia di responsabilità professionale nella quale può incorrere chi, nell'esercizio di un'attività sanitaria, cagiona danni al paziente, derivanti da errori, omissioni o in violazione degli obblighi inerenti alla stessa attività medico-sanitaria.

Il concetto di responsabilità medica si riferisce all'azione di un sistema composito in cui il soggetto è destinatario di prestazioni mediche di ogni tipo (diagnostiche, preventive,



ospedaliere, terapeutiche, chirurgiche, estetiche, assistenziali, ecc.) svolte da medici e personale con diversificate qualificazioni, quali infermieri, assistenti sanitari, tecnici di radiologia medica, tecnici di riabilitazione, ecc.

La casistica degli interventi medico-sanitari è comprensibilmente molto ampia: si va dal prevenire l'insorgenza di possibili patologie attraverso pratiche di natura sanitaria - dimostrate efficaci nell'esperienza e nell'osservazione quotidiana - a tutte quelle metodiche finalizzate a lenire la condizione di un malato incurabile, nelle ipotesi più estreme.

Il concetto di responsabilità attiene dunque all'obbligo di rispondere delle conseguenze derivanti dall'illecita condotta, commissiva od omissiva che sia, certamente posta in essere in violazione di una norma.

La responsabilità medica è la responsabilità professionale di chi esercita un'attività sanitaria per i danni derivati al paziente da errori, omissioni o in violazione degli obblighi inerenti all'attività stessa.



Fig. 1 - Responsabilità medico-sanitaria commissiva e omissiva.

Nel precedente contributo ci siamo soffermati sulla trattazione delle più importanti ed attuali questioni relative alla responsabilità medico-sanitaria relative alla colpa, al nesso di causalità e all'evento e sulla necessità di distinguere la responsabilità giuridica in senso stretto da altre tipologie di responsabilità in cui il medico o l'operatore sanitario può incappare.



A seconda dei diversi ambiti operativi della norma violata, avremo differenti tipi di responsabilità: può infatti configurarsi una c.d. “responsabilità morale”, quindi fuori dal giuridicamente rilevante oppure di una “responsabilità amministrativo-disciplinare”, quando sono violati obblighi relativi al servizio prestato, ai doveri d'ufficio o a regole di deontologia professionale, con la conseguente comminatoria di sanzioni dell'Ente di appartenenza o dell'Ordine Professionale.

Qui vogliamo approfondire la responsabilità civile del medico, delineandone gli elementi costitutivi, le norme di riferimento e gli effetti giuridici delle violazioni normative dal punto di vista sanzionatorio.

La responsabilità giuridica medico-sanitaria si configura per la violazione di una norma civile o penale e, pertanto, la responsabilità medica sarà, a seconda della natura della norma violata, una responsabilità medica civile o penale, o allo stesso tempo, civile e penale.

Quindi, nell’ambito della responsabilità medico-sanitaria, la *summa divisio* è tra responsabilità medica civile e responsabilità medica penale.



Fig. 2 - Responsabilità medico-sanitaria.

In generale, possiamo dire che la responsabilità civile – che deriva sempre dalla violazione di una norma che regola i rapporti tra i soggetti privati – comporta l’obbligo di risarcire i danni causati a un’altra persona (c.d. soggetto danneggiato).

L’obbligo incombe su chi ha commesso fatti illeciti o non ha adempito gli impegni contrattuali che aveva assunto.

La responsabilità penale, invece, è diretta conseguenza della violazione di una norma penale e, quindi, della commissione di un reato.

In tal caso, la conseguenza è una pena che può consistere in una sanzione pecuniaria (multa o ammenda) da versare allo stato o nella detenzione (reclusione o arresto).





Fig. 3 - Responsabilità e sanzioni.

Tuttavia, anche dalla responsabilità penale deriva quasi sempre un obbligo risarcitorio verso la vittima del reato.

Pertanto, l'atto illecito comporta una responsabilità civile (con conseguente obbligo di risarcire) o penale (con conseguente condanna penale) a carico di chi lo ha posto in essere. È possibile che lo stesso fatto costituisca al contempo sia un illecito civile che un illecito penale. In tal caso, il reo potrà subire una condanna penale e sarà anche tenuto a risarcire il danno causato.

Nel caso della responsabilità civile del medico la norma violata è di natura civile.

In genere, tale tipo di responsabilità deriva dai danni cagionati ai pazienti da errori od omissioni dei sanitari, quando vengono lesi la vita o l'integrità psicofisica di un soggetto.

Quindi è evidente come l'evento dannoso può derivare da una varietà di comportamenti medici commissivi, ma non solo: anche un'omissione o un ritardo diagnostico-terapeutico può provocare un danno al paziente, con conseguenze che una tempestiva esecuzione avrebbe evitato o reso meno gravi.

Quando gli effetti conseguiti non sono quelli sperati è possibile che ai sanitari possano essere attribuiti, secondo le ipotesi più frequenti, errori diagnostici, terapeutici o da omessa vigilanza e conseguentemente la sussistenza di una responsabilità penale o civile per l'aggravamento della situazione del paziente o addirittura per la sua morte.

Per poter verificare la responsabilità medica è utile analizzare la natura della prestazione medica e la fonte delle obbligazioni nascenti in capo a chi esercita un'attività sanitaria.



In materia di responsabilità professionale, infatti, al fine di stabilire la prestazione dovuta dal sanitario, per diverso tempo ha assunto un ruolo importante la distinzione tra obbligazioni di mezzi e obbligazioni di risultato.

In particolare, per obbligazioni di mezzi si intende che la prestazione - dedotta, ad esempio, nel contratto intercorso tra medico e paziente - si identifica con il mezzo e non con il risultato. In altre parole, il buon esito dell'intervento non può essere garantito, ma oggetto dell'obbligazione di mezzi è il comportamento diligente del sanitario.

Viceversa, nelle obbligazioni di risultato, la prestazione dedotta in contratto viene garantita dal medico, e pertanto la mancata guarigione del paziente, nonostante lo sforzo di diligenza richiesto, è imputata a titolo di responsabilità da inadempimento.

Pertanto, l'oggetto dell'obbligazione di risultato è la riuscita dell'intervento, che in caso contrario, determina *ipso facto* la responsabilità del medico e il diritto al risarcimento del danno.

Tuttavia, la distinzione tra obbligazioni di mezzi e obbligazioni di risultati appena analizzata, può ritenersi superata dall'attuale elaborazione giurisprudenziale e dottrinale.

Infatti, anche se teoricamente non è possibile garantire al cento per cento il buon esito delle cure prescritte, data la c.d. alea biologica, l'attuale orientamento giurisprudenziale tende ad applicare il principio *res ipsa loquitur* (o delle vincolatività del risultato), con riferimento a prestazioni sanitarie che rientrano nell'ambito dei c.d. interventi di *routine*.

Tuttavia, se in linea generale può giungersi a questa affermazione di principio, occorre sottolineare che in ambito medico non può darsi nulla per certo e per scontato, dovendosi analizzare in concreto ogni singola fattispecie.

A prescindere dalla configurazione di una responsabilità contrattuale o extracontrattuale del medico, nel caso di prestazioni di facile esecuzione (c.d. interventi di elezione), la giurisprudenza trasferisce in capo al sanitario l'onere probatorio di dimostrare che l'intervento non rientra nell'ambito delle prestazioni di *routine*.



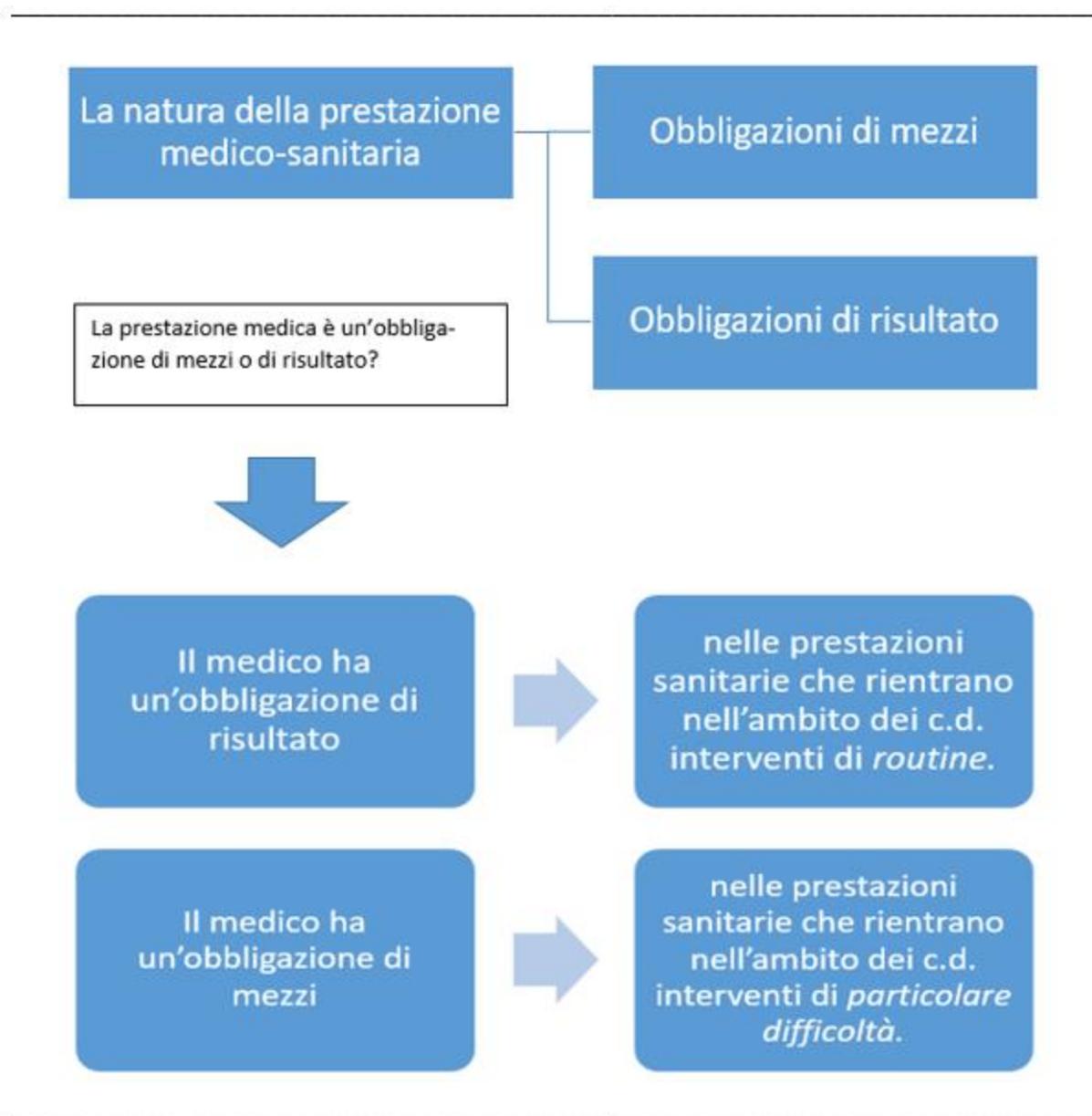


Fig. 4 - La natura della prestazione medica: obbligazioni di mezzi e di risultati.

Nell'ambito della trattazione della responsabilità civile del medico, un'imprescindibile ed un'annosa questione è stata sempre la precisa individuazione della natura giuridica di tale tipo di responsabilità.

La responsabilità civile, infatti, secondo la sua classica distinzione, può essere di due tipi:

- **responsabilità contrattuale:** quando è violato un dovere specifico scaturente da un contratto tra danneggiante e danneggiato;

- **responsabilità extracontrattuale** (o aquiliana, dall'antica "*lex Aquilia de damno iniura dato*" del diritto romano): in tal caso la responsabilità scaturisce dal generico dovere di non danneggiare gli altri.

Questo significa che la responsabilità civile del medico deriva principalmente da due tipi di fonti di obbligazione professionale:

1. La responsabilità contrattuale (art. 1218 e seguenti, c.c.), derivante dalla stipulazione del c.d. "contratto di ospitalità" tra struttura e paziente o tra medico e paziente; in questo caso preesiste un rapporto di tipo obbligatorio;
2. La responsabilità extracontrattuale (art. 2043 c.c.), derivante dal principio del *neminem laedere*, in mancanza di una pattuizione *ab origine* tra medico e paziente; in questo caso, invece, non c'è preesistenza di un rapporto di tipo obbligatorio.



Fig. 5 - Responsabilità civile del medico: differenza tra responsabilità contrattuale ed extracontrattuale.

Una prima differenza sostanziale che *ictu oculi* possiamo cogliere tra responsabilità civile contrattuale ed extracontrattuale è la diversa fonte giuridica alla base della nascita dell'obbligazione medico-sanitaria.

La responsabilità contrattuale del medico trova, infatti, la sua fonte giuridica nel contratto ed è collocata nell'art. 1218 del codice civile, secondo cui «il debitore che non esegue



esattamente la prestazione dovuta è tenuto al risarcimento del danno, se non prova che l'inadempimento o il ritardo è stato determinato da impossibilità della prestazione da causa a lui non imputabile».

La responsabilità extracontrattuale, invece, prevista e disciplinata dall'art. 2043 del codice civile, trova la sua genesi nella commissione di un illecito e prescrive che «qualunque fatto doloso o colposo, che cagiona ad altri un danno ingiusto, obbliga colui che ha commesso il fatto a risarcire il danno».

La differenza tra responsabilità contrattuale ed extracontrattuale si gioca anche sotto un piano processuale:

- nella responsabilità contrattuale, l'attore deve provare solo il fatto mentre la colpa è presunta;
- nella responsabilità extracontrattuale, invece, l'attore deve provare il fatto e la colpa della controparte.

Esistono anche diversi termini di prescrizione:

- La responsabilità contrattuale si prescrive in 10 anni;
- La responsabilità extracontrattuale si prescrive in cinque anni.

Infine la differenza riguarda anche i danni risarcibili:

- la responsabilità contrattuale prevede il risarcimento solo dei danni prevedibili, mentre quelli imprevedibili lo sono solo se sussiste la malafede altrui;
- nel caso di responsabilità extracontrattuale sono risarcibili anche i danni imprevedibili.

La condotta colposa posta in essere dal sanitario viene imputata – sia in sede civile che penale – qualora siano presenti i seguenti elementi:

- a) l'evento dannoso (o *eventum damni*), cioè il verificarsi di un evento pregiudizievole per la salute del paziente;
- b) il nesso di causalità materiale tra la condotta tenuta dal medico e l'evento pregiudizievole;
- c) la condotta dolosa o colposa del medico, che ha cagionato un danno ingiusto.



I suddetti elementi rappresentano la struttura dell'illecito civile e l'assenza di uno di essi esclude la responsabilità professionale.

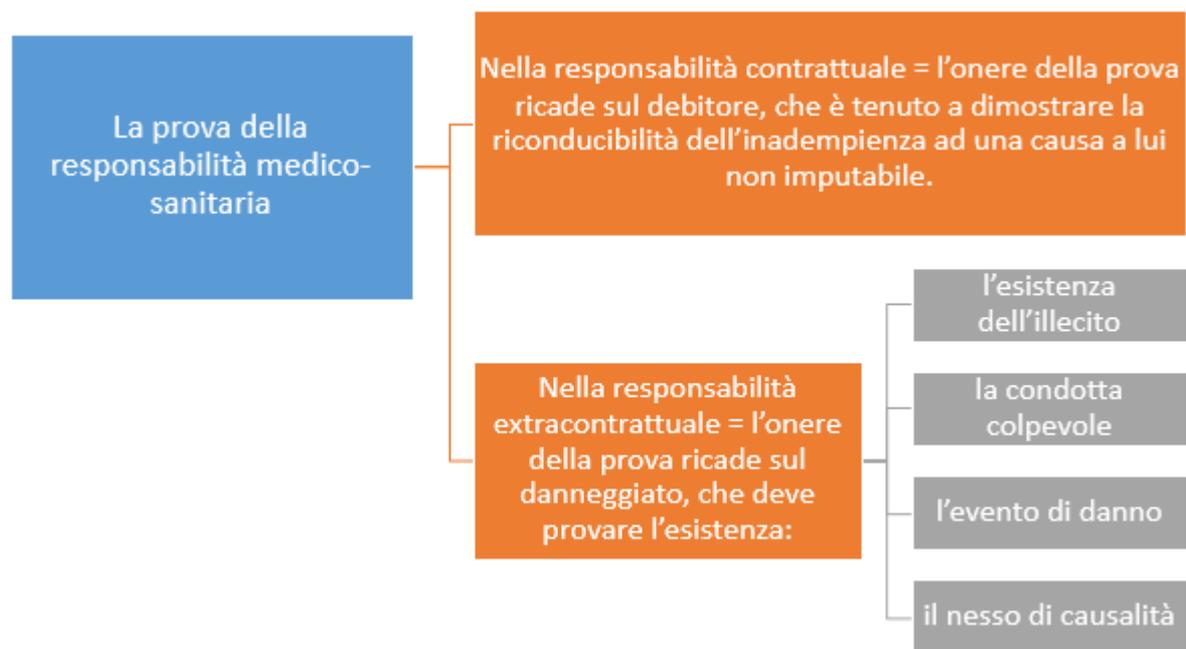


Fig. 6 - La prova della responsabilità medico-sanitaria.

Fin qui abbiamo delineato la struttura dell'illecito civile, la natura delle prestazioni medico sanitarie, l'*onus probandi* e le possibili configurazioni della responsabilità civile del medico, contrattuale ed extracontrattuale, indicandone le norme di riferimento e i conseguenti effetti sanzionatori.

In linea di principio, la responsabilità medica è di tipo contrattuale quando tra il medico ed il paziente esiste un rapporto obbligatorio pregresso.

Più precisamente, la responsabilità contrattuale nasce quando medico e paziente stipulano tra loro un contratto: per cui, nel rapporto contrattuale il medico – obbligato a fornire una determinata prestazione - assume la veste di debitore; mentre il paziente – che ha il diritto di ricevere la prestazione a fronte di corrispettivo – assume le vesti del creditore.

Viceversa, la responsabilità extracontrattuale rileva nelle ipotesi in cui non si sia precedentemente instaurato un rapporto contrattuale con l'assistito, come ad esempio accade quando l'intervento medico sia richiesto nei casi d'urgenza, ed il paziente sia momentaneamente in uno stato che gli impedisce di avere piena coscienza.



In altre parole, la responsabilità extracontrattuale si configura nell'ipotesi di condotta colposa del medico, che presta la propria attività senza aver ricevuto l'incarico direttamente dall'interessato, cagionandogli un danno risarcibile.

Per quanto concerne la responsabilità del sanitario esercente la professione medica, la *querelle* sulla natura della responsabilità civile del medico ha portato spesso la giurisprudenza di merito e di legittimità a pronunciare orientamenti contrastanti nel tentativo estremo di colmare i vuoti normativi.

Nel prossimo contributo vedremo come tale annosa questione sia stata risolta a seguito della recente emanazione della legge Gelli (legge n. 24/2017): infatti, grazie al nuovo impianto normativo, i connotati della responsabilità civile del sanitario sono stati definiti in maniera chiara e differente a seconda che la responsabilità per un determinato danno debba essere ascritta a coloro che operano presso una struttura sanitaria (a qualsiasi titolo) o alla struttura sanitaria, sia essa privata che pubblica.

Il legislatore, attraverso questa legge di riforma (legge 8 marzo 2017, n. 24), recante *"Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie"*, disciplina fondamentali aspetti del ruolo e delle funzioni del medico, principalmente *con l'intento di prevenire il rischio clinico, ridurre il contenzioso sulla responsabilità medica, arginare la fuga delle assicurazioni dal settore sanitario e contenere gli ingenti costi della cosiddetta medicina difensiva*, che da sempre ha gravato sui conti del sistema sanitario nazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. AA.VV., Problemi di responsabilità sanitaria, Giuffrè Editore, 2007.
2. AA.VV., La responsabilità medica - Questioni processuali, Giuffrè, 2010.
3. Alpa G., La responsabilità civile, in Trattato di diritto civile, IV, Milano, 1999.
4. Angelici M., Principi di diritto sanitario, vol. I, Parte generale, Milano, 1974.
5. Bianca C.M., Diritto Civile - La responsabilità civile, V, Giuffrè Editore, Milano, 2012.
6. Bilancetti M., La responsabilità penale e civile del medico, Padova, Cedam, 2006.
7. Blaiotta R., La causalità ed i suoi limiti: il contesto della professione medica, in Cass. pen., 2002, 181 ss.
8. Cafaggi F., voce « Responsabilità del professionista », in Digesto IV ed., Disc. priv., sez. civ., XVII, Torino, Utet, 1998, 181 ss.
9. Cattaneo G., La responsabilità del professionista, Giuffrè Editore, Milano, 1958.
10. Cattorini P., Bioetica, Metodo ed elementi di base per affrontare problemi clinici, Masson, Mi, 2000.
11. Chindemi D., Responsabilità del medico e della struttura sanitaria pubblica e privata, Altalex Editore, 2018.
12. Cinotti R., La gestione del rischio nelle organizzazioni sanitarie, Pensiero Scient. Ed., Roma, 2004.
13. De Matteis R., Responsabilità e servizi sanitari. Modelli e funzioni, Padova, Cedam, 2007.
14. Fiandaca G., Musco E., Diritto penale, Parte generale, 5° ed., Bologna, 2007.
15. Galatro V., La procedura civile. Manuale operativo, Maggioli Editore, 2008.
16. Galatro V., Diritto processuale civile, Maggioli Editore, 2008.



17. Galatro V., Rapporti tra azione civile e penale: prescrizione ed effetti civili, Altalex Editore, 2009.
18. Galatro V., Come risolvere i problemi legali, Mind Edizioni, Milano, 2013.
19. Galatro V., Il nuovo processo civile di cognizione, di esecuzione e cautelare, Edizioni giuridiche Esselibri - Simone, 2006.
20. Galatro V., Consulenza tecnica preventiva ai fini della composizione di una lite e reclamo, Altalex Editore, 2008.
21. Galatro V., La responsabilità medica, sanitaria e odontoiatrica, in Trattato sulla Responsabilità Sanitaria, Medica e Odontoiatrica, Sistemi di Alternative Dispute Resolution e Mediazione delle controversie legali; Direzione Scientifica ed Editoriale: Prof. Avv. Vincenzo Galatro, Bologna, vol. I, 2014.
22. Galatro V., La responsabilità civile, in Trattato sulla Responsabilità Sanitaria, Medica e Odontoiatrica, Sistemi di Alternative Dispute Resolution e Mediazione delle controversie legali; Direzione Scientifica ed Editoriale: Prof. Avv. Vincenzo Galatro, Bologna, vol. I, p. 3 e ss., 2014.
23. Galatro V., Il rapporto di causalità, in Trattato sulla Responsabilità Sanitaria, Medica e Odontoiatrica, Sistemi di Alternative Dispute Resolution e Mediazione delle controversie legali; Direzione Scientifica ed Editoriale: Prof. Avv. Vincenzo Galatro, Bologna, vol. I, p. 29 e ss., 2014.
24. Galatro V., La colpa professionale, in Trattato sulla Responsabilità Sanitaria, Medica e Odontoiatrica, Sistemi di Alternative Dispute Resolution e Mediazione delle controversie legali; Direzione Scientifica ed Editoriale: Prof. Avv. Vincenzo Galatro, Bologna, vol. I, p. 47 e ss., 2014.
25. Galatro V., L'errore nell'attività medico-sanitaria, in Trattato sulla Responsabilità Sanitaria, Medica e Odontoiatrica, Sistemi di Alternative Dispute Resolution e Mediazione delle controversie legali; Direzione Scientifica ed Editoriale: Prof. Avv. Vincenzo Galatro, Bologna, vol. I, p. 71 e ss., 2014.
26. Galatro V., Processi di gestione del rischio e della sicurezza, in Trattato sulla Responsabilità Sanitaria, Medica e Odontoiatrica, Sistemi di Alternative Dispute Resolution e Mediazione delle controversie legali; Direzione Scientifica ed Editoriale: Prof. Avv. Vincenzo Galatro, Bologna, vol. I, p. 76 e ss., 2014.
27. Galatro V., Il diritto alla salute e la responsabilità medico-sanitaria, in Trattato sulla Responsabilità Sanitaria, Medica e Odontoiatrica, Sistemi di Alternative Dispute Resolution e Mediazione delle controversie legali; Direzione Scientifica ed Editoriale: Prof. Avv. Vincenzo Galatro, Bologna, vol. I, p. 99 e ss., 2014.
28. Galatro V. La responsabilità medica, sanitaria e odontoiatrica: principi, legislazione, giurisprudenza, Roma, 2015.
29. Galatro V., Il diritto alla salute come bene fondamentale dell'individuo, in La legge nella Medicina, Argomenti e materiali delle interviste radiofoniche e televisive a cura del Dr. Prof. V. Galatro, a.a. 2013-2015.
30. Galatro V., La responsabilità medica dopo la legge n. 189/2012, di conversione del decreto legge 13 settembre 2012, n. 158 (c.d. Decreto Balduzzi), in La legge nella Medicina, Argomenti e materiali delle interviste radiofoniche e televisive a cura del Dr. Prof. V. Galatro, a.a. 2013-2015.
31. Galatro V., Gli illeciti nelle attività mediche e sanitarie, in La legge nella Medicina, Argomenti e materiali delle interviste radiofoniche e televisive a cura del Dr. Prof. V. Galatro, a.a. 2013-2015.
32. Galatro V., L'errore medico, in La legge nella Medicina, Argomenti e materiali delle interviste radiofoniche e televisive a cura del Dr. Prof. V. Galatro, a.a. 2013-2015.
33. Galatro V., I gradi della colpa medica, in La legge nella Medicina, Argomenti e materiali delle interviste radiofoniche e televisive, a cura del Dr. Prof. V. Galatro, a.a. 2013-2015.
34. Galatro V., La colpa professionale in ambito medico-sanitario, in La legge nella Medicina, Argomenti e materiali delle interviste radiofoniche e televisive a cura del Dr. Prof. V. Galatro, a.a. 2013-2015.



35. V. Galatro, La responsabilità sanitaria, in *La legge nella Medicina, Argomenti e materiali delle interviste radiofoniche e televisive* a cura del Dr. Prof. V. Galatro, a.a. 2013-2015.
36. V. Galatro, Il danno alla salute, in *La legge nella Medicina, Argomenti e materiali delle interviste radiofoniche e televisive* a cura del Dr. Prof. V. Galatro, a.a. 2013-2015.
37. V. Galatro, La responsabilità civile del medico, in *La responsabilità medica, sanitaria e odontoiatrica: principi, legislazione, giurisprudenza*, Roma, 2015.
38. V. Galatro, La responsabilità penale del medico, in *La responsabilità medica, sanitaria e odontoiatrica: principi, legislazione, giurisprudenza*, Roma, 2015.
39. V. Galatro, Il danno nella medicina, in *La responsabilità medica, sanitaria e odontoiatrica: principi, legislazione, giurisprudenza*, Roma, 2015.
40. Mantovani F., *Diritto Penale, Parte generale*, Cedam, 2015.
41. Reason J., *Human Error*, Cambridge University Press, Edizione italiana: *L'errore umano*, Il Mulino, Bologna, 1990.
42. Rossetti M., *Responsabilità medica, colpa ed onere della prova*, *Dir. e Formazione*, 2001, pag. 627.



RUBRICA

**FUORI DAL PRISMA
PER UN SAPERE CONDIVISO**

Domenico Cassano

Medici ciarlatani, magici intrugli e vaccini hi-tech*Un breve excursus sui movimenti No-Vax tra XVIII e XIX secolo*

Strano destino, quello dei vaccini: l'innovazione sanitaria che più di tutte ha inciso favorevolmente sul tessuto socio-economico della collettività, oltre che sulla salute umana, continua ad essere a tutt'oggi preda di infondati pregiudizi quanto ingiusto bersaglio da parte di movimenti di opposizione. Un fenomeno complesso che affonda le sue radici in molteplici ragioni, di natura etica, religiosa, politica e sociale.

Nella storia secolare delle vaccinazioni, le prime controversie risalgono agli inizi del '700, allorché il dottor Zabdiel Boylston, per contrastare un'epidemia di vaiolo che imperversa nel 1721 a Boston, nel Nord America, sperimenta la pratica della *variolizzazione* (iniettare in individui sani materiale proveniente dalle lesioni di soggetti infetti) in due schiavi di colore e nel proprio figlio tredicenne. Tale tecnica gli è stata suggerita da un suo concittadino, il reverendo Cotton Mather che, avendo notato una cicatrice sul braccio del suo schiavo *negro*, Onesimo, apprende da quest'ultimo che trattasi di un metodo assai diffuso nella medicina africana, utile a preservare per sempre dal contagio del virus.

L'indignazione dei fondamentalisti, che vedono calpestato il principio della *predestinazione*, è tale che lo sventurato medico è costretto a esercitare la sua professione di notte, sotto mentite spoglie, subendo perfino un attentato (il lancio di una bomba nella propria abitazione) dal quale ne esce fortunatamente illeso – pur riuscendo a vaccinare circa 250 persone.

Analoghe problematiche sono riscontrabili nel Regno Unito laddove, nel 1796, la preparazione ad opera del dottor Edward Jenner di un vaccino con materiale bovino, meno virulento rispetto a quello umano, suscita i disappunti dei benpensanti che mal tollerano la contaminazione dell'uomo con elementi di derivazione animale - tanto più che trattasi di mucche, considerate creature inferiori.



I risultati di tali ricerche confluiscono nella pubblicazione di un testo, *An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae*, del 1798, in cui il dottor Jenner illustra benefici e vantaggi di questa metodica innovativa. Ad esso si ispira la stesura di un pacchetto di leggi - i cosiddetti *UK Vaccination Acts* - varate lungo un periodo che va dal 1840 al 1907, nel corso del quale vengono adottate misure sempre più restrittive in merito alla vaccinazione: essa è resa inizialmente gratuita per le “classi inferiori e non istruite” (1840), successivamente obbligatoria (1853). Per gli inadempienti sono previste sanzioni pecuniarie fino alla reclusione (1874), mentre in caso di sospetta malattia contagiosa si impone il ricovero coatto (*Notification of Infectious Diseases Acts* del 1889 e 1899). Tali norme, pur storicamente innovative perché sanciscono per prime la volontà istituzionale di gestire la salute dei propri concittadini, trovano forte opposizione negli ambienti liberali in quanto considerate lesive della libertà personale, contravvenendo al principio dell'autodeterminazione.

In aggiunta, il frequente riscontro di gravi e fatali reazioni avverse alimenta diffidenze e dubbi sulla reale efficacia dei vaccini. Goffe procedure sono causa di infezioni secondarie - come l'epatite, la tubercolosi e la sifilide - in una temperie popolata da ciarlatani che propagandano rimedi di strada, unica opzione disponibile per i meno abbienti, esclusi dalle cure per l'assenza di un sistema sanitario operante.

Un censimento del 1841 nel Regno Unito indica che l'aspettativa di vita media supera di poco i 40 anni e il 15% dei bambini muore prima dell'età di un anno; inoltre un terzo dei medici pratica la divina arte ippocratica senza alcun titolo. Una regolamentazione ufficiale si ravvisa a partire dal 1858, allorquando viene varata una legge che introduce un Registro nazionale dei medici.



Fig. Vignetta satirica sui “meravigliosi effetti della vaccinazione”, 12 Giugno 1802 (H. Humphrey)



In molte città si assiste alla nascita di movimenti No-Vax, tra cui citiamo, in particolare, la *Anti-vaccination League* istituita nel 1869 a Leicester, fiorente cittadina delle Midlands orientali, laddove si assiste allo svolgimento di affollati raduni con disordini e tafferugli tali da dar luogo all'esecuzione di circa 6.000 procedimenti penali. Il *Leicester Mercury*, quotidiano della omonima regione, riporta il caso del signor Banford che, dopo aver assistito all'ammalarsi, a seguito di una vaccinazione, dei primi due figli di *erisipela* (una malattia cutanea) nonché alla morte del terzogenito, "è stato multato di 10 scellini, con l'opzione di sette giorni di reclusione per aver rifiutato di sottoporre il suo quarto figlio al vaccino" (1872).

I pareri di medici, illustri e non, occupano le pagine delle numerose riviste a carattere antivaccinale, quali l'*Anti-Vaccinator* (1869), il *National Anti-Compulsory Vaccination Reporter* (1874) e il *Vaccination Inquirer* (1879).



Fig. Vignetta satirica sul "Mostro vaccinazione", 12 Giugno 1802 (H. Humphrey)

William Collins, illustre medico londinese, nel 1882 scrive: "Non ho fiducia nella vaccinazione, anzi la guardo con grande disgusto e credo fermamente che sia spesso il mezzo per veicolare molte nauseanti e ripugnanti malattie...". Analoga l'opinione di Sir William Osler, unanimemente considerato uno dei padri della medicina moderna: "la sifilide è senza dubbio trasmessa dalla vaccinazione".

E ancora, Mrs. Chandos Leigh Hunt, autrice di un opuscolo dal titolo *Vaccination Brought Home to the People*, del 1876, afferma: "Se il diavolo si diverte a torturare, deve davvero divertirsi con la vaccinazione!".



Risultato di una tale campagna di “contro-informazione” è l’emanazione, nel 1898, di nuove norme che, oltre a prevedere pratiche di vaccinazione più sicure, di fatto ne eliminano l’obbligo, il che comporta come conseguenza la riduzione del numero dei vaccinati. Alla fine di quello stesso anno vengono rilasciati più di 200.000 certificati di liberatoria a obiettori di coscienza, gran parte dei quali rappresentati da soggetti di sesso femminile e appartenenti alla classe operaia.

Tutto ciò comporterà un aumento dei casi di contagio e di morte a seguito del diffondersi di un’epidemia di vaiolo agli inizi del Novecento.

Analoghi movimenti di opposizione nascono negli Stati Uniti, quali *The Anti-Vaccination Society of America* (1879), seguita dalla *New England Anti-Compulsory Vaccination League* (1882) e *l’Anti-Vaccination League of New York City* (1885).

A seguito della diffusione di nuove ondate pandemiche, nel 1901 il *Boston Board of Health* impone la vaccinazione obbligatoria ai soggetti delle classi meno abbienti mentre l’anno successivo il *Cambridge Board of Health* del Massachusetts la estende a tutti i residenti in città.

Negli annali giudiziari dell’epoca è riportato il caso del sig. Henning Jacobson che disattende tale normativa ricorrendo al Tribunale e successivamente, dopo il primo diniego, alla Corte Suprema dello Stato: anche quest’ultima gli negherà il diritto della libertà individuale dando priorità alla salute pubblica.

L’annoso dibattito se rendere obbligatoria o meno la vaccinazione rimane aperto anche se qui la partita in gioco si svolge tra libertà personale e obblighi sociali: lodevole sarebbe limitare la prima in nome del bene comune!

Di fatto, si registra una crescente tendenza a disattendere una pratica che ha consentito l’eradicazione dal pianeta di devastanti malattie infettive, in primis il vaiolo il cui ultimo caso è stato registrato nel 1977 in Somalia: una condizione preoccupante che l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito “una delle 10 principali minacce alla salute globale”. Accogliere con umiltà e riconoscenza la grande eredità che ci ha lasciato 250 anni fa il medico di campagna, Edward Jenner: poter vivere in un mondo senza più temibili epidemie. E le odierne vicende legate al Covid-19 ne sono la triste testimonianza!



I VACCINI TRA VERITA' E MENZOGNE

VERO A METÀ: IL CASO WAKEFIELD

Domenico Cassano

"Non c'è idea delirante espressa da un malato di mente che non possa essere superata nella sua assurdità dalla convinzione di un fanatico, da solo o in gruppo".

Alfred Hoche

L'associazione tra vaccini e autismo infantile rappresenta, tra la leggende esistenti in campo medico, non solo la più nota ma anche quella che continua a ricevere vasta risonanza mediatica, resistendo - quanto a credibilità - alle numerose evidenze contrarie accumulate nel corso degli anni in campo scientifico.

Oggetto di controversia è il vaccino trivalente MPR, che immunizza contro Morbillo, Parotite e Rosolia, destinato principalmente alla popolazione infantile. Esso fu messo a punto nel 1971 dal virologo americano Maurice Hilleman (fig. 1), che, pur tristemente ignoto ai più, è stato definito dal New York Times "lo scienziato del ventesimo secolo che ha salvato più vite umane". Egli ha contribuito - con la preparazione di ben otto sui quattordici vaccini ordinariamente in uso - ad allungare la durata media della vita e a migliorare l'economia in molti paesi.

L'uso di un vaccino in forma combinata si è mostrato particolarmente vantaggioso rispetto alla forma singola sia in termini di praticità (si riduce il numero di iniezioni da sei a due) sia in termini di sicurezza ed efficacia: di fatto esso è ben tollerato e ha un effetto protettivo immediato su tutte e tre le malattie infettive, il che ne ha consentito una riduzione significativa dei tassi di mortalità nel mondo.

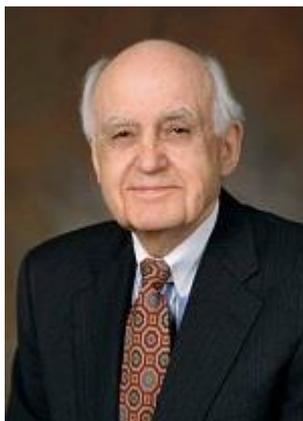


Fig. 1 - Maurice Hilleman (1919-2005)



Ciò nonostante, proprio il vaccino trivalente MPR è stato oggetto di una clamorosa truffa mediatica, di gigantesca portata, svoltasi sul finire del XX secolo.

Nel febbraio 1998, sull'autorevole rivista scientifica *The Lancet* viene pubblicato uno studio a firma del gastroenterologo Andrew Wakefield (fig. 2) e vari altri autori, condotto su dodici bambini ricoverati al Free Hospital di Londra, in cui si ipotizza l'esistenza di una correlazione tra vaccino trivalente MPR, malattia infiammatoria intestinale e autismo infantile. Un dato potenzialmente allarmante ma tutto da dimostrare: i notevoli limiti metodologici insiti nella ricerca (campione numericamente ridotto, assenza di un gruppo di confronto, test discutibili) non consentono di poter trarre alcuna certezza conclusiva, tant'è che gli autori stessi ribadiscono la necessità di ulteriori approfondimenti.



Fig. 2 - Andrew Wakefield

Purtuttavia, il dottor Wakefield in una conferenza stampa di presentazione dello studio propaganda come certo l'assunto teorico relativo al legame tra vaccino trivalente e autismo infantile, mettendo in guardia i genitori dal praticare ai propri bambini tale formulazione, consigliando, di contro, vaccinazioni singole, specifiche per ogni malattia – una pratica, peraltro, all'epoca in disuso.

Lo tsunami mediatico che si solleva è tale da diffondersi in tutto il mondo, con polemiche che travolgono sia le case farmaceutiche che il governo inglese, accusati di sottostimare i rischi legati alle vaccinazioni. Ne consegue una ripresa dei movimenti di opinione No-vax, soprattutto in Inghilterra e negli Stati Uniti il che si riflette nel crollo delle vaccinazioni che nella sola Londra scendono intorno al 50 %. Prevedibilmente, ciò comporterà il riacutizzarsi nel Regno Unito dei casi di morbillo, che aumentano verticalmente, passando da 56 nel 1998 a 1348 nel 2008, con focolai endemici e decessi sia in Irlanda che nel Galles.

Ma il torbido comincia a venir fuori grazie a Brian Deer, giornalista investigatore del *The Sunday Times*, già noto per aver pubblicato articoli sull'inefficacia dell'AZT, un farmaco contro l'AIDS (Fig. 3). Costui, attraverso personali indagini, riesce a svelare la malafede del dottor Wakefield



dimostrando l'esistenza di gravi conflitti di interesse in merito. Nell'eseguire la ricerca, vengono utilizzati fondi provenienti non solo dal Servizio Sanitario Nazionale ma anche dallo studio legale dell'avvocato Richard Barr che si occupava di risarcimenti per presunti danni da vaccini. Per favorire la vittoria delle cause intentate contro le aziende farmaceutiche, Wakefield manipola i risultati chiedendo una parcella di 750.000 dollari, parte dei quali vengono attinti dalle casse di un'associazione, il Legal Aid Board, operante a sostegno di famiglie disagiate che non potevano permettersi di pagare un avvocato in caso di necessità. I versamenti vengono effettuati dall'avvocato Barr in varie rate e con diverse giustificazioni.



Fig. 3 - Brian Deer

Ma c'è dell'altro! Il diabolico dottore aveva brevettato un vaccino singolo (UK patent affiliation n. 9711663.6 del 6 giugno 1997) da sostituirsi a quello trivalente.

Questi dati – e ancora tanti altri – emergono dal copioso verbale stilato dopo vari anni di indagini dal General Medical Council, la commissione disciplinare dell'Ordine dei Medici britannico, con la quale il giornalista aveva collaborato. Nel processo svoltosi il 2 febbraio 2010 si afferma che il dottor Wakefield *“ha rovinato la reputazione della professione medica”* adottando un comportamento *“disonesto e irresponsabile”*. Egli ha mostrato *“insensibilità e indifferenza per il dolore e la sofferenza dei bambini”* sottoponendoli a *“test invasivi e non giustificati dal punto di vista clinico, senza la necessaria approvazione del Comitato etico del suo ospedale”*. Altresì, *“falsando le conclusioni dello studio, ha contribuito ad aumentare sensibilmente l'incidenza dei casi di morbillo”*. Per tali motivi, Wakefield viene espulso dall'Ordine dei medici, dopo essere stato costretto, già qualche anno prima, a dimettersi dall'Ospedale in cui aveva operato per ben 14 anni.

Un colpo ancora più duro arriva il 3 febbraio 2010 allorché *The Lancet* in una dichiarazione ufficiale nega allo studio ogni pretesa scientifica, definendolo *“falso”*, chiedendo altresì a tutti i coautori coinvolti a firmare una dichiarazione in cui veniva ritrattato ogni legame di causalità tra vaccini e



autismo. Dei quindici ricercatori in causa, solo due si rifiutarono di accettare (John Walker Smith e Simon Murch) insieme con lo stesso Wakefield e per questo sottoposti a processo.

Ora il dottor *Andy* vive negli Stati Uniti laddove, cavalcando l'onda dell'antivaccinismo, non smette di definirsi vittima di un complotto perpetrato dai "poteri forti" pur conducendo una vita da autentica star: scrive libri, gira documentari e partecipa a conferenze No-Vax nel corso delle quali raccoglie fondi per il "*The Dr. Wakefield Justice Fund*".



Fig. 4- Movimenti No-vax pro-Wakefield

Le numerose campagne di sensibilizzazione miranti a riabilitare la figura continuano a far presa su parte della pubblica opinione: per molti obiettori, Wakefield rimane "un giusto tra gli ingiusti", mietendo un proselitismo attivo e convinto che si traduce talora in autentico "delirio di massa" (fig. 4).

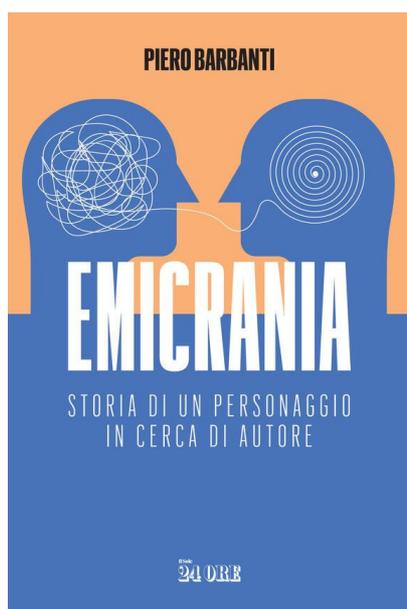
Di contro, sul versante scientifico brilla un'inconfutabile certezza: la non esistenza di alcun nesso causale tra vaccini e autismo infantile, come confermato da *tutti* gli studi pubblicati in materia negli ultimi venti anni.

Nell'epoca della post-verità, dove tutto è condivisibile a metà, ai falsi messaggi forniti da fake news, meme e catene virali va contrapposto un pensiero "forte", un'educazione alla profondità, i soli che ci consentiranno - in un percorso faticoso quanto indispensabile - di poter combattere e vincere le minacce dell'era digitale.



LA RUBRICA: **LIBRIAMOCI** CONSIGLIATI PER VOI

PIERO BARBANTI, EMICRANIA: STORIA DI UN PERSONAGGIO IN CERCA DI AUTORE
Ed. Il sole24 ore, gennaio 2021



Un'opera dedicata a chi soffre di emicrania in "pirandelliano silenzio", volutamente "nazional-popolare" nelle intenzioni dell'autore perchè mira a diffonderne la conoscenza rivolgendosi a un pubblico anche di non addetti ai lavori. A tal fine, il linguaggio adottato è di tipo "giornalistico", vale a dire chiaro e comprensibile, pur sempre ispirato all'inconfondibile stile aulico, permeato da una verve sottile ed elegante, che rendono il prof. Barbanti un *unicum* nell'odierno panorama scientifico.

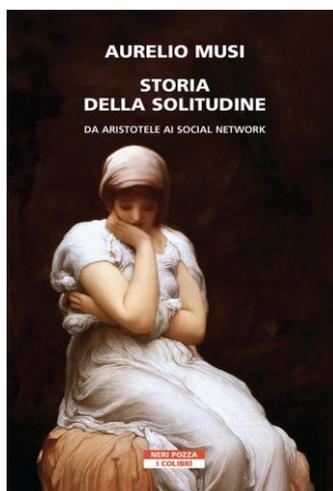
L'emicrania è "un'inutile iperfunzione del cervello che ha tormentato le menti eccelse di tanti personaggi geniali della storia, da Fryderyk Chopin a Virginia Wolf, da Immanuel Kant a Sigmund Freud. Comprenderla per superarne il disagio è uno degli scopi fondamentali di questo libro".

Un'acuta analisi di una sindrome altamente disabilitante, interpretata alla luce della vita del paziente e delle sue infinite vicissitudini, con uno sguardo attento alle più recenti acquisizioni scientifiche in tema.



AURELIO MUSI, STORIA DELLA SOLITUDINE, DA ARISTOTELE AI SOCIAL NETWORK

Neri Pozza, I colibrì, marzo 2021



Un'analisi acuta e profonda di una condizione umana che racchiude una pluralità di significati, i suoi aspetti semantici, storici e sociali in un excursus che va dalle origini del pensiero ai nostri tempi.

«O beata solitudo, o sola beatitudo!»: un poeta del XVI secolo esalta con questo verso il silenzio e l'isolamento di chi è in grado di mettere le ali e volare verso la solitudine: un ideale paradiso in terra. Ma la vita solitaria può essere anche una maledetta condizione negativa, anticamera della malinconia, della depressione, della follia: un inferno in terra. È un castigo degli dèi per il Prometeo di Eschilo, castigo ancor più doloroso per chi ha fatto dell'amichevole socievolezza umana la sua ragione di vita. Eroi granitici, ma destinati alla solitudine, sono quelli di Sofocle. Le tragedie di Euripide segnano poi il passaggio dalla solitudine dell'eroe alla solitudine della donna e dell'uomo. Anche la Roma antica parla ancora a noi contemporanei con i suoi personaggi storici e mitologici. Cicerone fugge dalla corruzione della politica, Seneca esalta la solitudine interiore, ma per Orazio e Tibullo essa significa spesso depressione, nevrosi, angoscia. Il Narciso delle Metamorfosi di Ovidio rappresenta la solitudine come smisurata passione di sé. La dialettica della solitudine fra il positivo e il negativo, tra il suo profilo fisiologico e quello patologico, beata e maledetta insieme, è alle radici dell'Occidente. Questo libro ne ripercorre la storia, dalle sue rappresentazioni nell'Antichità alla società di massa contemporanea. Incontriamo così il viandante, il pellegrino, l'eremita, il sopravvissuto, il folle, il prigioniero, l'intellettuale che sceglie la pace e la solitudine per i suoi studi, il cavaliere solitario don Chisciotte, fino all'anoressico e al bulimico, al ludopatico, al tossicodipendente, al «lupo solitario» capace di gesti estremi.

NdR - Per l'articolo LA SOLITUDINE COME OGGETTO STORICO, v. AINAT News n. 4, Dicembre 2019 Allegato 3.

Per i rapporti tra SOLITUDINE E COVID-19, rimandiamo all'articolo comparso sul N. 6 di AINAT News pagg. 52-53.



NEWS

LA NEUROLOGIA DEL FUTURO TRA OSPEDALE E TERRITORIO

La pandemia da COVID-19 ha profondamente sovvertito l'organizzazione del Sistema Sanitario, portando prepotentemente alla ribalta il ruolo primario del Territorio nella gestione di patologie croniche complesse. In tale temperie, nel gennaio 2021 la Sin e l'AINAT, nell'ottica di definire innovative strategie della salute per una sanità rinnovata dalle fondamenta, hanno costituito, congiuntamente, un gruppo di lavoro così composto:

GIANLUIGI MANCARDI, MARIO ZAPPÀ (Supervisor)

- **PER L'OSPEDALE:** MASSIMO DEL SETTE (Coordinatore);
ROCCO QUATRALE, GIOVANNI DE FAZIO
- **PER IL TERRITORIO:** DOMENICO CASSANO (Coordinatore);
GENNARO CASCONI, CARLO ALBERTO MARIANI, FRANCESCO RODOLICO, GIOVANNA
TREVISI, FORTUNATA TRIPODI

Obiettivo fondamentale è la messa a punto – per le principali patologie croniche di pertinenza neurologica - di modelli di rete assistenziale omogenei, nelle linee di fondo, sì da renderli applicabili sull'intero territorio nazionale

A tale proposito hanno organizzato un Webinar da tenersi a breve e di cui i Soci riceveranno pronta comunicazione.

LA NEUROLOGIA DEL FUTURO TRA OSPEDALE E TERRITORIO.**SESSIONE 1**

Moderatori: Tedeschi – Rodolico

Introduzione: Mancardi - Cassano

I risultati dell'indagine del 2019: Zappia

Il PDTA nella malattia di Parkinson: l'esperienza della Sicilia: Mariani

l'esperienza della Sardegna: De Fazio

SESSIONE 2

Moderatori: Padovani - Cascone

Il PDTA nel CDCD: l'esperienza del Veneto: Quatrale

l'esperienza ligure: Del Sette

L'assistenza neurologica domiciliare: Trevisi

Proposta di indagine 2021: Tripodi



PROSSIMI CONVEGNI AINAT

CORSO ECM FAD SINCRONA

PDPA PARKINSON IN SICILIA: MODELLO DI RETE ASSISTENZIALE A VOCAZIONE TERRITORIALE

14 maggio 2021 h. 16.00 – 19.00

Responsabile scientifico: **Dott. C. A. Mariani**

Durata: 3 ore FAD SINCRONA

Crediti per : Medico-Chirurgo, Terapista della riabilitazione, Logopedista, Terapista occupazionale

Discipline: Neurologi, Medici di Medicina Generale (MMG), Continuità assistenziale, Organizzazione dei Servizi sanitari di base, Geriatri, Medicina fisica e riabilitazione, Neurofisiopatologia.

Discenti: 50 - Docenti: 6

Per informazioni

[Collage S.p.A. https://www.collage-spa.it](https://www.collage-spa.it) > congressi-corsi

Palermo. Tel. 091 6867401; info@collage-spa.it.

CORSO DI PERFEZIONAMENTO SULLE DEMENZE

DALLA MEDICINA TERRITORIALE ALLA DIAGNOSI DI PRECISIONE. UN PERCORSO REALISTICO

Progetto di formazione a distanza

DAL 17/06 AL 18/06/2021

FAD di tipo elearning (web based) su piattaforma www.diapoeventi.it/fad

Presidente del Corso: **Prof. Enrico Volpe**

Responsabili Scientifici: **Dott. Pasquale Alfieri; Dott.ssa Cinzia Coppola**

Comitato organizzativo: **Dott.ssa Rosanna Arlomede; Dott.ssa Roberta Alfieri**

Per informazioni

DIAPO Eventi & Congressi Via A. Romaldo, 8 – 84100 Salerno

Tel 089/791420- Fax 089/8422066

Info@diapoeventi.it - www.diapoeventi.it

UN PREMIO ALLA CARRIERA PER IL PROF. VINCENZO GUIDETTI

Il prof. Vincenzo Guidetti, Past President della SISC, da sempre vicino all'AINAT, è stato insignito dell'*IHS Special Recognition Award*, conferito - come si legge nella motivazione, a firma di Messoud Ashina, presidente dell'IHS - per "l'inestimabile contributo fornito nel corso di molti anni alla educazione, consapevolezza e comprensione della cefalea pediatrica". La consegna avverrà il 9 settembre p.v nel corso dell'annuale Assemblea generale nell'ambito dell'IHC di Berlino.



LETTERE AL DIRETTORE

GESTIONE DELLE CEFALEE SUL TERRITORIO: ORGANIZZAZIONE E CRITICITÀ DI UN AMBULATORIO DI SECONDO LIVELLO NELLA REGIONE LAZIO *Aggiornamento del 29/03/2021*

Caro Direttore,

in riferimento al mio articolo comparso sul N. 8 di AINAT News (**Gestione delle cefalee sul Territorio: organizzazione e criticità di un ambulatorio di secondo livello nella regione Lazio**), ivi evidenziavo il rischio che il nuovo sistema di prenotazione regionale del Lazio potesse escludere la possibilità di riconoscere i codici relativi a “*visita neurologica per cefalea*” e “*visita neurologica per emicrania*”. Come conseguenza di tale provvedimento, di fatto, gli ambulatori dedicati alla diagnosi e cura delle cefalee sarebbero scomparsi dal Territorio.

La buona notizia che segnalo riguarda la possibilità di inserire nelle nuove agende del CUP i codici ICD-9 relativi alla specifica patologia trattata nell’ambulatorio dedicato, negli orari e giorni definiti. I medici di Medicina Generale dovranno pertanto obbligatoriamente specificare il codice relativo alla patologia per la quale è richiesta la visita neurologica - cosa che peraltro già avviene automaticamente nelle ricette dematerializzate.

Nella fattispecie, per le cefalee bisognerà fare riferimento ai **codici 346** (Cefalea) e **784** (Emicrania).

Colgo l’occasione per augurare a tutti gli amici e colleghi una serena Pasqua.

Teresa Catarci



SULLO STATO DELL'ASSOCIAZIONE

Caro Direttore,

approfittando del fatto che tu sia anche il Presidente di AINAT, ti scrivo per trarre un bilancio sul percorso compiuto dalla nostra Associazione dall'inizio del tuo mandato a oggi. Quando mi sono avvicinato ad essa nel 2018, seduto in ultima fila nell' aula di Città del Vaticano, conobbi alcuni di voi. Ascoltando e osservandone gli atteggiamenti, mi feci subito l'idea che l'Associazione, se ben condotta e ben "armata," avesse potuto avere un enorme potenziale d'azione nell'ambito della medicina extra-universitaria.

Pensai questo, ricordando cosa significasse associazione, vale a dire "un insieme di persone riunite, organizzate e operanti per il conseguimento di un fine comune".

Con il mio ingresso e rendendomi parte attiva, devo riconoscere che da allora di strada ne abbiamo fatta. Già a partire dal 2019, alcuni di noi, con profonda dedizione, hanno partecipato alla stesura di un nuovo Statuto, validato legalmente, il cui valore è stato riconosciuto e approvato da tutti i Soci.

La domanda di riconoscimento ministeriale e il vecchio statuto – secondo quanto riferitomi dal Direttore dell'Ufficio 5 del Ministero della Salute - sono stati bocciati nel 2017 e per questo siamo stati esclusi dalle Associazioni scientifiche, cosa che - in Sicilia così come in altre regioni - limita la nostra partecipazione ad alcuni tavoli tecnici. Visto che nessuno del Direttivo si è mai occupato di sanare questo "peccato originale", su mia personale iniziativa e tua delega, ho provveduto ad informarmi e valutare se c'erano possibilità di rimediare a questa condizione penalizzante. Purtroppo, a causa del COVID non siamo riusciti a rispondere al nuovo bando ministeriale, scaduto il 31 gennaio 2021, vanificando parzialmente l'efficacia operativa del nuovo Statuto e dovendo attendere perciò altri due lunghi anni per il prossimo interpello.

Molto operativa si è mostrata in questi due ultimi anni la Sicilia. Ivi sono stati organizzati due congressi, aperti ai contributi di tutti, di cui uno sperimentato con successo in modalità webinar; abbiamo ottenuto come categoria il riconoscimento relativo alla prescrivibilità di farmaci antiparkinsoniani e antiepilettici, cos'ache ci era stata negata in precedenza; siamo entrati nei tavoli tecnici, nonostante la nostra suddetta assenza dall'elenco delle società scientifiche, per la stesura del PDTA Parkinson e delle demenze, cercando di non farci escludere da quello sulle cefalee/emicrania. A ciò si aggiunga la creazione di ambulatori dedicati per i parkinsonismi.

Altrettanto lodevoli riconoscimenti si sono ottenuti in Puglia per merito di Giovanna Trevisi e Antonello D'Attoma, che sono riusciti ad ottenere – unici in Italia – la prescrivibilità per gli anticorpi monoclonali nell'emicrania cronica; molto attiva anche la Campania, che ha brillato nell'organizzazione del Congresso Nazionale del 2019, a cui hanno partecipato personalità di rilievo internazionale quali Edvinson e Burstein; inoltre voglio menzionare in particolare lo storico dell'AINAT, Gennaro Cascone, il quale senza ricoprire alcuna carica, continua a offrire a noi tutti la gestione gratuita del sito web e di Ainat News.



Questa nostra creatura editoriale che si giova anche di prestigiosi contributi esterni e che va arricchendosi sempre più per qualità degli articoli, è diventata la cartina al tornasole del concetto di “operatività associazionistica” prima esposto.

Anche la costituzione del tavolo tecnico SIN-AINAT rappresenta un’ulteriore avanzamento; in esso proporremo dei modelli generali di rete assistenziale applicabili su vasta scala nelle patologie neurologiche croniche; così la partecipazione al tavolo tecnico nella stesura delle linee guida nazionali sulla Sclerosi Multipla, etc. etc.

E finisco, chiedendoti e chiedendomi, quale sia il fine di Ainat. Al netto delle attività ludico-ricreative congressuali, in atto vietate, il mio modesto parere è che Ainat dovrebbe aggiornare, presenziare, divulgare con autorevolezza anche in sedi congressuali prestigiose, includere nuovi iscritti, incidere nei tavoli tecnici legislativi ed esecutivi locali e nazionali, migliorare lo status operativo professionale degli iscritti, esserne al fianco per le problematiche di natura non sindacale eventualmente presenti. Questa mia breve memoria aspira ad essere soltanto un breve compendio di assertività storica che un partigiano come me, che odia l’ignavia, ha voluto pubblicamente esternare, sperando che Ainat possa ancora compiere ulteriori avanzamenti.

E nulla conta se ci sono nell’Associazione tanti che giacciono immobili a “guardare le stelle”. Per ciò che mi compete, io continuerò ad esserci, con la medesima operatività, tua e di tanti altri, e con lo stesso vivo entusiasmo. Parafrasando il sommo poeta, mi congedo da voi tutti: *“Vien dietro a me, e lascia dir le genti: sta come torre ferma, che non crolla già mai la cima per soffiar dei venti”*.

Carlo Alberto Mariani



IN MEMORIAM

L'ADDIO A GIUSEPPE LIGUORI



In data 6 marzo 2021 si è spento dopo lunga malattia il dottor Giuseppe Liguori, figura integerrima di uomo nonché medico e neurologo di altissima levatura clinica. E' stato per lunghi anni primario a Sarno del reparto di Neurologia dell'Ospedale Villa Malta e poi Direttore dell'U.O.C. di Neurologia dell'Ospedale Umberto I° di Nocera Inferiore. E' noto per i suoi interessi soprattutto in tema di epilessia, nella cui pratica si era rivelato professionista attento e altamente capace.

Socio AINAT, ha sempre presenziato ai nostri convegni con brillanti esposizioni. Si è dedicato allo studio della sua amata disciplina fino all'ultimo della sua esistenza, pubblicando due articoli pochi mesi prima della sua scomparsa (v. i numeri 7 e 8 di AINAT News).

Alla moglie Chiara e alla figlia Marina giunga il cordoglio personale e di tutta la nostra Associazione.

Giuseppe carissimo, resterai per sempre per noi tutti un fulgido modello di onestà e operosità.

Riposa in pace!



LA SCOMPARSA DI CARLO LISOTTO



di **Giorgio Zanchin**, past president della SISC

Il Dott. Carlo Lisotto è mancato all'alba di martedì 2 febbraio.

Dotato di profonda cultura umanistica, acquisita durante la frequentazione del Liceo Classico e in seguito sempre coltivata con passione, particolarmente sul versante delle Belle Arti, dopo la Laurea in Medicina e Chirurgia a Trieste Carlo si specializzò presso la Clinica Neurologica dell'Università di Padova.

Si appassionò molto presto allo studio delle cefalee. Argomento cui diede nel corso degli anni importanti contributi scientifici: ricordiamo le ricerche sulla cefalea nell'anziano, sulla Cefalea Ipnica, sulla Cefalea a Grappolo, sul ruolo dell'osmofobia nella diagnosi differenziale dell'emicrania.

Ricoprì nel contempo rilevanti ruoli all'interno della *Società Italiana per lo Studio delle Cefalee*.

Fu infatti Coordinatore della Sezione Triveneta, Consigliere Nazionale, Editor in Chief del *Giornale delle Cefalee*.

Fondò e diresse poi il Centro per la Cura delle Cefalee dell'Ospedale di San Vito al Tagliamento, portandolo ad elevato prestigio nazionale e internazionale. Molti di noi ricordano le sue brillanti relazioni, sia nel corso dei congressi nazionali, sia in ambito internazionale. Le sue approfondite presentazioni, rese ancor più coinvolgenti dal supporto di immagini di grande bellezza, avevano reso Carlo, che veniva invitato a partecipare a sessioni scientifiche plenarie assieme ai più noti ricercatori internazionali, una sorta di ambasciatore della prestigiosa tradizione scientifica italiana nel settore.

Ti ricorderemo, Carlo, resterai nei nostri cuori.

Ave atque vale!



Ai due amici e colleghi scomparsi dedichiamo il seguente scritto

LA VOCE DEL SILENZIO

di Domenico Cassano

La primavera è appena giunta e i giorni che seguono annunciano l'avvento della Pasqua: due eventi densi di significati simbolici, che ci appaiono ancor più suggestivi se riletti alla luce della scomparsa dei due nostri amici e colleghi, Carlo e Giuseppe.

Il termine Pasqua deriva dall'ebraico *Pesah*, che significa "passare oltre": un riferimento al tema della *rinascita*, della vita che *trasmuta* dalla morte. Ad esso si ispirano i tanti miti e rituali di derivazione sia pagana che ebraico-cristiana che si celebrano in questo periodo, come ci ricorda l'antropologo Franco Salerno.

Un rito pagano che si svolgeva nel corso dell'equinozio di primavera - allorquando la luce e le tenebre assumono pari durata - era quello dedicato al dio Attis, una divinità venerata nell'area mediterranea. Egli, nato da Nana, dea della generazione, muore per auto-evirazione il giorno stesso delle nozze, per rinascere a nuova vita.

Nella tradizione ebraica, nel mese lunare che cade dopo l'equinozio di primavera, i pastori immolavano i nati del gregge cospargendone il sangue sulle capanne sì da invocare protezione e prosperità. Nel corso delle feste notturne, i danzatori eseguivano dei salti in allusione al "passare oltre".

Altro rito era quello della settimana dei *massot*. Dopo la mietitura, si portava al santuario il primo covone di grano raccolto, con la cui farina si preparava l'*azzimo*, il pane senza l'aggiunta di lievito. Anche in tal caso il viaggio simboleggiava "il trapasso".

Nella tradizione cristiana, è Agostino da Ippona a conferire alla Pasqua il significato di "passaggio", quello dell'Uomo che attraverso la Passione giunge alla Morte, che poi Egli supera, pervenendo alla Vita.

Tra le varie manifestazioni che si svolgono lungo l'intera penisola – specie in molte aree del Sud Italia – citiamo quella degli *Incappucciati*, così detti dal copricapo conico - il *cappuccio* (da *caput*, testa) - che veniva indossato dopo aver tagliato o bruciato i capelli. Era questa una delle prove, o "imprese", alle quali gli iniziandi si sottoponevano per poter essere degnamente accolti dalla Comunità.





Fig. Processione degli Incappucciati

Nella giornata del Venerdì santo, gli Incappucciati avanzano in processione sorreggendo la croce, muovendosi con passo lento scandito da funerei colpi di tamburo, a simboleggiare l'ineluttabilità della meta finale a cui nessun uomo può sottrarsi. Giunti nella piazza - l'*agorà* -, che un tempo era la depositaria dei valori comunitari, essi si uniscono a una folla in trepidante attesa per vivere in maniera collettiva il momento coinvolgente della Passione. L'esperienza "tangibile" della Morte di *Colui che è destinato a risorgere* lascia il posto a un toccante momento catartico: la comunità dei fedeli eleva un sacro "lamento funebre" con cui tutti interiorizzano la sublime esperienza dell'essere al mondo.

Una tale temperie rende ancor più vivo e profondo il ricordo dei due amici scomparsi. Giuseppe ha voluto dedicarci due scritti pubblicati sul journal pochi mesi prima della sua morte. Parimenti Carlo, nel congedarsi col suo ultimo articolo, pubblicato sull'attuale supplemento di AINAT News, in riferimento alla necessità di aver dovuto rinunciare alla Direzione scientifica del Giornale delle Cefalee, per motivi di salute, egli scrive: "Non potevo trovare mio migliore successore che potesse esprimere il mio medesimo *"esprit de la vie"*, la mia *"Weltanschauung"* nel fraterno amico Mimmo Cassano".

Sul suo profilo social campeggia, quale testamento spirituale, un motto latino: "*Nec spe nec metu*", uno stoico invito a guardare la vita con gli occhi della ragione, accettando gli eventi *né con speranza né con timore*.

Egli ha affrontato con dignità e coraggio la sua lotta contro "l'alieno" e, pur nella triste consapevolezza di chi sa che dovrà congedarsi per sempre, ha chiuso la sua finestra sul mondo esprimendo sentimenti di affetto e gratitudine sia verso gli amici, con cui ha



condiviso i tanti momenti societari, che verso la vita per tutto “il bello” che ha saputo offrirgli. Una saggezza scevra da ogni retorica, un’autentica lezione di vita, a futura memoria.

Quale nostalgico tributo, un video che si ispira al tema del silenzio: il solo in grado di convertire le nostre *mute* solitudini in *religioso ascolto* sì da rendere tangibile la presenza dell’*Altro*, dell’Amico perduto che pur vivrà *trasmutato* negli sconfinati orizzonti delle nostre care memorie.

https://www.youtube.com/watch?v=jppR6hjnz38&ab_channel=DomenicoCassano

Testo tratto da “Il posto delle fragole” di Ingmar Bergman, 1957; Musica “The sound of silence” di Simon e Garfunkel, interpretata dai Disturbed.



AINAT NEWS

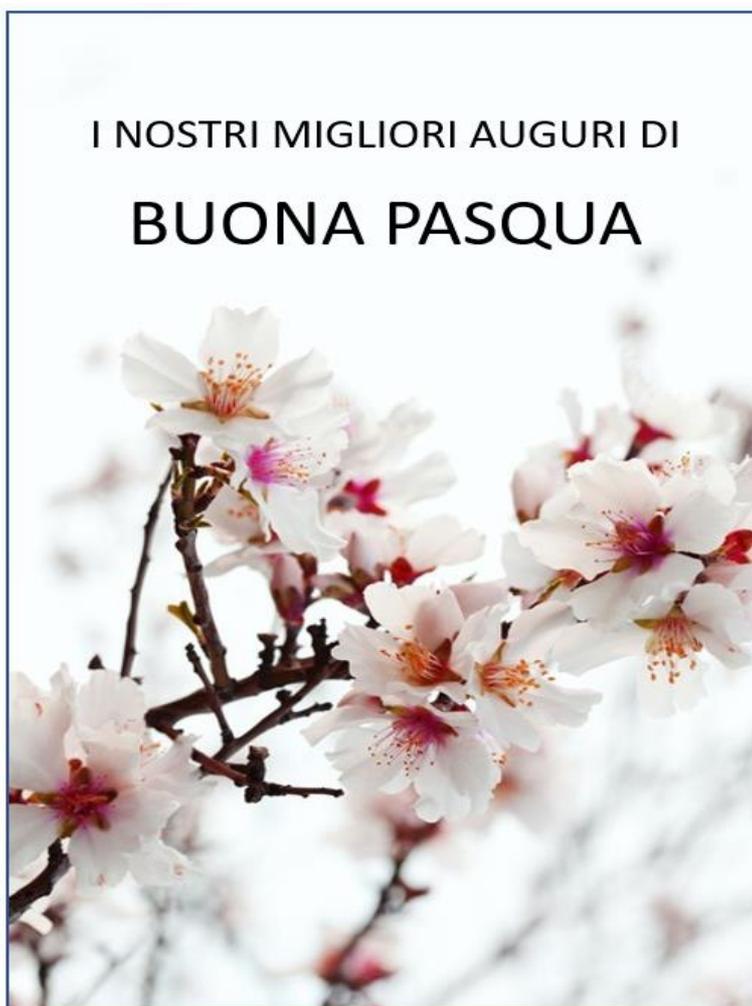
COMITATO DI REDAZIONE

Direttore editoriale: Roberto Tramutoli

Direttore scientifico: Domenico Cassano

Redattore capo: Gennaro Cascone

Componenti: Carlo Alberto Mariani, Vincenzo Mascia, Francesco Rodolico, Renato Sambati





Allegato al N. 9 - Marzo 2021

AINATnews

PERIODICO SCIENTIFICO E DI INFORMAZIONE
DELL' ASSOCIAZIONE ITALIANA NEUROLOGI AMBULATORIALI TERRITORIALI

INSERTO SPECIALE

LE NUOVE TERAPIE PER L'EMICRANIA



UN ANTICORPO CI SALVERA'?

GIANLUCA COPPOLA, CARLO LISOTTO

www.ainat.it

LE NUOVE TERAPIE PER L'EMICRANIA

SOMMARIO

GLI ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-CGRP

Gianluca Coppola, pag. 2

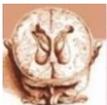
GEPANTI

Carlo Lisotto, pag. 8

DITANI ET AL.

Carlo Lisotto, pag. 21

In copertina: Brady, Headache, tecnica mista



GLI ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-CGRP (mAbs)

UN ANTICORPO CI SALVERA' ?

Gianluca Coppola

Sapienza Università di Roma – Polo Pontino, Latina

Secondo il Global Burden of Disease Study, l'emicrania è una delle quattro principali cause di disabilità a livello mondiale [1]. Tra le varie patologie dolorose, l'emicrania si distingue per essere una patologia cronica in natura, ma con una manifestazione episodica accessuale. Annualmente, solo l'1-3% della popolazione emicranica evolve da una forma episodica a una forma cronica di questa malattia [2], cioè, le cefalee si manifestano almeno 15 giorni al mese per almeno 3 mesi, con almeno 8 giorni di cefalea con evidenti caratteristiche emicraniche. L'alta frequenza iniziale di cefalea e l'uso eccessivo di farmaci sintomatici sono i principali fattori di rischio di cronicità dell'emicrania [3].

L'emicrania è attualmente considerata un disturbo cerebrale. Molti gruppi di ricerca indipendenti hanno osservato che il cervello dei pazienti con emicrania elabora in maniera anomala tutte le informazioni sensoriali [4]. Tuttavia, qualunque sia l'origine di queste anomalie funzionali cerebrali, perché l'emicrania si manifesti clinicamente è richiesta l'accensione del sistema trigemino centrale e periferico [5]. Un fenomeno elettrico corticale chiamato Cortical Spreading Depression (CSD), manifesta nell'emicrania con aura o silente nell'emicrania senza aura [6], un malfunzionamento dei sistemi di controllo del dolore discendenti dalla corteccia frontale [7] e dal tronco cerebrale [8,9], e anormale nel controllo talamico [10–12]- da soli o in combinazione - sembrano essere i principali fattori intercritici permissivi perché inizi la cascata preictale di eventi che porta alla sensitizzazione sequenziale dei nocicettori trigeminovascolari di primo e/o secondo ordine con conseguente innesco di una sensitizzazione centrale transitoria (attacco di emicrania episodica) o persistente (nell'attacco senza fine dell'emicrania cronica) [5,13]. Il polipeptide che sembra giocare un ruolo principale in questo processo è il Calcitonin Gene Related Peptide, peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) [14]. È interessante notare come recettori per il CGRP sono stati scoperti non solo a livello delle terminazioni periferiche trigeminali, ma anche a livello del nucleo trigeminale caudale e del grigio periacqueduttale. A supporto di questa visione dell'inizio di un attacco ci sono le evidenze di un aumento di concentrazione del CGRP nel sangue refluo giugulare o nel plasma durante un attacco di emicrania [15,16], l'evidenza che la concentrazione di CGRP nel plasma diminuisce parallelamente all'intensità della cefalea



durante il trattamento con sumatriptan e che questa diminuzione di CGRP predice l'efficacia della terapia [17]. Proprio in virtù di queste evidenze scientifiche sul ruolo del CGRP nello scatenamento dell'attacco di emicrania, si è iniziato a sperimentare una nuova classe di farmaci antagonisti del CGRP, dapprima come terapia sintomatica dell'attacco, poi come terapia di profilassi. Sfortunatamente al momento i tentativi di messa in commercio di molecole anti-CGRP per il trattamento dell'attacco acuto di emicrania sono falliti a causa degli effetti collaterali rilevati durante i trials clinici [14]. Diverso invece è stato l'approccio al trattamento di profilassi.

Grazie agli studi sul modello animale prima e a quelli sull'uomo dopo, sono disponibili gli anticorpi monoclonali anti-CGRP (mAbs). Queste terapie biologiche, insieme ad i triptani, sono le uniche espressamente pensate e commercializzate sulla base di evidenze di fisiopatologia dell'emicrania. Al momento quattro molecole sono state commercializzate o sono in procinto di esserlo: l'erenumab (l'unica anti-recettore del CGRP), l'eptinezumab, il galcanezumab ed il fremanezumab (queste ultime contro la molecola del CGRP). L'efficacia clinica di queste molecole è molto promettente e con un basso numero di pazienti da trattare necessario per ottenere un esito clinico positivo (number needed to treat). Il primo di questi mAbs ad essere stato approvato negli Stati Uniti dalla Food and Drug Administration ed in Europa dall'EMA per il trattamento preventivo dell'emicrania negli adulti è stato l'erenumab (nome commerciale Aimovig®). Da dicembre 2018 è il primo anticorpo monoclonale indicato per la profilassi dell'emicrania disponibile anche in Italia in fascia C, tra i farmaci non negoziati (CNN). A seguire, più recentemente sono disponibili anche Fremanezumab (nome commerciale Agiovy®) e Galcanezumab (nome commerciale Emgality®). Al momento attuale, l'AIFA ha dato il via alla dispensazione gratuita delle tre molecole previa compilazione di un piano terapeutico. La loro dispensazione però è soggetta a delle restrizioni, come l'essere afflitti da un numero minimo di giorni con emicrania/mese negli ultimi 3 mesi, un certo livello di disabilità legato all'emicrania e la mancata risposta ad almeno 3 classi farmacologiche (+ tossina botulinica tipo A per la forma cronica).

Tutti i mAbs sono somministrati sottocute, con auto-iniettori o con siringhe precaricate, ogni 4 settimane, ogni mese o, addirittura, ogni 3 mesi a seconda della molecola. I mAbs sono indicati per la profilassi dell'emicrania in adulti che hanno almeno quattro giorni di emicrania al mese, quindi indipendentemente dall'essere episodici o cronici. Il galcanezumab è l'unico che necessita di una dose di carico (240 mg), mentre l'erenumab è l'unico per viene venduto in 2 dosaggi (70 e 140mg). Negli studi di fase 2 e 3 sull'emicrania cronica ed episodica, tutti i mAbs sono associati ad una significativa riduzione dei giorni di emicrania mensile, ai giorni con disabilità mensili e del consumo di farmaci sintomatici per il trattamento dell'attacco di emicrania rispetto al placebo [18–23]. Gli effetti benefici sotto forma di riduzione dei giorni mensili con emicrania sono stati osservati anche a lungo termine (più di 12 mesi). Inoltre,



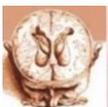
questi effetti benefici sono stati riscontrati anche nei pazienti in cui multipli trattamenti preventivi sono risultati inefficaci o non tollerati [24]. In studi controllati verso placebo nella prevenzione dell'emicrania, gli eventi avversi riportati nel gruppo verum erano simili a quelli riportati nel gruppo placebo [25].

In sostanza, rispetto alle terapie farmacologiche consolidate per il trattamento preventivo dell'emicrania, i mAbs hanno diversi vantaggi. Hanno un'elevata specificità del bersaglio con un potenziale minimo di tossicità fuori bersaglio, sono degradati all'interno del sistema reticoloendoteliale, non si sottopongono al metabolismo epatico o alla clearance renale, e non competono per i siti di legame, di conseguenza, il potenziale di interazione con altri farmaci è minimo. Poiché sono molecole di grandi dimensioni, richiedono la somministrazione parenterale in quanto sono proteine che, se somministrate per via orale, sarebbero catabolizzate dai peptidi nel tratto gastrointestinale. A causa delle loro grandi dimensioni, non attraversano la barriera ematoencefalica in quantità apprezzabili e quindi gli effetti collaterali e la tossicità del sistema nervoso centrale dovrebbero essere minimi. Proprio per questo motivo si suppone che il sito di azione principale dei mAbs sia quello periferico e cioè le terminazioni sensitive del sistema trigemino-vascolare che si sfoccano sulle arteriole meningei [26]. L'effetto modulatore esercitato a livello periferico potrebbe ripercuotersi positivamente a livello centrale [27]. La lunga emivita dei mAbs (3-6 settimane) comporta una somministrazione meno frequente (mensile o trimestrale) rispetto ai farmaci preventivi orali che richiedono invariabilmente un dosaggio giornaliero. A differenza dei farmaci preventivi assunti per via orale, i mAbs sono potenziali induttori di immunogenicità, potrebbero stimolare lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti ed indurre reazioni di ipersensibilità del sito di iniezione. Tuttavia, è bene sottolineare come questi mAbs sono stati appositamente progettati per ridurre al minimo l'attivazione del sistema immunitario.

Sono necessari studi ulteriori per comprendere meglio se questo tipo di trattamento possa indurre tachifilassi a lungo termine, se sono egualmente efficaci nell'emicrania con e senza aura, se sono in grado di modificare il decorso della malattia, se a lungo termine siano in grado di indurre anticorpi antifarmaco e se possano indurre una up-regolazione del recettore del CGRP.

Bibliografia

1. Feigin, V.L.; Nichols, E.; Alam, T.; Bannick, M.S.; Beghi, E.; Blake, N.; Culpepper, W.J.; Dorsey, E.R.; Elbaz, A.; Ellenbogen, R.G.; et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* **2019**, *18*, 459–480, doi:10.1016/S1474-4422(18)30499-X.



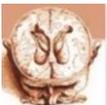
2. Scher, A.I.; Stewart, W.F.; Ricci, J.A.; Lipton, R.B. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* **2003**, *106*, 81–89.
3. Katsarava, Z.; Schneeweiss, S.; Kurth, T.; Kroener, U.; Fritsche, G.; Eikermann, A.; Diener, H.-C.; Limmroth, V. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* **2004**, *62*, 788–790.
4. Coppola, G.; Parisi, V.; Di Renzo, A.; Pierelli, F. Cortical pain processing in migraine. *J. Neural Transm.* 2020, *127*, 551–566.
5. Burstein, R.; Yarnitsky, D.; Goor-Aryeh, I.; Ransil, B.J.; Bajwa, Z.H. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann. Neurol.* **2000**, *47*, 614–24.
6. Lambert, G.A.; Truong, L.; Zagami, A.S. Effect of cortical spreading depression on basal and evoked traffic in the trigeminovascular sensory system. *Cephalalgia* **2011**, *31*, 1439–1451.
7. Lev, R.; Granovsky, Y.; Yarnitsky, D. Orbitofrontal disinhibition of pain in migraine with aura: an interictal EEG-mapping study. *Cephalalgia* **2010**, *30*, 910–918.
8. Welch, K.M.A.; Nagesh, V.; Aurora, S.K.; Gelman, N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: Cause or the burden of illness? *Headache* **2001**, *41*, 629–637, doi:10.1046/j.1526-4610.2001.041007629.x.
9. Stankewitz, A.; Aderjan, D.; Eippert, F.; May, A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *J. Neurosci.* **2011**, *31*, 1937–1943.
10. Magon, S.; May, A.; Stankewitz, A.; Goadsby, P.J.; Tso, A.R.; Ashina, M.; Amin, F.M.; Seifert, C.L.; Chakravarty, M.M.; Müller, J.; et al. Morphological Abnormalities of Thalamic Subnuclei in Migraine: A Multicenter MRI Study at 3 Tesla. *J. Neurosci.* **2015**, *35*, 13800–13806.
11. Coppola, G.; Tinelli, E.; Lepre, C.; Iacovelli, E.; Di Lorenzo, C.; Di Lorenzo, G.; Serrao, M.; Pauri, F.; Fiermonte, G.; Bianco, F.; et al. Dynamic changes in thalamic microstructure of migraine without aura patients: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Eur. J. Neurol.* **2014**, *21*, 287-e13, doi:10.1111/ene.12296.
12. Porcaro, C.; Di Lorenzo, G.; Seri, S.; Pierelli, F.; Tecchio, F.; Coppola, G. Impaired brainstem and thalamic high-frequency oscillatory EEG activity in migraine between attacks. *Cephalalgia* **2017**, *37*, 915–926, doi:10.1177/0333102416657146.
13. Burstein, R.; Jakubowski, M.; Garcia-Nicas, E.; Kainz, V.; Bajwa, Z.; Hargreaves, R.; Becerra, L.; Borsook, D. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann. Neurol.* **2010**, *68*, 81–91, doi:10.1002/ana.21994.



14. Tepper, S.J. History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. *Headache* 2018, 58, 238–275.
15. Gallai, V.; Sarchielli, P.; Floridi, A.; Franceschini, M.; Codini, M.; Glioti, G.; Trequattrini, A.; Palumbo, R. Vasoactive Peptide Levels in The Plasma of Young Migraine Patients With and Without Aura Assessed Both Interictally and Ictally. *Cephalalgia* 1995, 15, 384–390, doi:10.1046/j.1468-2982.1995.1505384.x.
16. Sarchielli, P.; Alberti, A.; Codini, M.; Floridi, A.; Gallai, V. Nitric Oxide Metabolites, Prostaglandins and Trigeminal Vasoactive Peptides in Internal Jugular Vein Blood During Spontaneous Migraine Attacks. *Cephalalgia* 2000, 20, 907–918, doi:10.1046/j.1468-2982.2000.00146.x.
17. Juhasz, G.; Zsombok, T.; Jakab, B.; Nemeth, J.; Szolcsanyi, J.; Bagdy, G. Sumatriptan Causes Parallel Decrease in Plasma Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Concentration and Migraine Headache During Nitroglycerin Induced Migraine Attack. *Cephalalgia* 2005, 25, 179–183, doi:10.1111/j.1468-2982.2005.00836.x.
18. Dodick, D.W.; Ashina, M.; Brandes, J.L.; Kudrow, D.; Lanteri-Minet, M.; Osipova, V.; Palmer, K.; Picard, H.; Mikol, D.D.; Lenz, R.A. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018, 38, 1026–1037, doi:10.1177/0333102418759786.
19. Dodick, D.W.; Silberstein, S.D.; Bigal, M.E.; Yeung, P.P.; Goadsby, P.J.; Blankenbiller, T.; Grozinski-Wolff, M.; Yang, R.; Ma, Y.; Aycardi, E. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine. *JAMA* 2018, 319, 1999, doi:10.1001/jama.2018.4853.
20. Skljarevski, V.; Oakes, T.M.; Zhang, Q.; Ferguson, M.B.; Martinez, J.; Camporeale, A.; Johnson, K.W.; Shan, Q.; Carter, J.; Schacht, A.; et al. Effect of Different Doses of Galcanezumab vs Placebo for Episodic Migraine Prevention. *JAMA Neurol.* 2018, 75, 187, doi:10.1001/jamaneurol.2017.3859.
21. Tepper, S.; Ashina, M.; Reuter, U.; Brandes, J.L.; Doležil, D.; Silberstein, S.; Winner, P.; Leonardi, D.; Mikol, D.; Lenz, R. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017, 16, 425–434, doi:10.1016/S1474-4422(17)30083-2.
22. Silberstein, S.D.; Dodick, D.W.; Bigal, M.E.; Yeung, P.P.; Goadsby, P.J.; Blankenbiller, T.; Grozinski-Wolff, M.; Yang, R.; Ma, Y.; Aycardi, E. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 2113–2122, doi:10.1056/NEJMoa1709038.
23. Detke, H.C.; Goadsby, P.J.; Wang, S.; Friedman, D.I.; Selzler, K.J.; Aurora, S.K. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled



- REGAIN study. *Neurology* **2018**, *91*, E2211–E2221, doi:10.1212/WNL.0000000000006640.
24. Reuter, U.; Goadsby, P.J.; Lanteri-Minet, M.; Wen, S.; Hours-Zesiger, P.; Ferrari, M.D.; Klatt, J. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* **2018**, *392*, 2280–2287, doi:10.1016/S0140-6736(18)32534-0.
25. Raffaelli, B.; Neeb, L.; Reuter, U. Monoclonal antibodies for the prevention of migraine. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2019, *19*, 1307–1317.
26. Edvinsson, L. Role of cgrp in migraine. In *Handbook of Experimental Pharmacology*; Springer New York LLC, 2019; Vol. 255, pp. 121–130.
27. Ziegeler, C.; Mehnert, J.; Asmussen, K.; May, A. Central effects of erenumab in migraine patients: An event-related functional imaging study. *Neurology* **2020**, *95*, e2794–e2802, doi:10.1212/WNL.0000000000010740.



I GEPANTI: UNA NUOVA CLASSE DI FARMACI PER IL TRATTAMENTO SINTOMATICO DELL'EMICRANIA

Carlo Lisotto

Centro Cefalee, Azienda Sanitaria Friuli Occidentale (ASFO), Pordenone

Introduzione

Il campo della ricerca che ha fornito a partire già dalla metà degli anni '80 del secolo scorso i risultati più significativi, da considerarsi tout court basilari per l'attuale radicale evoluzione del trattamento dell'emicrania, riguarda il CGRP, neuropeptide composto da 37 aminoacidi. Tale sostanza è implicata nella fisiopatologia dell'emicrania sia a livello centrale che periferico (1). Il rilascio di CGRP dalle terminazioni delle fibre trigeminali nocicettive attivate provoca edema e vasodilatazione, determinando l'infiammazione neurogenica caratteristica del dolore emicranico. Il CGRP a tutt'oggi costituisce il *biomarker* di emicrania più significativo; sono stati riscontrati livelli elevati di tale sostanza nella vena giugulare esterna omolaterale alla sede del dolore e nella saliva durante le crisi di emicrania episodica e in fase intercritica nell'emicrania cronica (2). La somministrazione di CGRP può scatenare crisi di cefalea, con caratteristiche di tipo emicranico in soggetti già affetti da tale disturbo (cefalea codificata al punto 8.1.7 nella Classificazione ICHD-3). Dopo tale scoperta di capitale importanza per la comprensione della fisiopatologia dell'emicrania, con implicazioni che si sono rivelate estremamente innovative in campo terapeutico, la ricerca si è inizialmente focalizzata sulla sintesi di sostanze antagoniste recettoriali del CGRP per il trattamento sintomatico dell'emicrania, come alternativa ai triptani, anche in virtù dell'assenza di effetti vascolari. Tali molecole sono state denominate gepanti; il primo composto studiato è stato il BIBN 4096 BS (olcegepant), la cui efficacia in infusione endovenosa è risultata significativamente superiore al placebo in un lavoro pubblicato nel 2004 (3). La ricerca tuttavia è stata abbandonata per la scarsa biodisponibilità di tale molecola per via orale. I *trials* clinici con un diverso antagonista CGRP per uso orale, telcagepant, sono iniziati nel 2008 (4). La molecola, alla dose di 300 mg, è risultata parimenti efficace ma meglio tollerata rispetto a zolmitriptan 5 mg. Tuttavia, nei mesi precedenti la sua possibile immissione in commercio, prevista nel 2011, è stata segnalata una significativa epatotossicità (con incremento degli enzimi epatici ALT, AST e GGT) in pazienti che avevano assunto il farmaco in attacchi ripetuti e ravvicinati. Il composto è stato pertanto ritirato quando sembrava ormai pronto per l'utilizzo nella pratica clinica. Uno studio "postumo" ha confermato l'ottima tollerabilità cardiovascolare di telcagepant, che non ha provocato alcun evento avverso in pazienti con storia clinica di cardiopatia ischemica (5). Nel 2011 sono stati pubblicati due studi clinici con due nuovi antagonisti recettoriali del CGRP. Nel primo studio, condotto con la sostanza BI44370TA, è stata riportata con la dose di 400 mg una



percentuale di *pain-free* a 2 ore statisticamente superiore al placebo (6). Di questo composto, inaspettatamente, non è più stata fornita alcuna comunicazione, verosimilmente per il riscontro di epatotossicità. Nel secondo studio, che ha utilizzato l'antagonista CGRP MK-3207, è stata dimostrata una significativa superiorità in termini di *pain-free* a 2 ore rispetto al placebo (7), ma sono emersi precocemente gli stessi effetti epatotossici di telcagepant, per cui lo sviluppo di tale molecola è stato abbandonato. Dato il fallimento di tali studi a causa della tossicità epatica, ma in considerazione del ruolo cruciale svolto dal CGRP nella fisiopatologia dell'emicrania, la ricerca si è successivamente indirizzata verso molecole del tutto diverse per la prevenzione dell'emicrania. A partire dal 2014 sono stati pubblicati i primi studi sugli anticorpi monoclonali anti-CGRP e anti-complesso recettoriale del CGRP, che hanno attualmente rivoluzionato la terapia di profilassi, in considerazione della loro grande efficacia e ottima tollerabilità. Nel medesimo anno, tuttavia, è ripresa anche la ricerca sui gepanti, denominati di seconda generazione, nel tentativo di trovare nuove molecole con assenza o minima epatotossicità (10). A tale fine è stato utilizzato, per valutare la possibile sofferenza epatica, un nuovo sistema tossicologico quantitativo, denominato DILIsym, che valuta l'entità dello stress ossidativo, la funzione mitocondriale e l'omeostasi dei sali biliari. È stato pubblicato uno studio di fase II-b, condotto su 885 pazienti, con una nuova piccola molecola a basso peso molecolare, BMS-927711. Il *trial* randomizzato, in doppio cieco, controllato verso sumatriptan 100 mg e placebo, ha evidenziato una percentuale di *pain-free* a 2 ore significativamente superiore al placebo per i dosaggi di 75 mg, 150 mg e 300 mg e sovrapponibile a quella ottenuta con sumatriptan 100 mg (8). La tollerabilità è stata ottima, senza alcun *dropout* dal *trial*; non è stata riscontrata significativa epatotossicità. Gli studi sono pertanto proseguiti e tale composto nei *trials* successivi è stato denominato rimegepant. Nel 2016 è stato pubblicato uno studio con un nuovo gepante, ubrogepant (MK-1602). Tale sostanza, alla dose di 100 mg, è risultata significativamente superiore al placebo in termini di *pain-free* a 2 ore, con ottima tollerabilità e buona sicurezza, in particolare a livello epatico (9). A partire dal 2018 sono stati avviati altri *trials* con un ulteriore gepante orale, atogepant, studiato tuttavia per la terapia preventiva dell'emicrania episodica (11, 12). È infine in fase di studio un gepante di terza generazione, vazegepant, prodotto dall'Azienda Bioheaven, testato in acuto per via orale, nasale e sottocutanea (13).

Ubrogepant

Sono stati condotti con tale gepante 3 grandi *trials* su ampia casistica, che hanno dimostrato la sua efficacia significativamente superiore al placebo. Il primo studio randomizzato e controllato, *dose-finding* di fase II-b, è stato condotto nel 2016 su 640 pazienti affetti da emicrania, testando le dosi del farmaco di 1, 10, 25, 50 e 100 mg verso placebo (9). Una differenza significativa in termini di *pain-free* a 2 ore in confronto a placebo è stato riscontrato solo con la dose di 100 mg (25.5% vs 8,9%, $P < 0.001$). La scomparsa del dolore a 2 ore con la dose di 25 mg si è verificata in 21.4% ($P < 0.013$) e in 21.0% dei casi con 50 mg ($P = 0,02$). Negli studi ACHIEVE I e ACHIEVE II, pubblicati nel 2019, sono state



ulteriormente studiate le dosi di 25, 50 e 100 mg in pazienti con emicrania episodica. Sono stati arruolati soggetti di età 18-75 anni con una storia di emicrania da almeno un anno; sono stati esclusi pazienti con emicrania cronica, ipertensione arteriosa e importanti fattori di rischio vascolare, mentre sono stati inclusi soggetti con moderato rischio cardiovascolare (10, 11). I due obiettivi primari in entrambi gli studi sono stati la scomparsa del dolore a 2 ore e la risoluzione del sintomo emicranico più fastidioso (*most bothersome symptom*, MBS), tra nausea, fotofobia e fonofobia. Obiettivi secondari sono stati *pain-relief* a 2 ore, *sustained pain-free* 2-24 ore e *sustained pain relief* 2-24 ore. In tutti i pazienti sono stati valutati la risposta ai triptani e al trattamento preventivo, se assunti in precedenza. È stato raccomandato l'uso del farmaco in fase precoce (*early treatment*), prima che il dolore diventi di intensità severa. I pazienti potevano assumere un farmaco *rescue* in caso di persistenza del dolore a 2 ore, potendo scegliere il farmaco in studio (ubrogepant o placebo, con nuova randomizzazione a placebo o ubrogepant alla stessa dose) o un farmaco diverso. La seconda randomizzazione prevedeva la riassunzione di placebo nei pazienti che avevano già assunto placebo come prima dose. Lo studio ACHIEVE I è stato condotto su 1436 pazienti randomizzati 1:1:1 a ubrogepant 50 mg, ubrogepant 100 mg, o placebo (14). Nel gruppo ubrogepant 50 mg, in 81 pazienti su 423 (19.2%) il dolore è scomparso a 2 ore, a fronte di 54 su 456 (11.8%) trattati con placebo ($P = 0.002$). Con la dose di 100 mg la risposta *pain-free* a 2 ore è stata riscontrata in 95 casi su 448 (21.2%) ed è risultata statisticamente significativa ($P < 0.001$). Nei pazienti che avevano assunto ubrogepant, la scomparsa dell'MBS è avvenuta in 38.6% di casi con 50 mg e 37.7% con 100 mg, in confronto a 27.8% nel gruppo placebo ($P = 0.002$ per entrambe le dosi). Con le due diverse dosi i pazienti hanno ottenuto *pain-relief* a 2 ore e *sustained pain-relief* 2-24 ore in modo significativo verso placebo ($P = 0.0002$). La risposta *sustained pain-free* 2-24 ore è invece stata ottenuta solo con la dose di 100 mg (15.4% vs placebo 8.6%, $P = 0.004$). Ubrogepant 100 mg non è risultato superiore al placebo per quanto concerne la scomparsa di fotofobia. L'assunzione del farmaco *rescue* entro 24 ore si è verificata nel 54.6% dei casi trattati con 50 mg e in 54.0% con 100 mg. Nei soggetti trattati con placebo la percentuale è risultata significativamente superiore, 72.4%, $P < 0.001$ vs entrambe le dosi di ubrogepant). I *nonresponders* sono risultati 51.5% (207/402) nel gruppo placebo, 52.3% (179/342) nel gruppo ubrogepant 50 mg e pertanto 53.3% (353/448) hanno assunto la seconda dose di farmaco in studio. Nel gruppo ubrogepant 50 mg, per la seconda dose 72 soggetti sono stati randomizzati a placebo e 107 a ubrogepant 50 mg. La scomparsa del dolore a 2 ore è stata superiore nei pazienti che hanno assunto ubrogepant 50 mg (32.1%) rispetto a placebo come seconda dose (19.2%), differenza tuttavia non significativa ($P = 0.08$). Nel gruppo *nonresponder* a 100 mg, 100 soggetti hanno assunto placebo e 88 sono stati randomizzati alla seconda dose di ubrogepant 100 mg. Come per la dose di 50 mg, non è stata riscontrata una differenza significativa rispetto al placebo: *pain-free* a 2 ore con ubrogepant 100 mg 26.5% verso placebo 24.1%, $P = 0.78$. Nello studio ACHIEVE II i pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a ubrogepant 25 mg, ubrogepant 50 mg e placebo. Lo studio ha incluso per l'analisi di efficacia 1355 soggetti (15). La scomparsa del dolore a 2 ore è stata ottenuta sia con la dose di 25 mg (20.7%, $P = 0.03$) che con quella di 50



mg (21.8%, $P = 0.01$), in confronto a placebo (14.3%). Solo con ubrogepant 50 mg (38.9%) si è verificata invece la scomparsa di MBS a 2 ore, rispetto a placebo (27.4%, $P = 0.01$). Come nel *trial* ACHIEVE I con ubrogepant 50 mg sono risultate significativamente aumentate verso placebo le risposte *pain-relief* a 2 ore ($P = 0.01$), *sustained pain-relief* 2-24 ore ($P = 0.01$) e *sustained pain-free*, mentre la riduzione della nausea a 2 ore non è risultata significativa ($P = 0.95$). Ubrogepant 25 mg non è stato confrontato con placebo in questi obiettivi secondari, a causa della non significativa scomparsa di MBS a 2 ore ($P = 0.07$). L'impiego del farmaco *rescue* è risultato pressoché sovrapponibile allo studio ACHIEVE I. Nel gruppo placebo 312 pazienti (68.4%) ne hanno fatto uso in modo significativamente superiore in confronto con il gruppo ubrogepant 25 mg (59.1%, $P = 0.005$) e 50 mg (53.0%, $P = 0.0001$). Tra i *nonresponders*, hanno assunto la seconda dose del farmaco in studio 51.7% (202/391) dei soggetti nel gruppo placebo, 52.2% (180/345) nel gruppo ubrogepant 25 mg e 49.3% (179/363) nel gruppo ubrogepant 50 mg. Una significativa risposta *pain-free* a 2 ore è stata ottenuta nei soggetti che hanno assunto come seconda dose ubrogepant 50 mg (36.1%, in confronto a placebo 19.0%, $P = 0.04$), mentre con ubrogepant 25 mg la differenza non è stata significativa (30.0% verso placebo 22.7%, $P = 0.3$). Un'analisi combinata che ha incluso gli studi ACHIEVE I e ACHIEVE II ha potuto meglio valutare la risposta in 1144 pazienti che hanno assunto la seconda dose del farmaco non avendo risposto alla prima o in caso di recidiva della cefalea (16). L'analisi ha evidenziato una significativa risposta *pain-free* a 2 ore nei soggetti che hanno assunto come seconda dose ubrogepant 50 mg (34%, 53/156), in confronto ai soggetti randomizzati a placebo dopo aver assunto la prima dose di ubrogepant 50 mg (19%, 25/131, $P = 0.0057$). Le differenze non sono invece risultate significative con le dosi di 25 mg e di 100 mg. In considerazione della epatotossicità associata all'impiego dei gepanti di prima generazione, è stato condotto uno studio in doppio cieco, randomizzato 1:1 a ubrogepant o placebo, per valutare sicurezza e tollerabilità del composto, focalizzato in particolare sulla funzionalità epatica (17). Sono stati studiati 516 soggetti sani, di età 18-50 anni. I 256 soggetti trattati con il farmaco hanno assunto alternativamente ubrogepant alla dose di 100 mg al dì per 2 giorni consecutivi, seguiti da 2 giorni di placebo, per 8 settimane. È stato osservato in 7 casi un aumento delle transaminasi, 5 nel gruppo placebo e 2 nei soggetti trattati con ubrogepant. Tale screezio epatitico è stato transitorio e si è risolto spontaneamente, senza sintomatologia clinica, confermando in tal modo la sicurezza di impiego di tale molecola a livello epatico. Alcuni dei pazienti arruolati negli studi ACHIEVE I e II sono stati studiati in un *trial* in aperto di estensione per 52 settimane per valutare la sicurezza a lungo termine di ubrogepant (18). I 1230 soggetti sono stati randomizzati 1:1:1 a ubrogepant 50 mg, ubrogepant 100 mg o consueta terapia sintomatica. Nel corso dello studio sono state trattate 21.454 crisi di emicrania con 31.968 dosi di ubrogepant. Gli eventi avversi più comuni sono risultati nausea, sonnolenza, xerostomia e naso-faringite; non è stata riscontrata epatotossicità. In una metanalisi sui *trials* finora condotti (19), tali effetti collaterali sono stati riscontrati più frequentemente con ubrogepant 100 mg (16.3% vs 9.4% con 50 mg and 12.8% con placebo). Nel corso del 62nd Virtual Annual Scientific Meeting of the American Headache Society, tenutosi in giugno



2020, sono stati presentati come *abstracts* ulteriori dati clinici. In una sottoanalisi dello studio di estensione in aperto di 52 settimane è stata valutata l'efficacia a lungo termine di ubrogepant. La scomparsa del dolore a 2 ore è stata ottenuta nel 23% delle crisi trattate con la dose di 50 mg e nel 25% con 100 mg. Una seconda dose di farmaco è stata assunta nel 36% degli attacchi con 50 mg e nel 34% con 100 mg. Un farmaco *rescue* si è reso necessario nel 13% delle crisi trattate con 50 mg e nel 12% con 100 mg. In una ulteriore sottoanalisi del medesimo studio è stata valutata la risposta al gepante quando il dolore è lieve, rispetto a quando è moderato/severo, come in studi precedenti condotti con i triptani. La risposta è stata valutata come scomparsa del dolore e di MBS a 2 ore. L'efficacia è risultata superiore quando l'assunzione del farmaco è avvenuta in fase lieve, rispetto alla fase di dolore moderato/severo. *Pain-free* a 2 ore per ubrogepant 50 mg in 39% vs 19%, $P < 0.0001$ e 43% vs 21%, $P < 0.0001$ per ubrogepant 100 mg. Con entrambe le dosi assenza di fotofobia in 55% vs 34% dei casi, $P < 0.0001$. Assenza di fonofobia in 64% vs 42% con ubrogepant 50 mg, $P < 0.0001$ e 70% vs 45% con 100 mg, $P < 0.0001$. Assenza di nausea in 83% vs 67% con 50 mg, $P < 0.0001$ e 82% vs 45% con 100 mg, $P < 0.0001$. Analogamente ai triptani, l'assunzione quando il dolore è lieve sembra offrire ai pazienti un evidente beneficio clinico, rispetto a quando il dolore è lieve/moderato. Sono stati infine valutati in uno studio in aperto 40 pazienti in trattamento preventivo con erenumab e galcanezumab, a cui è stato somministrato in acuto ubrogepant 100 mg. Non sono state riscontrate differenze per quanto concerne tollerabilità e sicurezza del farmaco tra i pazienti senza prevenzione e quelli in profilassi con anticorpi monoclonali anti-CGRP. Alla luce dei risultati dei *trials* condotti, ubrogepant è stato il primo gepante approvato dall'FDA in data 23/12/2019 con nome commerciale Ubrelvy (Allergan, ora acquisita da AbbVie), disponibile in compresse da 50 e 100 mg (20).

Rimegepant

Rimegepant è il secondo gepante approvato dall'FDA per il trattamento sintomatico dell'emicrania. L'approvazione è avvenuta in data 27/02/2020, con nome commerciale Nurtec ODT (Biohaven), disponibile in compresse orosolubili da 75 mg (21). In realtà nella maggioranza dei *trials* registrativi è stata utilizzata la formulazione tradizionale in compresse. Il primo studio, randomizzato e controllato *dose-finding* di fase 2-b, è stato condotto nel 2014, testando le dosi di 10, 25, 75, 150, 300 e 600 mg (8). Sono stati arruolati 799 pazienti con una storia di almeno un anno di emicrania, con risposta positiva ai triptani; le diverse dosi del farmaco sono state comparate con placebo e sumatriptan 100 mg. I pazienti nel gruppo rimegepant 75 mg (31.4%, $P < 0.001$), rimegepant 150 mg (32.9%, $P < 0.001$) e rimegepant 300 mg (29.7%, $P = 0.002$) sono risultati *pain-free* a 2 ore in modo significativamente superiore al placebo (15.3%), con una risposta comparabile a quella ottenuta con sumatriptan 100 mg (35%). Tra le dosi testate, la più efficace è risultata quella di 75 mg. Degli 85 pazienti trattati con tale dose, 28.2% hanno presentato la scomparsa del dolore, nausea, fotofobia e fonofobia a 2 ore in confronto a placebo 11.8%, $P < 0.001$. Le



dosi di 150 e 300 mg si sono rivelate meno tollerate, con elevata incidenza di eventi avversi, in particolare nausea, vomito e vertigini. In base a questo studio pilota, nei *trials* successivi è stata impiegata la dose di 75 mg. Sono stati condotti con medesimo disegno due *trials* randomizzati e controllati di fase III, gli studi 301 e 302. Sono stati esclusi i pazienti con fattori di rischio cardiovascolare. Gli obiettivi primari in entrambi i *trials* sono stati *pain-free* e scomparsa di MBS a 2 ore. È stato concesso ai pazienti l'utilizzo solo della prima dose del farmaco in studio; l'uso di un farmaco *rescue* dopo le prime 2 ore dall'assunzione del farmaco in studio veniva considerato un fallimento terapeutico. Lo studio 301 ha incluso 1162 pazienti (22), sottoposti al trattamento di un singolo attacco di emicrania. Entrambi gli obiettivi primari sono stati raggiunti: scomparsa del dolore e di MBS a 2 ore, rispettivamente 19.6% e 37.6% nel gruppo rimegepant compresse 75 mg in confronto a placebo, rispettivamente 12.0% ($P < 0.001$) e 25.2% ($P < 0.001$). L'uso di un farmaco *rescue* entro 24 ore dall'assunzione del farmaco in studio è risultato inferiore nel gruppo rimegepant (21%) rispetto al gruppo placebo (37%). Nello studio 302 sono stati randomizzati 1186 pazienti, 594 sono stati trattati con rimegepant e 592 con placebo (23). I risultati sono risultati pressoché sovrapponibili allo studio 301: scomparsa del dolore e di MBS a 2 ore con rimegepant rispettivamente in 19.2% e 36.6% rispettivamente, rispetto a placebo 14.2% ($P = 0.0298$) e 27.7% ($P = 0.0016$). Tra gli obiettivi secondari, il parametro *sustained pain-free* 2-24 ore è risultato significativamente superiore nel gruppo trattato con il farmaco (12.3% vs 7.1%). L'assunzione di un farmaco *rescue* a 24 ore si è verificata più frequentemente nei soggetti trattati con placebo (31.8%), rispetto ai pazienti che assunto rimegepant (20.4%, $P < 0.0001$). Non è stata evidenziata epatotossicità; gli eventi avversi più frequenti sono risultati nausea e infezione delle vie urinarie, riscontrati in meno del 2% dei casi. Un terzo studio con analogo disegno è stato condotto utilizzando rimegepant compresse orosolubili (studio 303). Sono stati randomizzati 1466 pazienti, di cui 732 sono stati assegnati al farmaco e 734 a placebo; hanno concluso lo studio 1351 soggetti, di cui 669 hanno assunto il farmaco e 682 placebo (24). Sono stati raggiunti gli obiettivi primari (identici agli studi 301 e 302) e secondari (*sustained pain relief* e *sustained pain-free* 2-24 ore e 2-48 ore) in modo statisticamente significativo. Solo la scomparsa della nausea a 2 ore, nel confronto tra i due gruppi, non è risultata significativa. I risultati degli studi condotti con le compresse tradizionali sono stati confermati anche nello studio con le compresse orodispersibili. Le percentuali di scomparsa del dolore e di MBS a 2 ore sono risultate significativamente superiori nel gruppo trattato con rimegepant 75 mg, rispettivamente 21.2% vs 10.9%, $P < 0.0001$ e 35.1% vs 26.8%, $P = 0.0009$. Già a 60 minuti il sollievo dal dolore (*pain relief*) è apparso significativamente superiore nel gruppo trattato (36.8% vs 31.2% nel gruppo placebo, $P < 0.05$). La rapidità di azione delle compresse orosolubili appare superiore rispetto alle compresse tradizionali, di almeno 30 minuti valutando la risposta *pain relief* a 2 ore. L'obiettivo secondario *sustained pain-free* a 48 ore è stato significativamente maggiore nei soggetti che hanno assunto il farmaco (13.5% vs 5.4%). L'impiego di una sostanza *rescue* a 24 ore è avvenuto meno frequentemente nei soggetti che hanno assunto il farmaco (14.2% vs 29.2%, differenza di rischio =15.0%, 95% CI = 10.7-19.3). Come nello studio 302 non è stata notata alcuna



epatotossicità e l'occorrenza di effetti collaterali (nausea, infezione delle vie urinarie) è apparsa sovrapponibile al gruppo placebo. Un ulteriore studio ha valutato complessivamente i risultati dei 3 *trials* effettuati, focalizzato specificamente sulla scomparsa della nausea a 2 ore (25). Tale obiettivo è stato raggiunto (rimegepant 75 mg 48.8% vs placebo 43.5%, $P = 0.0128$), analizzando i 3507 pazienti che hanno partecipato ai 3 studi. È stato effettuato uno studio in aperto a lungo termine a 52 settimane (studio 201, NCT03266588) per valutare la sicurezza a lungo termine di rimegepant 75 mg in 1789 pazienti con emicrania episodica a frequenza 2-14 giorni al mese (26). Un sottogruppo di 283 pazienti con frequenza di crisi 4-14 al mese è stato trattato con rimegepant a giorni alterni per 12 settimane; sono state assunte complessivamente 11.239 dosi del farmaco. Non è stato osservato alcun evento avverso, in particolare epatotossicità. Nel 43% dei soggetti trattati è stata segnalata la riduzione di $\geq 50\%$ dei giorni mensili di emicrania (MMD). Anche alla luce di tali dati, è in corso uno studio randomizzato e controllato di fase 3 con rimegepant 75 mg a giorni alterni nel trattamento preventivo dell'emicrania (studio NCT03732638). Dati preliminari forniti dall'Azienda produttrice (Biohaven Pharmaceuticals) riportano una riduzione dei giorni mensili di emicrania (MMD), che rappresenta l'obiettivo primario del *trial*. La riduzione è stata di 4.5 giorni nei 348 pazienti trattati con il farmaco, rispetto a 3.7 giorni nei 347 soggetti che hanno assunto placebo, $P = 0.0176$. In una sottoanalisi dello studio 201 sono state valutate la tollerabilità e la sicurezza di rimegepant in pazienti con 2-8 attacchi di emicrania al mese già in trattamento di profilassi con anticorpi monoclonali anti-CGRP (27). I soggetti in terapia con anticorpi erano 13 (11 donne e 2 uomini), 7 con erenumab, 4 con fremanezumab e 2 con galcanezumab. Rimegepant è stato assunto al bisogno, fino a una dose al dì, per un periodo di 12 settimane; in totale sono state assunte 224 dosi, con una media di 7.8 dosi al mese. Pur nella esigua casistica, la tollerabilità e la sicurezza di rimegepant in pazienti in trattamento concomitante con anticorpi sono risultate favorevoli. Solo due pazienti hanno riferito una lieve nasofaringite, non è stata riscontrata epatotossicità. Nel corso del 62nd Virtual Annual Scientific Meeting of the American Headache Society, tenutosi in giugno 2020, sono stati presentati come *abstracts* ulteriori dati clinici. In una sottoanalisi degli studi 301 e 302 l'efficacia di rimegepant è stata valutata in pazienti che stavano assumendo triptani o che avevano sospeso tali farmaci per insoddisfacente risposta (Lipton RB). La percentuale di soggetti che avevano interrotto l'uso di triptani era 34.2% nel gruppo di trattamento e 36.2% nel gruppo placebo. I pazienti che invece assumevano ancora triptani erano 29.2% nel gruppo trattato e 31.8% nel gruppo placebo. Nei soggetti che avevano sospeso i triptani, la scomparsa di dolore e di MBS a 2 ore è risultata significativamente superiore vs placebo, rispettivamente 20.6 vs 11.8% e 38,0% vs 23.5%, $P < 0.0001$. Nei pazienti ancora in trattamento con triptani la risposta è stata ancora superiore: *pain-free* e scomparsa di MBS a 2 ore vs placebo, rispettivamente 21.2 vs 8.6% ($P < 0.00001$) e 38.2% vs 21.8% ($P < 0.00001$). Nello studio 201, rimegepant ha migliorato i punteggi della scala emicrania-specifica relativa alla qualità di vita vs placebo, $P < .00001$ (Harris L), nonché ha ridotto significativamente l'assenteismo dal lavoro e la perdita di produttività, $P < 0.0001$ (L'Italien GJ) e il punteggio MIDAS nel periodo 12-52 settimane, $P < 0.0001$ (L'Italien GJ). Il farmaco si è rivelato sicuro anche nei



soggetti a rischio cardiovascolare, per i quali sono controindicati i triptani (Hutchinson S). Nello studio 201, inoltre, sono stati valutati la preferenza vs i farmaci precedentemente assunti e il parametro PGIC (*Patient Global Impression of Change*) vs *baseline* (Turner IM). La preferenza per rimegepant vs i precedenti sintomatici (triptani inclusi) è stata espressa da 79% dei pazienti alla settimana 24 e da 80% alla settimana 52. Nella scala PGIC, un cambiamento in senso migliorativo è stato riferito da 89% dei pazienti alla settimana 24 e da 91% alla settimana 52. È stata effettuata infine una *network* metanalisi degli studi randomizzati e in doppio cieco finora effettuati con i ditani e gepanti, specificamente rimegepant 75 mg vs ubrogepant 50 e 100 mg e vs lasmiditan 50, 100 e 200 mg (Johnston KM). Per tutti i farmaci il parametro *sustained pain-free* 2-24 ore vs placebo è risultato significativamente superiore, pur con alcune differenze tra le 3 molecole. In dettaglio, *sustained pain-free* 2-24 ore + 10.4% per rimegepant vs lasmiditan 50 mg, + 9,3% vs 100 mg e + 8.4% vs ubrogepant 50 mg. Nessuna differenza invece vs lasmiditan 200 mg e ubrogepant 100 mg. Per quanto concerne l'incidenza di eventi avversi, in particolare vertigini e sonnolenza, rimegepant è risultato più tollerato rispetto a lasmiditan: -11.5% vs 100 mg e -13.6% vs 200 mg.

Vazegepant

Un ulteriore gepante di terza generazione, vazegepant, sintetizzato dall'Azienda Bioheaven, è in corso di studio e sarà disponibile anche in una formulazione in spray nasale. È stato effettuato uno studio randomizzato e controllato, *dose-finding*, di fase II-III (BHV3500-201), non ancora pubblicato, utilizzando la formulazione in spray nasale. Dati preliminari forniti dall'Azienda indicano che sono state testate dosi da 5 a 20 mg; l'efficacia è stata determinata valutando i medesimi obiettivi primari e secondari stabiliti negli altri *trials* condotti con i gepanti. Le dosi di 10 mg e di 20 mg sono risultate significativamente più efficaci rispetto al gruppo placebo, in particolare *pain-free* a 2 ore con 10 mg 22.5%, $P = 0.0113$ e con 20 mg 23.1%, $P = 0.0055$ vs 15.5% con placebo). Come per le compresse orosolubili di rimegepant, anche per la formulazione in spray nasale è stata notata una rapida efficacia, già evidente a 60 minuti dall'assunzione; non sono ancora disponibili i dati sulla risposta *sustained pain-free* 2-48 ore. Gli eventi avversi sono quelli prevedibili con l'impiego di uno spray nasale: disgeusia in 16% dei casi (4% con placebo) e *discomfort* nasale in 5% (0.2% con placebo).

Atogepant

Questo gepante, prodotto dall'Azienda Farmaceutica AbbVie, è stato studiato in 834 pazienti in prevenzione dell'emicrania episodica a frequenza 4-14 giorni al mese da almeno un anno in un *trial* di fase 2b/3 randomizzato e in doppio cieco (28). Sono stati sottoposti a *screening* 1772 pazienti di età 18-75 anni, di cui randomizzati 834; di questi soggetti 232 (28%) avevano assunto in precedenza un trattamento di profilassi. Sono state testate varie dosi del farmaco in 825 soggetti: 186 sono stati trattati con placebo, 93 con atogepant 10 mg al dì, 183



con 30 mg al dì, 186 con 60 mg al dì, 86 con 30 mg x 2 al dì e 91 con 60 mg x 2 al dì. L'obiettivo primario è consistito nella riduzione di MMD a 12 settimane; sono state valutate anche la tollerabilità e la sicurezza. È stata notata una significativa riduzione di MMD vs placebo con tutte le dosi impiegate: atogepant 10 mg al dì -4.0 ($P = 0.024$), 30 mg al dì -3.8 ($P = 0.039$), 60 mg al dì -3.6 ($P = 0.039$), 30 mg x 2 al dì -4.2 ($P = 0.0034$) e 60 mg x 2 al dì -4.1 ($P = 0.0031$), placebo -2.9 . Gli eventi avversi più comuni sono stati: nausea (variabile da 5% con 10 mg a 12% con 60 mg al dì vs 5% con placebo) e astenia (variabile da 1% con 10 mg a 10% con 60 mg x 2 al dì vs 3% con placebo). In generale, effetti collaterali sono stati riportati in 18% dei casi con 10 mg, fino a 26% con 60 mg x 2 al dì verso 16% con placebo. L'interruzione del trattamento per eventi avversi si è verificata nel 5% dei pazienti trattati con il farmaco verso 3% con placebo. È stato recentemente ultimato (il 19 giugno 2020, in piena fase di pandemia da Covid-19) un ulteriore *trial* (NCT03777059, denominato studio *Advance*) di fase 3, condotto in 910 pazienti con emicrania episodica (4-14 attacchi al mese), impiegando le dosi di 10 mg, 30 mg e 60 mg al dì, per un periodo di studio di 12 settimane. Il lavoro non è ancora stato pubblicato, ma i dati sono stati comunicati a fine luglio 2020 in una conferenza stampa dell'Azienda AbbVie. L'obiettivo primario di riduzione di MMD è stato raggiunto con tutte e 3 le dosi, mentre con le dosi di 30 mg e 60 mg al dì sono stati raggiunti anche i 6 obiettivi secondari (4 con la dose di 10 mg). La riduzione di MMD è risultata di 3.69, 3.86 e 4.20, rispettivamente con le dosi di 10 mg, 30 mg e 60 mg, verso placebo 2.48 ($P < 0.0001$ con tutte e 3 le dosi). Il più rilevante tra gli obiettivi secondari è consistito nella riduzione di $\geq 50\%$ di MMD. Tale obiettivo è stato raggiunto nel 55.6%, 58.7% e 60.8% dei casi, rispettivamente con le dosi di 10 mg, 30 mg e 60 mg e nel 29.0% dei soggetti nel gruppo placebo ($P < 0.0001$ per tutte e 3 le dosi). I più comuni eventi avversi sono risultati stipsi (6.9-7.7% tra le 3 dosi vs 0.5% nel gruppo placebo), nausea (4.4-6.1% vs 1.8% con placebo) e infezione delle vie aeree superiori (3.9-5.7% vs 4.5% placebo). Tali effetti collaterali sono risultati di entità lieve e non hanno determinato in alcun caso l'interruzione dello studio, ovvero non vi sono stati *dropouts*; non è stata evidenziata epatotossicità. Nel corso del 62nd Virtual Annual Scientific Meeting of the American Headache Society, tenutosi in giugno 2020, è stato presentato un *abstract* sulla sicurezza del farmaco. In tale studio, randomizzato e in doppio cieco, sono stati trattati per 28 giorni 34 soggetti sani volontari (23 con atogepant 170 mg/die e 11 con placebo); non è stata riscontrata epatotossicità (Min K). Il farmaco è in attesa dell'approvazione FDA.

In conclusione, stiamo assistendo a una autentica rivoluzione, ad una nuova era nel trattamento di profilassi e sintomatico dell'emicrania, grazie rispettivamente agli anticorpi monoclonali anti-CGRP e in futuro ad atogepant e ai gepanti. Finora, in tutti gli studi condotti, questi ultimi farmaci, antagonisti orali del recettore per il CGRP, si sono rivelati efficaci e ben tollerati. È prevedibile che tali nuovi composti potranno rappresentare una valida alternativa ai triptani, specie nei pazienti *nonresponder*, o che presentino controindicazioni all'uso di tali farmaci per intolleranza o rischio cardiovascolare. In futuro si renderanno molto opportuni *trials* randomizzati e controllati comparativi diretti verso i triptani su ampia casistica, nonché ulteriori studi di sicurezza a lungo termine, in particolare



di tipo cardiovascolare. Sarà interessante inoltre valutare il rischio di insorgenza di cefalea da uso eccessivo di farmaci, specie in confronto con i triptani. Saranno inevitabili anche studi di farmaco-economia, in considerazione degli elevati costi dei gepanti che, anche per tale motivo, costituiranno il trattamento di seconda scelta per il trattamento di crisi emicraniche di intensità moderata/severa. Gli attuali costi in USA ammontano a 896.80 \$ per 10 compresse di Ubrelvy e a 897 \$ per 8 compresse orosolubili di Nurtec ODT. Anche il costo del nuovo ditano, agonista selettivo serotoninergico 5-HT_{1F}, Lasmiditan (Reyvow, Eli Lilly) appare rilevante, ammontando a 640 \$ per 8 compresse. Finora l'EMA ha valutato lasmiditan in agosto 2019 per un possibile uso in età pediatrica con la formulazione in compresse orosolubili, ma da allora non sono stati rilasciati altri comunicati. I gepanti al momento attuale non sono ancora stati valutati dall'EMA e non è possibile prevedere i tempi di una loro possibile approvazione in Europa e in Italia.

Bibliografia

1. McCulloch J, Uddman R, Kingman TA, Edvinsson L. Calcitonin gene related peptide: functional role in cerebrovascular regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:5731-5.
2. Edvinsson L. The journey to establish CGRP as a migraine target: a retrospective view. *Headache* 2015;55:1249-55.
3. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350:1104–10.
4. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Leibensperger H, Froman S, Assaid C, Lines C, Koppen H, Winner PK. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008;372:2115-23.
5. Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, Lines C, Edvinsson L, Goadsby PJ, Michelson D. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 2014;83:958-66.
6. Diener HC, Barbanti P, Dahlöf C, Reuter U, Habeck J, Podhorna J. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia* 2011;31:573–84.



7. Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW, Goadsby PJ, Ge YJ, Bachman R, Taraborelli D, Fan X, Assaid C, Lines C, Ho TW. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2011;31:712–22.
8. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia* 2014;34:114–25.
9. Voss T, Lipton RB, Dodick DW, Dupre N, Ge JY, Bachman R, Assaid C, Aurora SK, Michelson D. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2016;36:887–98.
10. Smith B, Rowe J, Watkins PB, Ashina M, Woodhead JL, Sistare FD, Goadsby PJ. Mechanistic investigations support liver safety of ubrogepant. *Toxicol Sci* 2020; 177:84-93.
11. Holland PR, Goadsby PJ. Targeted CGRP small molecule antagonists for acute migraine therapy. *Neurotherapeutics* 2018;15:304-12.
12. Moreno-Ajona D, Pérez-Rodríguez A, Goadsby PJ. Gepants, calcitonin-gene-related peptide receptor antagonists: what could be their role in migraine treatment? *Curr Opin Neurol* 2020;33:309-15.
13. Joyner KR, Morgan KW. Novel therapies in acute migraine management: small-molecule calcitonin gene-receptor antagonists and serotonin 1F receptor agonist. *Ann Pharmacother* 2020 Sep 29: online ahead of print. doi: 10.1177/1060028020963574.
14. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, Szegedi A. Ubrogepant for the treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2019;381:2230-41.
15. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Szegedi A, Trugman JM. Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: The ACHIEVE II randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1887-98.
16. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Halker Singh RB, Shewale AR, Zhao S, Trugman JM, Yu SY, Viswanathan HN. Ubrogepant, an acute treatment for migraine, improved patient-reported functional disability and satisfaction in 2 single-attack phase 3 randomized trials, ACHIEVE I and II. *Headache* 2020;60:686-700.



17. Goadsby PJ, Tepper SJ, Watkins PB, Ayele G, Miceli R, Butler M, Severt L, Finnegan M, Szegedi A, Trugman JM, Jakate A. Safety and tolerability of ubrogepant following intermittent, high-frequency dosing: randomized, placebo-controlled trial in healthy adults. *Cephalalgia* 2019;39:1753-61.
18. Ailani J, Lipton RB, Hutchinson S, Kniewel K, Lu K, Butler M, Yu SY, Finnegan M, Severt L, Trugman JM. Long-term safety evaluation of ubrogepant for the acute treatment of migraine: phase 3, randomized, 52-week extension trial. *Headache* 2020;60:141-52.
19. Yang Y, Chen M, Sun Y, Gao B, Chen Z, Wang Z. Safety and efficacy of ubrogepant for the acute treatment of episodic migraine: a meta-analysis of randomized clinical trials. *CNS Drugs* 2020;34:463-71.
20. Scott LJ. Ubrogapant: first approval. *Drugs* 2020;80:323-8.
21. Scott LJ. Rimegepant: first approval. *Drugs* 2020;80:741-6.
22. Lipton RB, Conway CM, Stock EG, Stock D, Morris BA, McCormack T, Frost M, Gentile K, Coric V, Croop R. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant 75 mg, an oral CGRP receptor antagonist, for the acute treatment of migraine: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, study 301 [abstract no. PS123LB plus poster]. *Headache* 2018;58:1336-7.
23. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, Dubowchik GM, Conway CM, Coric V, Goadsby PJ. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med.* 2019;381:142-9.
24. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, Coric V, Lipton RB. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:737-45.
25. Croop R, Coric V, Stock EG, Stock, DA, Conway CM, Dubowchik GM, Jensen CM, Frost M, Gentile K, Morris BA, McCormack TJ, Thiry AC, Forshaw M, Lipton RB. Rimegepant 75 mg demonstrates superiority to placebo on nausea freedom: results from a post hoc pooled analysis of 3 phase 3 trials in the acute treatment of migraine [abstract no. P41 plus poster]. *Headache* 2019;59 Suppl 1:51-2.



26. Lipton RB, Berman G, Kudrow D, Mullin K, Thiry AC, Lovegren M, Coric V, Croop R. Long-term, open-label safety study of rimegepant 75 mg for the treatment of migraine (study 201): interim analysis of safety and exploratory efficacy [abstract no. P235 plus poster]. *Headache* 2019;59 Suppl 1:175.
27. Berman G, Croop R, Kudrow D, Halverson P, Lovegren M, Thiry AC, Conway CM, Coric V, Lipton RB. Safety of rimegepant, an oral CGRP receptor antagonist, plus CGRP monoclonal antibodies for migraine. *Headache* 2020 Aug 16: online ahead of print. doi: 10.1111/head.13930.
28. Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, Trugman JM, Finnegan M, Lu K, Szegedi A. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol* 2020;19:727-37.



DITANI ET AL.

NdR Questo è l'ultimo articolo scritto dal dott. Carlo Lisotto prima di lasciarci per sempre in una triste giornata del febbraio scorso. Lo scritto era ancora in revisione, incompleto quanto ad ampiezza e bibliografia – secondo le intenzioni dell'Autore. Il prof. Giorgio Zanchin ha cercato di riordinare la bozza lasciata nel PC del dott. Lisotto.

Carlo si è congedato con le seguenti parole: «*Saluto e abbraccio tutti voi con cui ho avuto la ventura di condividere momenti indimenticabili in tanti anni di questo grande mistero, meraviglioso evento, denominato “vita”*».

Carlo Lisotto

Centro Cefalee, Azienda Sanitaria Friuli Occidentale (ASFO), Pordenone

Introduzione

Nell'ultimo decennio abbiamo assistito a rilevanti avanzamenti delle ricerche sull'emigrania [1, 2] [tab.1], con conseguenti progressi tuttora in corso anche in ambito terapeutico, tra cui l'introduzione degli **anticorpi monoclonali antiCGRP** per la profilassi e i **gepanti** per la terapia dell'attacco.

Oltre alla pubblicazione di articoli scientifici, nell'*annus horribilis 2020* della pandemia, come tutti i Congressi Internazionali e Nazionali, si sono svolti in modalità virtuale il *Migraine Trust International Symposium*, il *145th Annual Meeting of the American Neurological Association*, l'*American Headache Society Scientific Meeting* nel corso dei quali sono stati presentati dati recenti sullo sviluppo di nuove terapie per le cefalee.

Accanto ad alcuni studi tesi a migliorare l'efficacia di **triptani** già noti, sia mediante **nuove formulazioni** che in **combinazione con FANS**, sono emersi ulteriori dati su una importante, innovativa prospettiva terapeutica per la terapia dell'attacco, i **ditani**, agonisti recettoriali specifici nei confronti dei recettori 5-HT_{1F}. Tratteremo questi argomenti.

Nuove formulazioni e combinazioni

Nel 2019 è stato pubblicato da Lipton et al. un articolo [3] su una nuova **formulazione di sumatriptan 10 mg spray nasale con inalatore potenziato** (denominata DFN-02), approvata dalla FDA con nome commerciale Tosymra. Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, si è focalizzato sulla disabilità funzionale e la soddisfazione del paziente. Sono stati randomizzati 107 pazienti; il farmaco si è rivelato significativamente superiore al placebo, sia per quanto concerne la disabilità funzionale 2 ore dopo l'assunzione ($p < 0.001$) che la soddisfazione per il trattamento (70.0% vs. 44.2%, $p = 0.027$). Le caratteristiche farmacocinetiche di tale spray appaiono sovrapponibili alle fiale per uso



sottocutaneo. Il farmaco si è rivelato sicuro e ben tollerato nel trattamento di attacchi multipli di emicrania episodica per un periodo di 6 mesi (Zachman MB, abstract presentato al *Virtual American Headache Society Scientific Meeting 2020*).

Un altro triptano, lo **zolmitriptan**, è stato studiato **in nuova formulazione iniettabile s.c.** con microago alla dose di 3.8 mg. Sono stati pubblicati due studi su tale nuova formulazione [4, 5].

Nel trial ZOTRIP, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, sono stati valutati pazienti con difficoltà di trattamento per nausea (n = 110), dolore severo (n = 72), assunzione tardiva del farmaco [>2 ore dall'esordio del dolore (n = 75), cefalea già presente al risveglio (n = 80)]. Nei pazienti con nausea la scomparsa del dolore a 2 ore è stata ottenuta nel 44% dei casi vs 14% nel gruppo placebo ($P = .005$), mentre la scomparsa del sintomo più disturbante legato all'emicrania (most bothersome symptom, MBS) è avvenuta nel 68% dei casi vs 45% nel gruppo placebo ($P = .009$). Per i soggetti con dolore severo, il parametro *pain-free* a 2 ore è stato raggiunto nel 26% vs 15% ($P = .249$) e la scomparsa del MBS è avvenuta nel 64% vs 42% ($P = .038$).

Nei pazienti con emicrania al risveglio, 44% erano *pain-free* nel gruppo ADAM zolmitriptan 3.8 mg vs 16% nel gruppo placebo ($P = .006$), con scomparsa del MBS nel 72% vs 39% ($P = .003$); e nel gruppo con ritardo di assunzione di ≥ 2 ore, *pain-free* a 2 ore nel 33% vs 10% ($P = .017$) e scomparsa di MBS nel 69% vs 41% ($P = .014$).

Sono stati valutati 335 pazienti, che hanno trattato 5617 attacchi emicranici. La scomparsa del dolore a 2 ore si è verificata nel 42% dei casi, mentre l'80% dei pazienti ha riportato *pain relief* a 2 ore (Kellerman DJ al, abstract presentato al *Virtual American Headache Society Scientific Meeting 2020*).

Sono stati pubblicati 2 studi di fase 3 randomizzati e in doppio cieco con DFN-15, **celecoxib in soluzione orale**, 25 mg/mL, inibitore selettivo COX-2 (6,7) ed è già stata effettuata una metanalisi degli studi controllati [8].

Il primo *trial*, randomizzato, in doppio cieco, con disegno in crossover, ha valutato in 3 attacchi l'efficacia delle dosi di 120 e 240 mg di DFN-15 [6]. Sono stati randomizzati 63 pazienti; entrambe le dosi di DFN-15 si sono rivelate efficaci in termini di *pain-free* a 2 ore (29.1% per 120 mg, 26.1% per 240 mg e 17.6% per placebo); per studi futuri è stato stabilito di impiegare la dose di 120 mg. Nel secondo studio randomizzato 1:1, in doppio cieco [7], sono state valutate l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza della dose di 120 mg vs placebo. L'efficacia si è basata sulla scomparsa del dolore e del MBS a 2 ore; sono stati randomizzati 622 pazienti. La scomparsa del dolore si è verificata nel 35.6% vs 21.7% ($P < .001$) e del MBS nel 57.8% vs 44.8% ($P = .007$). Non si è verificato alcun *drop-out* per eventi avversi, i più frequenti dei quali sono risultati disgeusia (4.2% vs 1.4%) e nausea (3.2% vs 1.8%).

In due diversi abstracts (Munjal S) presentati in occasione del *Virtual American Headache Society Scientific Meeting 2020* sono stati illustrati i risultati di 2 studi di fase 3 randomizzati e in doppio cieco condotti con DFN-15 celecoxib in soluzione orale, 25 mg/ml. I *trials* sono stati effettuati in 631 (studio 1) e 622 (studio 2) pazienti affetti da emicrania episodica, con obiettivi primari *pain-free* e scomparsa del sintomo più invalidante (most bothersome



symptom, MBS) tra nausea, fotofobia e fonofobia) a 2 ore. Entrambi gli obiettivi sono stati raggiunti nei due diversi studi. *Pain-free* a 2 ore: 32.8% vs placebo 23.5% ($P = .02$) nello studio 1 e 35.6% vs 21.7% ($P < .001$) nello studio 2. Scomparsa di MBS a 2 ore: 58.1% vs 43.9% ($P = .003$) nello studio 1 e 57.8% vs 44.8% ($P = .007$) nello studio 2. Non sono stati segnalati eventi avversi maggiori.

Sono stati presentati al 145th Annual Meeting of the American Neurological Association due studi di fase 3, randomizzati, in doppio cieco verso placebo denominati rispettivamente MOMENTUM e INTERCEPT, con il nuovo **farmaco anti-emicranico di combinazione AXS-07, contenente un FANS (meloxicam) e un triptano (rizatriptan)**. Lo studio di fase 3 MOMENTUM (O’Gorman C) ha incluso solo pazienti con insoddisfacente risposta ai precedenti trattamenti sintomatici. Sono stati randomizzati in 4 bracci con schema 2:2:2:1 1594 pazienti, sottoposti rispettivamente a meloxicam 20 mg/rizatriptan 10 mg, rizatriptan 10 mg, meloxicam 20 mg e placebo. Entrambi gli obiettivi primari, *pain-free* e scomparsa del MBS a 2 ore, sono stati raggiunti: *pain-free* a 2 ore 19.9% vs placebo 6.7% ($P < .001$) e assenza del MBS 36.9% vs 24.4% ($P = .002$). Valutando il parametro *sustained pain-free 2-24 ore*, il prodotto AXS-07 si è rivelato superiore ai singoli farmaci in monosomministrazione: 16.1% vs rizatriptan 11.2%, meloxicam 8.8% e placebo 5.3%, rispettivamente $P=.038$, $P=.001$, $P< .001$. La tecnologia MoSEIC accelera l'assorbimento del meloxicam. Gli eventi avversi più comuni associati al trattamento hanno incluso nausea, vertigini e sonnolenza, nessuno dei quali si è verificato a un tasso maggiore rispetto al placebo o in più del 3% dei pazienti.

Nello studio INTERCEPT (Jones A), i ricercatori hanno randomizzato 302 pazienti in rapporto 1:1 a una singola dose di AXS-07 o placebo assunti al primo segno di dolore emicranico, mentre il dolore era ancora lieve. AXS-07 ha soddisfatto entrambi gli *endpoints* coprimari: miglioramenti significativi rispetto al placebo nella *libertà dal dolore a 2 ore* (32,6% vs 16,3%) e nella scomparsa del MBS (43,9% vs 26,7%). Inoltre, i pazienti che hanno ricevuto AXS-07 avevano una probabilità significativamente maggiore di ottenere *libertà sostenuta dal dolore fino a 24 ore* (22,7% vs 12,6%) e *48 ore* (20,5% vs 9,6%) dopo la somministrazione. AXS-07 ha anche ridotto la necessità di farmaci di salvataggio, con il 15,3% dei pazienti nel gruppo AXS-07 che li ha utilizzati entro 24 ore dalla somministrazione rispetto al 42,2% dei pazienti nel gruppo placebo. I dati sulla sicurezza sono stati coerenti con i risultati dello studio MOMENTUM. L’azienda ha reso inoltre noto che è in corso uno studio a lungo termine in aperto per valutare ulteriormente AXS-07 in oltre 700 pazienti. E’ prevista la presentazione della domanda di approvazione alla FDA.

I ditani, agonisti selettivi dei recettori HT_{1F}

Come ogni clinico ha sperimentato, l’impiego dei triptani incontra alcune limitazioni. Oltre alla mancata o incostante risposta in alcuni pazienti, l’azione vasocostrittiva dei triptani connessa al loro meccanismo di agonisti recettoriali 5-HT_{1B} [4] costituisce una importante



limitazione al loro utilizzo particolarmente nei pazienti anziani e in quanti sono portatori di patologie coronariche o di vasculopatie, siano esse cerebrali o periferiche.

Tab. 1. Meccanismo d'azione di Anticorpi monoclonali, Gepanti, Triptani, Ditani

1. BLOCCO DEI RECETTORI CGRP

- **ANTICORPI MONOCLONALI:** Erenumab
- **GEPANTI:** Atogepant, Rimegepant, Ubrogepant

2. BLOCCO DELLA MOLECOLA CGRP

- **ANTICORPI MONOCLONALI:**
Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab

3. STIMOLAZIONE DEI RECETTORI HT_{1B/1D}

- **TRIPTANI:** Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan

4. STIMOLAZIONE DEI RECETTORI HT_{1F}

- **DITANI:** Lasmiditan
-

Conseguentemente, sono stati condotti studi su molecole agoniste del recettore 5-HT_{1F} che non hanno azione vasocostrittiva [9-10], una nuova classe di farmaci per il trattamento dell'attacco acuto dell'emicrania, i **ditani**. Il recettore 5-HT_{1F} è stato identificato nell'uomo nel 1993 (Adhamet al., 1993). La sua stimolazione non induce gli effetti vasocostrittivi osservati con la stimolazione dei recettori 5-HT_{1B} [11-13]: pertanto, contrariamente ai triptani, i ditani, che hanno bassa affinità per i recettori 5-HT_{1B}, 1D, possono essere impiegati senza effetti avversi coronarici o vascolari. Studi condotti sui ditani in modelli animali ne indicano l'azione sulla infiammazione durale neurogena e sul sistema trigeminovascolare.

Dei tre ditani esistenti, LY 344864, LY334370 e lasmiditan (o LY57314), solo gli ultimi due sono stati sperimentati nell'uomo. Ma nonostante LY334370 abbia dimostrato effetti clinici positivi, il suo sviluppo è stato interrotto a causa del riscontro di epatotossicità nell'animale. Attualmente, solo il **lasmiditan** continua ad essere studiato clinicamente: denominato Reyvow (Eli Lilly) ha ottenuto nell'ottobre 2019 l'approvazione dalla FDA per il trattamento in acuto dell'emicrania senza e con aura.

La dose raccomandata è di 50, 100, o 200 mg per os al bisogno, una sola volta nelle 24 ore. Lasmiditan viene assorbito rapidamente raggiungendo la concentrazione massima con Tmax di 1.5-2.5 h non modificata dall'assunzione del cibo. Ha una biodisponibilità del 40% con emivita di 5.7 ore. E' trasformato nel fegato e al di fuori, prevalentemente da enzimi non-CYP, nei metaboliti inattivi M7 e M18. Non essendo sottoposto all'attività degli enzimi CYP, non ha interazioni con altri farmaci il cui metabolismo coinvolge i CYP. Non ha azione



vasocostrittiva ed esercita azione antiinfiammatoria stimolando i recettori 5-HT_{1F} e prevenendo il rilascio di CGRP. Poichè, contrariamente ai triptani, lasmiditan attraversa la barriera ematoencefalica, ci si aspetta che gli effetti indesiderati centrali siano rilevanti: invece sono lievi o moderati, costituiti principalmente da capogiro (14.9%), sonnolenza, parestesie. Tuttavia, si consiglia di non guidare nè manovrare macchinari per almeno 8 ore dopo l'assunzione, anche se non si avvertono sintomi.

Sul lasmiditan [9], sono stati condotti tre studi di fase III: SAMURAI, SPARTAN, GLADIATOR.

Nello studio SAMURAI 1.856 pazienti emicranici sono stati randomizzati (1:1:1) a una dose in doppio cieco di lasmiditan 200 mg, lasmiditan 100 mg o placebo. Ai pazienti veniva richiesto di valutare a 48 ore su un diario elettronico l'intensità del dolore e la presenza di nausea, fonofobia e fotofobia, specificando quale di questi sintomi consideravano MBS. In confronto al placebo, il numero di soggetti che hanno presentato *libertà dal dolore a 2 ore* è risultata statisticamente superiore con la dose di 200 mg (32.2% vs 15.3%, $p < 0.001$), in modo simile alla dose di 100 mg (28.2%, $p < 0.001$). Risultati analoghi sono stati osservati per la scomparsa del MBS a 2 ore: lasmiditan 200 mg (40.7% vs 29.5%, $p < 0.001$) e lasmiditan 100 mg (40.9%, $p < 0.001$). Lasmiditan ha mostrato efficacia superiore al placebo nei parametri *libertà prolungata a 2-24 ore* e *a 2-48 ore* ($p < 0.001$ per ambedue le dosi); *sollevio dal dolore* ($p < 0.001$ per ambedue le dosi); *remissione di fonofobia* (lasmiditan 200 mg: $p = 0.005$; lasmiditan 100 mg: $p = 0.002$), e *di fotofobia* ($p < 0.001$ per entrambe le dosi).

Questo studio ha incluso i pazienti portatori di rischi cardiovascolari, ma ha escluso i pazienti con coronaropatia, ipertensione non controllata o aritmie clinicamente significative. Gli eventi avversi più comuni sono stati: disturbi dell'equilibrio e parestesie di intensità lieve o moderata. Sensazione di instabilità si è manifestata nell' 11.9% dei pazienti con dose 100 mg, e nel 15.4% del gruppo con dose di 200 mg; le parestesie nel 5.7% alla dose 100 mg, e nel 7.6% alla dose 200 mg vs il 3.1% e 2.1% nel placebo. Non si sono osservati eventi avversi maggiori e gli eventi avversi rilevati sono risultati di intensità lieve o moderata.

I risultati dello studio SAMURAI sono stati in gran parte riprodotti nello studio SPARTAN.

In questo studio si è aggiunto un braccio con dose di 50 mg. I pazienti sono stati randomizzati a dosi di 50 mg, 100 mg, 200 mg o placebo. Come già detto, SPARTAN ha incluso anche i pazienti con coronaropatia, ipertensione non controllata o aritmie clinicamente significative. La percentuale di pazienti con *libertà dal dolore a 2 ore* era il 28.6% (vs. placebo, $p = 0.003$) alla dose di 50 mg; 31.4% (vs. placebo, $p < 0.001$) alla dose 100 mg; 38.8% (vs. placebo, $p < 0.001$) alla dose 200 mg; e 21.3% col placebo. I pazienti con *libertà dal BMS a 2-h* erano il 40.8% (vs. placebo, $P = 0.009$) alla dose 50 mg; 44.2% (vs. placebo, $p < 0.001$) alla dose 100 mg; 48.7% (vs. placebo, $p < 0.001$) alla dose 200 mg; e 33.5% col placebo. Il parametro *libertà prolungata dal dolore a 2-24 ore* era anch'esso migliore con lasmiditan 50 mg ($p = 0.036$), 100-mg ($p = 0.021$), e 200-mg ($p < 0.001$) rispetto al placebo.

Entrambi SAMURAI e SPARTAN non hanno mostrato miglioramento su nausea e vomito a 2 ore, indipendentemente dalle dosi. Gli eventi avversi più comuni evidenziati in questi due



studi su singoli attacchi emicranici sono stati capogiro (14.7%), parestesie (5.7%), sonnolenza (5.5%), nausea (3.4%), stanchezza (3.8%), vs placebo (rispettivamente 2.9%, 1.5%, 2.1%, 1.6%, 0.6%, $p < 0.05$).

La sicurezza cardiovascolare appare particolarmente vantaggiosa nella popolazione anziana. In una sottoanalisi degli studi SPARTAN e SAMURAI sono stati esaminati i pazienti di età ≥ 65 anni. Il farmaco è stato assunto da 132 soggetti, mentre 54 sono stati trattati con placebo entro 4 ore dall'esordio del dolore. L'osservazione clinica post-dose è perdurata per 48 ore. Non è stata riscontrata alcuna differenza nell'incidenza di eventi avversi di natura vascolare rispetto ai soggetti di età < 65 anni.

Ai pazienti reclutati nei due studi randomizzati in doppio cieco SPARTAN e SAMURAI è stata offerta l'opzione di partecipare allo studio prospettico in aperto di fase III GLADIATOR. Lo studio ha incluso anche soggetti con fattori di rischio cardiovascolare e con cardiopatia ischemica, aritmie e ipertensione arteriosa non controllata.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a lasmiditan 100 mg e lasmiditan 200 mg. Un obiettivo dello studio è stato valutare l'efficacia in caso di dolore lieve, moderato e severo. L'efficacia è stata misurata in termini di *libertà dal dolore e dal sintomo più fastidioso (MBS)* tra nausea, fotofobia e fonofobia a 2 ore, e di *libertà prolungata dal dolore a 2-24 ore*. Le risposte maggiori sono state ottenute in fase precoce, quando il dolore è ancora lieve. La risposta *libertà dal dolore a 2 ore* con lasmiditan 100 mg è stata rilevata nel 33.6% dei casi (dolore lieve), 29.7% (dolore moderato) e 17.9% (dolore severo). Con lasmiditan 200 mg la risposta è stata superiore, rispettivamente nel 54.8%, 36.2% e 19.4%. La *libertà dal MBS a 2 ore* è stata ottenuta rispettivamente nel 31.5%, 36.8% e 30.0% con lasmiditan 100 mg; e in 43.8%, 40.5% e 29.4% con lasmiditan 200 mg. La *libertà prolungata dal dolore a 2-24 ore* è stata raggiunta rispettivamente nel 19.5%, 19.1% e 10.5% con lasmiditan 100 mg; e nel 33.1%, 23.6% e 12.7% con lasmiditan 200 mg.

Si conferma, pur con uno studio in aperto, il dato già ampiamente noto con l'utilizzo dei triptani di come l'assunzione precoce, con dolore lieve, comporti un beneficio significativo rispetto all'assunzione tardiva, quando il dolore è severo.

Nel medesimo studio prospettico di sicurezza e efficacia a 12 mesi è stata confermata *ad interim* (in media a 288 giorni) la sicurezza cardio-vascolare del farmaco. Solo in casi sporadici sono stati segnalati cardiopalmo, aumento della pressione arteriosa, tachicardia, ma anche, più raramente, bradicardia. Gli eventi avversi più frequenti sono stati capogiro (18.6%), sonnolenza (8.5%), parestesie (6.8%), stanchezza (5.5%), nausea (4.7%) e debolezza (2%).

Va sottolineato che gli studi di fase III hanno escluso i pazienti con anamnesi di vertigine o capogiro. Pertanto, l'uso del farmaco in pazienti sofferenti di questi disturbi richiede particolare attenzione. Gli effetti sul Sistema nervoso centrale possono essere disturbanti e inducono, come abbiamo visto, alla raccomandazione di non porsi alla guida e di non usare macchinari nelle 8 ore successive all'assunzione di lasmiditan. Lo studio conclude che efficacia e sicurezza del farmaco non sono in relazione con fattori di rischio cardiovascolare.



L'Azienda produttrice di lasmiditan ha infine comunicato che è stato completato lo studio multicentrico randomizzato in doppio cieco CENTURION, condotto in 1471 pazienti affetti da emicrania episodica, che ha valutato vari parametri di efficacia del farmaco, in particolare la costanza di efficacia (consistency) verso placebo. I risultati sono stati presentati come *abstract* (M. Ashina) in occasione del Migraine Trust 2020 International Symposium. Lasmiditan 200 o 100 mg aumenta significamente il numero di pazienti che raggiungono la *libertà dal dolore a 2 ore* in più attacchi (studiate fino a 4 crisi).

La risposta al lasmiditan è risultata significativa anche nel sottogruppo di pazienti che avevano assunto triptani, sospesi per inefficacia, intolleranza o controindicazioni. I più frequenti eventi avversi sono vertigini, parestesie, astenia, nausea, sedazione, debolezza muscolare, segnalati soprattutto dopo il trattamento del primo attacco.

Conclusioni

Nel loro insieme, gli studi randomizzati controllati supportano l'impiego dell'agonista recettoriale 5-HT_{1F} lasmiditan nel trattamento in acuto dell'emicrania. La percentuale dei pazienti che ottengono la *libertà dal dolore a 2 ore* sono del 28.2-38.8% (Fig. 1). Inoltre, il *guadagno terapeutico* (la risposta al farmaco, una volta sottratta la risposta al placebo) di lasmiditan 200 mg è del 16.9–17.5% (Fig. 2), che appare simile a quanto osservato con sumatriptan (16–21% con 50–100 mg), anche se solo futuri studi di comparazione ci daranno informazioni precise.

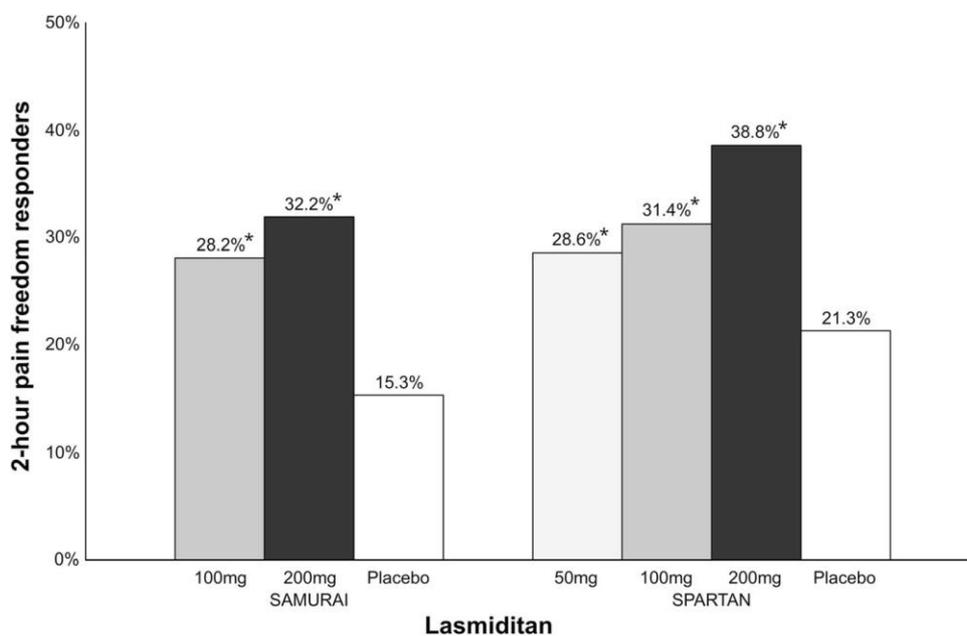


Fig. 1. Libertà dal dolore a 2 ore con dosi di lasmiditan 50 100 o 200 mg vs. placebo. Studi SAMURAI e SPARTAN.



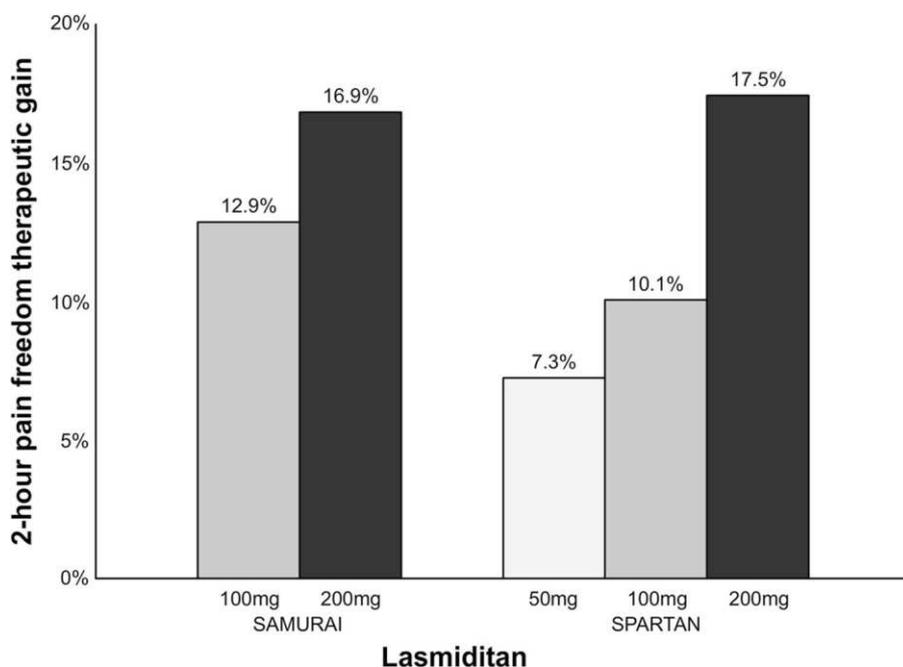


Fig. 2. Libertà dal dolore a 2 ore. Guadagno terapeutico con dosi di lasmiditan 50, 100 o 200 mg vs. placebo. Studi SAMURAI e SPARTAN.

Lo studio di sicurezza sui risultati combinati di SAMURAI e SPARTAN ha evidenziato eventi avversi in circa il 20% dei pazienti, tra i quali capogiri, parestesie e sonnolenza sono i più comuni (Krege et al, 2019). Non sono stati rilevati eventi avversi in relazione con fenomeni di vasocostrizione.

Il lasmiditan potrebbe trovare indicazione come trattamento in acuto di prima linea nei pazienti emicranici che soffrono di malattie cardiovascolari o che presentano rischi cardiovascolari; di seconda linea nei pazienti refrattari ai triptani o che presentano eventi avversi con il loro impiego. La presenza di eventi avversi potrebbe limitare l'utilizzo di lasmiditan. Dati post-marketing sulla sicurezza a lungo termine e studi comparativi vs gli attuali standard terapeutici aiuteranno a precisarne l'ambito di utilizzo.

Bibliografia

1. Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, Trugman JM, Finnegan M, Lu K, Szegedi A. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol* 2020;19:727-37.
2. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, Stock EG, Coric V, Goadsby PJ. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021;397(10268):51-60.



3. Lipton RB, Munjal S, Brand-Schieber E, Rapoport AM. DFN-02, Sumatriptan 10 mg nasal spray with permeation enhancer, for the acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing functional disability and subject satisfaction with treatment. *CNS Drugs* 2019;33:375–82.
4. Tepper SJ, Dodick DW, Schmidt PC, Kellerman DJ. Efficacy of ADAM Zolmitriptan for the acute treatment of difficult-to-treat migraine headaches. *Headache* 2019;59:509-17.
5. Rapoport AM, Ameri M, Lewis H, Kellerman DJ. Development of a novel zolmitriptan intracutaneous microneedle system (Qtrypta™) for the acute treatment of migraine. *Pain Manag* 2020;10:359-66.
6. Munjal S, Bennett A. Efficacy and safety of DFN-15, an oral liquid formulation of celecoxib, in adults with migraine: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:2797-802.
7. Lipton RB, Munjal S, Brand-Schieber E, Tepper SJ, Dodick DW. Efficacy, tolerability, and safety of DFN-15 (Celecoxib Oral Solution, 25 mg/mL) in the acute treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2020;60:58-70.
8. Deng Y, Chen Y, Peng Z, Yang H. The Efficacy and safety of DFN-15 for the treatment of migraine: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Clin Neuropharmacol* 2020;43:107-11.
9. Joyner KR, Morgan KW. Novel therapies in acute migraine management: small-molecule calcitonin gene-receptor antagonists and serotonin 1F receptor agonist. *Ann Pharmacother* 2020 Sep 29:1060028020963574. doi: 10.1177/1060028020963574. Online ahead of print.
10. Do TP, Guo S, Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? *J Headache Pain* 2019;20:37.
11. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB; COL MIG-301 Study Group. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology* 2018;91:e2222-e32.
12. Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, Kuca B, Case MG, Aurora SK, Gaul C. *Brain* 2019;142:1894-904.
13. Brandes JL, Klise S, Krege JH, Case M, Khanna R, Vasudeva R, Raskin J, Pearlman EM, Kudrow D. Interim results of a prospective, randomized, open-label, Phase 3 study of the long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine (the GLADIATOR study). *Cephalalgia* 2019;39:1343-57.



I NOSTRI MIGLIORI AUGURI DI
BUONA PASQUA

