

CoViD-19 e malattie croniche: conoscenze attuali, passi futuri e il progetto MaCroScopio

NELLO MARTINI¹, CARLO PICCINNI¹, ANTONELLA PEDRINI¹, ALDO MAGGIONI¹

¹Fondazione ReS (Ricerca e Salute), Casalecchio di Reno (Bologna).

Pervenuto su invito il 26 marzo 2020.

Riassunto. La cronicità e la comorbidità sembrano influenzare il rischio di infezione da CoViD-19 e il decorso della malattia. I dati epidemiologici e gli studi condotti presentano prevalenze diverse di malattie croniche e di multimorbidità tra i pazienti affetti da CoViD-19 nei vari paesi e nelle varie zone, ma risultano unanimi sull'affermare l'effetto di queste sull'infezione da CoViD-19. Al fine di proteggere i pazienti cronici e fragili, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha adottato misure per estendere i piani terapeutici e i registri di monitoraggio; si spera che i piani terapeutici per gli antidiabetici, i farmaci per le malattie respiratorie e i farmaci anticoagulanti orali saranno aboliti poiché non offrono alcun vantaggio aggiuntivo in termini di adeguatezza e tracciabilità degli outcome. Il progetto MaCroScopio (Osservatorio delle Malattie Croniche), in merito all'emergenza CoViD-19, ha avviato un nuovo percorso di ricerca per favorire l'integrazione dei dati amministrativi con i Registri CoViD-19 per finalità di programmazione e ricerca nel contesto della cronicità, nonché per valutare l'impatto economico e organizzativo della pandemia.

CoViD-19 and chronic diseases: current knowledge, future steps and the MaCroScopio project.

Summary. Chronicity and comorbidity influence the risk of CoViD-19 infection and the course of the disease. Epidemiological data and studies performed show different rates of chronic diseases and multimorbidity among patients affected by CoViD-19 in the various countries and areas, but they consistently stress their impact on CoViD-19 infection. In order to protect chronic and frail patients, the Italian Medicines Agency has taken measures to extend the therapeutic plans and monitoring registers; hopefully, therapeutic plans for antidiabetics, drugs for respiratory diseases and oral anticoagulant drugs will be abolished since they do not offer any additional advantage in terms of appropriateness and traceability of outcomes. The MaCroScopio project (Observatory on Chronic Diseases), regarding the CoViD-19 emergency, has started a new research path to foster the integration of the administrative data flows with the CoViD-19 Registers for planning and research purposes in the context of chronicity, as well as to evaluate the economic and organizational impact of the pandemic.

Premessa

Vi sono due modi di vivere l'emergenza CoViD-19: aspettare che passi il periodo di emergenza per tornare alla normalità di prima o impegnarsi, nell'ambito del distanziamento sociale, per trovare soluzioni-studi-progetti che diventeranno necessari e strategici per definire le regole della fase post-CoViD-19 e di un futuro che sarà diverso, in una vita cambiata nei valori, nelle relazioni e nelle attività professionali e lavorative.

I dati epidemiologici provenienti dalla Cina¹⁻⁶, le analisi quotidianamente aggiornate della sorveglianza integrata CoViD-19 dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS)⁷ e del Tavolo Tecnico presso il Ministero della Salute e il Dipartimento della Protezione Civile⁸, nonché gli studi sempre più numerosi pubblicati sulle riviste mediche più prestigiose, mostrano che la variabile dell'età dei pazienti e la loro fragilità (numero e gravità delle comorbidità) influiscono in modo rilevante sulla prevalenza della popolazione deceduta per o con CoViD-19 e sul decorso della malattia. Inoltre, è stato dimostrato

che anche nelle precedenti epidemie da coronavirus, come MERS⁹ o SARS¹⁰, la cronicità e la comorbidità possono avere un ruolo nella patogenesi dell'infezione stessa.

Pertanto, lo studio della cronicità e delle comorbidità di questi pazienti può rappresentare un laboratorio avanzato per definire strumenti di grande valore utili a valutare l'impatto della pandemia CoViD-19 sul management delle patologie croniche, sull'eventuale correlazione tra l'esposizione cronica a farmaci e categorie terapeutiche e il rischio di infezione, sui costi assistenziali integrati e sul burden of disease associato, sia in termini di risorse coinvolte, sia di ricadute cliniche.

Fondazione Ricerca e Salute (ReS), in collaborazione con Il Pensiero Scientifico Editore e in partnership con Regioni e aziende farmaceutiche, ha da tempo implementato un progetto sulla cronicità e comorbidità identificato con l'acronimo MaCroScopio (Osservatorio delle Malattie Croniche). Gli obiettivi di MaCroScopio possono essere così riassunti:

- favorire una maggiore conoscenza e cultura sulla cronicità, incentivando il coinvolgimento delle

istituzioni, delle Regioni, dei professionisti, dei cittadini-pazienti e dei familiari;

- introdurre e valutare soluzioni e procedure di digital health e digital therapeutic nell'ambito delle patologie croniche;
- offrire strumenti di metodologia, analisi e programmazione per supportare con evidenze solide i decision maker istituzionali.

Risulta evidente, quindi, che il progetto MaCroScopio, centrato su cronicità e multimorbilità, assume un valore aggiunto nell'ambito dell'emergenza CoViD-19.

Le conoscenze attuali su cronicità e CoViD-19

I dati pubblicati e attualmente disponibili sulla distribuzione delle diverse malattie croniche tra i pazienti affetti da CoViD-19 riguardano prevalentemente la popolazione cinese. Per questa popolazione, dove l'epidemia ha avuto inizio, sono stati pubblicati diversi studi di epidemiologia descrittiva, che hanno preso in considerazione sia alcune specifiche zone geografiche (per es., la provincia di Whuan), sia alcune tipologie di pazienti (per es., pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva)¹⁻⁶.

Da queste prime descrizioni emerge che i pazienti affetti da CoViD-19 e ricoverati in terapia intensiva presentavano pregresse patologie croniche in percentuale molto più elevata (72,2%) rispetto a quelli non ricoverati in terapia intensiva (37,3%)⁴.

Una meta-analisi di 8 studi, che ha analizzato i dati di oltre 46.000 pazienti cinesi, ha rilevato che le comorbilità maggiormente presenti tra i soggetti affetti da CoViD-19 erano: ipertensione (17% ±7), diabete (8% ±6), patologie cardiovascolari (5% ±4) e malattie respiratorie croniche (2% ±0)¹¹. Nonostante l'elevata eterogeneità presente negli studi analizzati, questa meta-analisi è riuscita anche a quantificare l'aumento di rischio di sviluppare un decorso più grave dell'infezione da CoViD-19 in presenza di queste specifiche condizioni croniche.

Questi risultati, relativamente alle sole patologie cardiovascolari, sono stati confermati da un'ulteriore meta-analisi¹² che è giunta alla conclusione che i pazienti con precedenti malattie del sistema cardiovascolare presentavano un rischio più elevato di manifestare una forma grave dell'infezione da CoViD-19 con ricadute negative sulla prognosi stessa.

Per la popolazione italiana, per evidenti ragioni legate alla diversa insorgenza temporale dell'infezione CoViD-19, non sono disponibili in modo strutturato dati e studi che analizzano adeguatamente le comorbilità dei pazienti CoViD-19 ospedalizzati.

Gli unici dati a oggi disponibili sulla presenza di comorbilità dei pazienti con CoViD-19 sono quelli pubblicati dall'ISS, e relativi a una parte della popolazione deceduta in Italia con CoViD-19. Tali dati, aggiornati al 24 marzo 2020 (dati sulle condizioni

preesistenti disponibili per 514 pazienti dei 5542 deceduti)¹³, hanno evidenziato che le patologie croniche maggiormente presenti tra i pazienti deceduti erano: ipertensione arteriosa (74,7%), diabete mellito (30,5%) e cardiopatia ischemica (24,5%). Inoltre, il numero medio di patologie osservate in questa popolazione era di 2,7, con il 51,2% dei pazienti che presentavano 3 o più patologie croniche prima di manifestare l'infezione.

Questi dati, tuttavia, non possono essere considerati rappresentativi dell'intera popolazione CoViD-19, sicuramente sottostimata numericamente dal momento che i test vengono generalmente eseguiti nei soli soggetti sintomatici, e, a oggi, mancano studi comparativi sulla prevalenza delle singole patologie tra i pazienti CoViD-19 e quelli non CoViD-19.

Inoltre, non è plausibile traslare alla popolazione italiana i dati delle comorbilità riscontrati nella popolazione cinese a causa delle evidenti differenze in termini di età della popolazione, della distribuzione per genere e delle caratteristiche sociologiche. Infatti, la popolazione italiana affetta da CoViD-19 (dati della sorveglianza integrata ISS⁷ aggiornati al 25 marzo 2020) presenta un'età mediana superiore a quella cinese (63 vs 46 anni) e una quota di maschi più elevata (57,8% vs 51,6%), con un dato ormai sufficientemente consolidato circa il fatto che nella popolazione italiana la prevalenza di CoViD-19 tra le donne è inferiore rispetto a quella tra gli uomini.

Le misure regolatorie adottate sulle terapie croniche e sui pazienti cronici

La pandemia da CoViD-19 ha determinato l'adozione di specifiche misure da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sulla prescrivibilità dei farmaci, in relazione al distanziamento sociale e alla necessità di "proteggere" i pazienti cronici dal contagio. Tali misure fanno riferimento in particolare a:

- estensione di 3 mesi della validità dei piani terapeutici (PT) compilati dagli specialisti e in scadenza nei mesi di marzo e aprile 2020¹⁴;
- proroga di 3 mesi per la compilazione dei Registri AIFA di monitoraggio¹⁵.

A questi provvedimenti va aggiunto quanto stabilito nell'Ordinanza del capo dipartimento della protezione civile (Ocdpc) del 19 marzo 2020¹⁶ circa l'utilizzo di strumenti alternativi al promemoria cartaceo della ricetta elettronica. Infatti, al fine di favorire il distanziamento sociale e al contempo "proteggere" i pazienti che necessitano di rinnovare una prescrizione farmaceutica, l'ordinanza prevede tutti i possibili canali di trasmissione elettronica della ricetta stessa, quali la posta elettronica, l'SMS o le applicazioni per smartphone. Questi provvedimenti si affiancano all'attivazione di sistemi di teleconsulto che, sia la medicina generale, sia specifici gruppi di specialisti, stanno attivando in modo da ridurre il più possibile gli spostamenti dei pazienti cronici.

Al di là dei provvedimenti di proroga temporanea dei PT, vale la pena di riflettere, anche per il dopo CoViD-19, sulla reale necessità dei PT per i farmaci antidiabetici (incretino-mimetici, gliptine e glifozine), per le associazioni di farmaci per la bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e asma e per i farmaci anticoagulanti: la compilazione del PT per questi farmaci ha finito per perdere qualsiasi significato in termini di appropriatezza, sicurezza/tollerabilità o di tracciabilità degli outcome, rappresentando ormai un appesantimento burocratico e un disagio rilevante per il paziente e anche per il medico. È sperabile che dopo l'emergenza questi farmaci siano completamente restituiti alla prescrizione e alla responsabilità professionale dei medici di medicina generale (MMG), realizzando una reale e completa presa in carico dei pazienti cronici da parte dei MMG.

Oltre alle misure regolatorie, anche le diverse istituzioni sanitarie (per es., il Ministero della Salute, il National Institute for Health and Care Excellence - NICE)¹⁷ e le principali società scientifiche hanno realizzato, o stanno realizzando, raccomandazioni e linee guida per la gestione dei pazienti cronici durante l'emergenza CoViD-19. Queste spaziano dalla medicina generale¹⁸ alle specifiche branche cliniche, quali, per esempio, diabetologia¹⁹, cardiologia^{20,21} e oncologia²².

I passi futuri

I passi e le iniziative future che occorre intraprendere sono di sviluppare compiutamente il progetto MaCroScopio, secondo tempi e modalità definite, e al contempo collegare dati, documenti ed eventi del progetto stesso relativi alla cronicità e comorbidità all'emergenza CoViD-19.

Considerato che il progetto MaCroScopio intende impiegare i *real world data* di Fondazione ReS per studiare nel dettaglio la popolazione di pazienti cronici, questi potrebbero essere impiegati anche per sviluppare strumenti e generare evidenze utili all'emergenza CoViD-19 in merito allo specifico tema della cronicità. Infatti, oltre agli obiettivi generali del progetto MaCroScopio, l'emergenza CoViD-19 impone la necessità di utilizzare i dati e le esperienze su cronicità e comorbidità per le seguenti finalità:

- definire e trasmettere alle Regioni e alle ASL le coorti di pazienti con patologie croniche e comorbidità anche mediante punteggi di complessità (per es., Multisource Comorbidity Score - MCS)²³;
- quantificare i costi assistenziali integrati e il burden of disease legati a CoViD-19;
- collegare i dati dei flussi amministrativi con i dati dei Registri dei pazienti CoViD-19, in modo da poter quantificare e verificare alcune ipotesi, come:
 - il potenziale rischio di infezione a seguito dell'esposizione a farmaci e terapie croniche, in modo da dare una risposta tempestiva ai problemi sollevati con l'impiego, per es., di ACE-inibitori, sartani e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS);

- la possibile relazione tra la presenza di una specifica patologia (per es., artrite reumatoide), o l'esposizione a taluni farmaci (per es., tocilizumab) ed eventuale effetto "protettivo" (per es., idrossiclorochina) nei confronti dell'infezione CoViD-19 e dell'andamento della malattia;
- la potenziale presenza di fattori protettivi legati al genere, data la diversità di prevalenza e decorso della malattia nel sesso femminile.

La creazione, la disponibilità e l'accesso a un servizio web di raccolta della letteratura e dei documenti su cronicità e CoViD-19

Gli strumenti di raccolta delle informazioni e della letteratura costantemente prodotte su CoViD-19 sono numerosi e generalmente onnicomprensivi. Tuttavia, sistemi di raccolta dei documenti su specifici temi correlati all'epidemia, come appunto il tema della cronicità, non sono a oggi disponibili in maniera strutturata, oppure rappresentano solo appendici di sistemi più ampi non sempre adeguatamente valorizzati e facilmente raggiungibili da chi ne è maggiormente interessato.

Fondazione ReS, in coerenza con la sua attività sulla cronicità, ha selezionato, a partire dalle fonti più autorevoli, gli articoli e i documenti sul tema specifico della cronicità connessa a CoViD-19. Tale attività va considerata parte integrante del progetto MaCroScopio e sarà messa a disposizione come servizio web in cui sarà possibile accedere ai documenti selezionati. Tutti questi documenti saranno organizzati per specifici ambiti, in modo da rendere più agevole la loro consultazione e, ove possibile, consentire l'accesso al documento per esteso. Il servizio di raccolta dei documenti, aggiornato periodicamente, sarà organizzato nelle seguenti sezioni:

- *epidemiologia*, contenente le principali evidenze scientifiche su prevalenza delle principali patologie croniche nella popolazione con CoViD-19 e sulle stime di rischio associate a esse;
- *raccomandazioni e linee guida*, che affrontano la gestione dei pazienti con cronicità;
- *misure regolatorie*, rivolte alla popolazione affetta da malattie croniche;
- *studi in corso*, per valutare la possibile correlazione tra farmaci e rischio di infezione;
- *analisi dei costi e del burden* di CoViD-19;
- *strumenti di programmazione sanitaria*, centrati sulla popolazione fragile dei pazienti con cronicità.

Conclusioni

Questo articolo si basa sulla premessa che la cronicità e la comorbidità impattano sul rischio di infezione da CoViD-19 e sul decorso della malattia. I dati epidemiologici e gli studi condotti presentano prevalenze diverse per cronicità e multimorbidità nei vari paesi e nelle varie zone, ma risultano una-

nimi sull'affermare l'effetto di queste sull'infezione da CoViD-19.

Proprio per proteggere i pazienti cronici e fragili sono state assunte dall'AIFA misure di proroga dei PT e dei registri di monitoraggio per proteggere i pazienti; ma è verosimile e sperabile che i PT siano eliminati per la prescrizione dei farmaci del diabete, delle malattie respiratorie e dei farmaci anticoagulanti orali perché non offrono alcun vantaggio aggiuntivo in termini di appropriatezza, profilo di sicurezza e di tracciabilità degli outcome, per cui risulta necessario garantire la piena prescrivibilità da parte dei MMG per assicurare una presa in carico complessiva dei pazienti con patologie croniche in coerenza con la continuità assistenziale prevista dal Piano Nazionale della Cronicità (PNC)²⁴.

I passi futuri del progetto MaCroScopio, in merito all'emergenza CoViD-19, fanno riferimento all'integrazione dei dati dei flussi amministrativi con i Registri CoViD-19 per finalità di programmazione e ricerca, nonché per valutare l'impatto economico e organizzativo della pandemia.

Infine, nell'articolo viene proposta la creazione, la disponibilità e l'accesso a un servizio web di raccolta della letteratura e dei documenti disponibili, specificatamente sul tema della cronicità connessa a CoViD-19.

Ringraziamenti: si ringrazia tutto il team della Fondazione ReS (Letizia Dondi, Giulia Ronconi, Silvia Calabria, Anna Capponcelli) e di Drugs & Health (Immacolata Esposito, Alice Adesi).

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
- Guan WA-OX, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020 Feb 19.
- Wang T, Du Z, Zhu F, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet* 2020; 395: e52.
- Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020; 368: m606.
- Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020 Feb 7.
- Istituto Superiore di Sanità (ISS). Sorveglianza integrata COVID-19: i principali dati nazionali 2020. Disponibile su: <https://bit.ly/3aojMOO> (ultimo accesso 27 marzo 2020).
- Dipartimento della Protezione Civile. COVID-19 Italia - Monitoraggio della situazione 2020 Disponibile su: <https://bit.ly/3dxXhJ0> (ultimo accesso 27 marzo 2020).
- Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2016; 49: 129-33.
- Yu CM, Wong RS, Wu EB, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J* 2006; 82: 140-4.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020 Mar 12.
- Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020 Mar 11.
- Istituto Superiore di Sanità (ISS). Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 24th, 2020. Disponibile su: <https://bit.ly/2JkG7AU> (ultimo accesso 27 marzo 2020).
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Misure transitorie relative alla proroga dei piani terapeutici AIFA in tema di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da Covid-19 - Comunicato dell'11 marzo 2020. Disponibile su: <https://bit.ly/33NRISx> (ultimo accesso 27 marzo 2020).
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Proroga della compilazione dei Registri di monitoraggio AIFA - Misure transitorie per il contenimento e la gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19 - Comunicato del 12 marzo 2020. Disponibile su: <https://bit.ly/2U1q6ko> (ultimo accesso 27 marzo 2020).
- Ocdpc n. 651 del 19 marzo 2020. Ulteriori interventi urgenti di protezione civile in relazione all'emergenza relativa al rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili. *Gazzetta Ufficiale* n.74 del 21 marzo 2020.
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Coronavirus (COVID-19) - Rapid guidelines and evidence reviews 2020. Disponibile su: <https://bit.ly/33N1m7U> (ultimo accesso 27 marzo 2020).
- Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG). COVID-19: indicazioni per assistenza domiciliare ai pazienti affetti da SARS-CoV-2. Disponibile su: <https://bit.ly/2yettWj> (ultimo accesso 27 marzo 2020).
- Società Italiana di Diabetologia (SID), Associazione Medici Diabetologi (AMD). Coronavirus e persone con diabete: da SID e AMD le regole di cautela per gestire l'emergenza. Disponibile su: <https://bit.ly/39nT5sj> (ultimo accesso 27 marzo 2020).
- Società Italiana di Cardiologia (SIC). Guida clinica Covid-19 per cardiologi (aggiornamento 11 marzo 2020). Disponibile su: <https://bit.ly/2y7WwWU> (ultimo accesso 27 marzo 2020).
- Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). Documenti ANMCO sul Covid-19. Disponibile su: <https://bit.ly/33NFuSs> (ultimo accesso 27 marzo 2020).
- Comitato Tecnico Scientifico della Protezione Civile. Raccomandazioni per la gestione dei pazienti oncologici e onco-ematologici, in corso di emergenza da COVID-19 (10 marzo 2020). Disponibile su: <https://bit.ly/33N0bW3> (ultimo accesso 27 marzo 2020).
- Corrao G, Rea F, Di Martino M, et al. Developing and validating a novel multisource comorbidity score from administrative data: a large population-based cohort study from Italy. *BMJ Open* 2017; 7: e019503.
- Ministero della Salute - Direzione Generale della Programmazione Sanitaria. Piano Nazionale Cronicità, 2016.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Carlo Piccinni
Fondazione ReS (Ricerca e Salute)
Via Magnanelli 6/3
40033 Casalecchio di Reno (Bologna)
E-mail: piccinni@fondazioneres.it