

AOGOI

Organo Ufficiale dell'Associazione
Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani

- 5 **Rapporto Agenas-Mes S. Anna**
La sanità alla prova del Covid
- 15 **Prevenzione**
Come prevenire le lesioni intrapartum
- 20 **Covid 19**
Le donne in menopausa e l'infezione
- 32 **Ufficio legale Aogoi**
Due sentenze che "premiano"
il lavoro dell'ufficio legale

Gyneco Aogoi

NUMERO 3 - 2021 - BIMESTRALE - ANNO XXXII

IL POSITION PAPER
DELLA FEDERAZIONE
DEI GINECOLOGI:

**Vaccinare
in via prioritaria
le donne in
gravidanza**

GINECOLOGI in prima linea

**Per governare "un anno sospeso"
e sostenere le donne**

Grazie al vaccino anti-Covid ci stiamo avviando verso la fine di questa durissima pandemia. Un'arma potente sulla quale anche il mondo della ginecologia si è da subito concentrata per dare indicazioni e rassicurazioni alle donne in gravidanza.

DOPO IL PRIMO POSITION PAPER redatto il 2 gennaio scorso, con il quale Sigo, Aogoi, Agui e Agite, insieme a Sin, Sip, Simp, Sierr e Fnopo, hanno espresso la loro posizione, ora siamo andati oltre ed abbiamo chiesto al ministro Speranza che le donne in gravidanza, indipendentemente dall'età e dalla condizione lavorativa, siano considerate "soggetti fragili" cioè persone a cui il vaccino va offerto in modo attivo. E proprio con questa nuova istanza abbiamo voluto aprire questo numero di *Gyneco* a testimonianza di come la ginecologia italiana sia "sempre sul pezzo".

IN QUESTO NUMERO abbiamo poi dedicato attenzione alla placenta che fin dall'antichità appassiona tutti, non solo gli addetti ai lavori, per il suo ruolo e per ciò che rappresenta: è infatti l'organo che unisce in modo indissolubile la mamma ed il feto.

E ANCORA, abbiamo pubblicato e commentato il poster (scaricabile dal sito www.aogoi.it) su come "prevenire, diagnosticare e riparare le lesioni ostetriche dello sfintere anale" che può essere stampato ed appeso in tutte le Sale parto. Anche questo è un ausilio pratico per l'attività clinica.

ABBIAMO INOLTRE voluto dare spazio a argomenti che fino ad ora non avevamo affrontato: l'infezione da Covid nelle donne in menopausa e la gravidanza nelle donne con malattie autoimmuni.

NON POTEVA MANCARE la nostra attenzione verso le ostetriche e alla nuova Presidente della Fnopo, Silvia Vaccari; lavora da tempo nella Federazione, già come Vicepresidente dal 2015 ed è molto attiva a livello nazionale, conosciuta da tutte/i noi. A lei rivolgiamo i

nostri complimenti vivissimi, sicuri che potremo collaborare in modo costruttivo, come già stiamo facendo nel Tavolo Agenas.

LO SPAZIO MEDICO-LEGALE è stavolta dedicato ad un argomento nuovo: due sentenze che segnano un'epoca e che rappresenteranno un punto fermo per noi ginecologi.

L'organo inquirente ha disposto l'archiviazione del procedimento a carico di un nostro Associato difeso dall'Ufficio Legale Aogoi. La questione è senz'altro di rilievo visto che l'associato non era coperto da Polizza assicurativa sui fatti di causa nei quali si contestava una responsabilità per un danno da circa 270mila euro.

L'altra è una sentenza di condanna contro la "Gazzetta del Sud" per la pubblicazione nel 2014 di un articolo scandalistico contro i ginecologi e gli anestesisti di Lamezia: la vittoria non consiste tanto nella liquidazione di 5mila euro di danni, quanto nel fatto che in casi analoghi i magistrati dovranno prendere atto dell'esistenza di un precedente.

INFINE, come sempre "last but not least" abbiamo voluto fare il punto su quest'anno "sospeso". Sembra che il 2020 non ci sia stato, le nostre vite congelate, bloccate da questa terribile pandemia, dal lock-down, dall'intenso lavoro nei reparti Covid, dai Dpcm, dai bollettini giornalieri sul numero di ricoveri in terapia intensiva, dei deceduti... Solo l'alternarsi delle stagioni, la natura è andata avanti imperterrita, ha segnato il passare del tempo.

MA IN TUTTO QUESTO PERIODO Aogoi non si è fermata, anzi abbiamo lavorato più intensamente cercando di dare un aiuto concreto a tutti noi le cui modalità di lavoro sono state improvvisamente stravolte. Mi piace ricordare che già il **4 APRILE 2020** abbiamo prodotto un poster di informazione per le donne che ha avuto molto successo ed è stato tradotto in francese (grazie alla collaborazione con le colleghe dell'Ospedale di Ginevra che lo hanno anche diffuso) ed in inglese. E il **24 APRILE 2020** abbiamo pubblicato i "Consigli pratici per i ginecologi, le ostetriche ed i neonatologi" insieme a Sigo, Sin e

Fnopo per rispondere alle molte colleghe e colleghi ci chiedevano come comportarsi nelle varie situazioni. In brevissimo tempo sono stati predisposti percorsi differenziati fra le donne con sospetta o documentata infezione da Covid19 e le donne non infette; pronti soccorsi e sale parto sono stati organizzati in modo diverso. Abbiamo pubblicato un numero monotematico di *GynecoAogoi* dedicato solo al coronavirus che ha consentito non solo di fare il punto sull'argomento, ma anche di fornire consigli pratici e in quel frangente molto utili; organizzato on-line in tempo record un Corso Fad sulla "Gestione della gravidanza al tempo del coronavirus", gratuito per medici ed ostetriche.

DAL 26 FEBBRAIO AL 7 MAGGIO 2020 abbiamo collaborato ad un gruppo multidisciplinare (ginecologi, neonatologi, ostetriche, pediatri, anestesisti) coordinato dalle dott.sse Serena Donati ed Angela Giusti dell'Istituto Superiore di Sanità che aveva lo scopo di fornire una informazione settimanale omogenea ed il suo più possibile completa sui dati di letteratura (<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-gravidanza-parto-allattamento>). Dal 14 maggio 2020 gli aggiornamenti sono pubblicati solo su temi specifici oppure su dati nuovi significativi.

SUL NOSTRO SITO abbiamo raccolto, man mano che le colleghe ed i colleghi ce li inviavano, i documenti aziendali e regionali sulla gestione Covid della gravidanza e parto per capire quale fosse la situazione nel nostro Paese e condividere con tutti il materiale a disposizione.

Insomma, non ci siamo fermati né ci fermeremo. L'esperienza pandemica ci ha insegnato tanto: a resistere sicuramente, ma anche a pensare soluzioni e indirizzi sempre più flessibili per tutelare la salute delle donne.



ELSA VIORA
Presidente Aogoi

**Gyneco
Aogoi**

Organo Ufficiale
dell'Associazione Ostetrici
Ginecologi Ospedalieri Italiani



Numero 3 - 2021
Anno XXXII

Presidente
Elsa Viora

Comitato Scientifico
Claudio Crescini
Giovanni Monni
Pasquale Pirillo
Carlo Sbiroli
Sergio Schettini
Carlo Maria Stigliano
Vito Trojano
Sandro Viglino

Direttore Responsabile
Ester Maragò
e.marago@hcom.it

Editore
Edizioni Health
Communication

Pubblicità
Edizioni Health
Communication
Alba Cicogna
a.cicogna@hcom.it
Tel. 320.7411937
0331.074259

Stampa
STRpress
Pomezia - Roma

Abbonamenti
Annuo: Euro 26.
Singola copia: Euro 4
Reg. Trib. di Milano
del 22.01.1991 n. 33
Poste Italiane Spa -
Spedizione in abbonamento
postale 70% - Dcb - Roma
Finito di stampare:
maggio 2021
Tiratura 5.000 copie.

La riproduzione e la ristampa, anche parziali, di articoli e immagini del giornale sono formalmente vietate senza una preventiva ed esplicita autorizzazione da parte dell'editore. I contenuti delle rubriche sono espressione del punto di vista degli Autori. Questa rivista le è stata inviata tramite abbonamento: l'indirizzo in nostro possesso verrà utilizzato, oltre che per l'invio della

rivista, anche per l'invio di altre riviste o per l'invio di proposte di abbonamento. Ai sensi della legge 675/96 è nel suo diritto richiedere la cessazione dell'invio e/o l'aggiornamento dei dati in nostro possesso. L'Editore è a disposizione di tutti gli eventuali proprietari dei diritti sulle immagini riprodotte, nel caso non si fosse riusciti a reperirli per chiedere debita autorizzazione.

Testata associata
A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE EDITORIA
PERIODICA SPECIALIZZATA

Buona lettura!

POSITION PAPER

La richiesta dei ginecologi italiani al ministro Speranza. Il position paper

“Le donne in gravidanza siano inserite tra le categorie ‘fragili’ da vaccinare prioritariamente”

“**LE DONNE IN GRAVIDANZA** vanno considerate popolazione fragile alle quali va fatta offerta attiva di vaccinazione, a prescindere dall’età e dalla condizione lavorativa e che ogni donna in gravidanza deve poter avere la possibilità di vaccinarsi contro il Covid”.

Questa la richiesta formulata le scorse settimane dalle Associazioni dei ginecologi italiani in una lettera inviata al ministro della Salute Roberto Speranza firmata dal Presidente della Federazione e della Sigo Antonio Chiantera, dalla Presidente dell’Aogoi Elsa Viora, dal Presidente dell’Agui, Nicola Colacurci e dalla Presidente Agite (ff) Valeria Dubini.

“Alle donne in gravidanza – ha dichiarato Antonio Chiantera – deve essere offerto quanto prima il vaccino anti covid-19, con priorità basata sull’età e sul rischio clinico, visto come i dati epidemiologici e gli studi scientifici evidenziano chiaramente che

l’infezione da Covid-19 in gravidanza influisce sia sull’andamento dell’infezione da Covid sia sugli outcome materno-fetali della gravidanza stessa”. Sulla stessa lunghezza d’onda Nicola Colacurci: “Occorre palesare come la prevenzione dell’infezione da Covid-19 nelle donne gravide debba essere considerata una priorità e la vaccinazione sia uno strumento centrale per proteggere le donne e di conseguenza i neonati”. “In definitiva – ha concluso Elsa Viora – le donne in gravidanza devono essere considerate popolazione fragile e quindi deve esserci una offerta attiva della vaccinazione. A prescindere dall’età e condizione lavorativa, ogni donna in gravidanza deve poter avere la possibilità di vaccinarsi”.

La richiesta dei ginecologi è stata articolata e motivata in un nuovo Position Paper che le quattro Associazioni hanno condiviso presentato al ministro Speranza

Position Paper: “Gravidanza e Vaccinazione anti Covid”

I dati epidemiologici e gli studi scientifici evidenziano chiaramente che l’infezione da Covid-19 in gravidanza influisce sia sull’andamento dell’infezione da Covid sia sugli outcome materno-fetali della gravidanza stessa.

Effetti sul decorso della patologia Covid

- A** il rischio di mortalità materna nelle donne in gravidanza con infezione da Covid-19 è 22 volte maggiore rispetto alle donne senza infezione. Tali dati emergono dallo studio “InterCovid Multinational Cohort Study”, studio internazionale che vede rappresentati molti centri italiani;
- B** Impatto più marcato sulle donne in gravidanza in termini di morbilità con incremento dei ricoveri in terapia intensiva e di necessità di ricorrere a procedure di circolazione extracorporea quali l’Ecmo, nella seconda ondata di infezione da Covid-19 rispetto alla prima;
- C** aumento del numero di donne in gravidanza che hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva tra la prima ondata e la seconda: 70 donne durante la prima ondata (1 marzo - 31 agosto 2020) Vs 277 donne durante la seconda ondata (1 settembre 2020 - 4 marzo 2021). sulla base dell’ultimo rapporto dell’intensive Care National Audit & Research Centre del 5 marzo 2021;
- D** la gravidanza è un fattore di rischio significativo per ospedalizzazione e malattia grave da Covid-19, con un rischio più che raddoppiato di ricovero in terapia intensiva e di ventilazione invasiva per le donne gravide con Covid-19 rispetto alle donne infette in età fertile, sulla base dei risultati di una recente revisione sistematica e meta-analisi.

Effetti sul decorso della gravidanza e sul neonato

- A** Le donne con infezione da Covid-19 in gravidanza sono a maggior rischio di sviluppare gravi patologie della gravidanza quali preeclampsia, eclampsia e sindrome Hellp con conseguente aumento di ricoveri e dell’incidenza di parti pretermine e di tagli cesarei per alterazioni del benessere materno e/o fetale;

- B** i rischi di gravi complicanze neonatali, compresa la permanenza in TIN per più di sette giorni, sembrano essere maggiori nei neonati da donne con infezione da Covid-19;
- C** la trasmissione verticale del virus sembra avvenire principalmente attraverso l’esposizione post-natale (70,5%) anche se circa il 5,7% potrebbe essere congenita.

I dati attuali sulla sicurezza della vaccinazione nelle donne gravide sono qui riassunti:

- A** Il JCVI (Joint Committee on Vaccination and Immunisation) ha dichiarato che non sono stati identificati problemi di sicurezza specifici relativi alla vaccinazione in gravidanza: negli Stati Uniti circa 90 mila donne in gravidanza sono state vaccinate, principalmente con i vaccini Pfizer e Moderna, senza che sia stato sollevato alcun problema di sicurezza.
- B** Anche le donne che pianificano la gravidanza, nell’immediato postpartum o che allattano possono essere vaccinate a seconda della loro età e del gruppo di rischio clinico. Non sembrano esserci limitazioni in termini di tipologia di vaccino per quest’ultima categoria.

Sulla base di tutti questi dati la Federazione Sigo ritiene che:

- la gravidanza è un fattore di rischio per malattia grave da Covid-19
- le donne in gravidanza devono essere considerate una popolazione fragile nei confronti dell’infezione da Covid
- la prevenzione dell’infezione da Covid-19 nelle donne in gravidanza deve essere quindi considerata una priorità
- la vaccinazione è uno strumento centrale per proteggere le donne e di conseguenza i neonati.
- il vaccino debba essere offerto a tutte le donne durante la gravidanza.

e chiede che:

- le donne in gravidanza siano considerate popolazione fragile alle quali va fatta offerta attiva di vaccinazione, a prescindere dall’età e dalla condizione lavorativa
- ogni donna in gravidanza deve poter avere la possibilità di vaccinarsi.

age.na.s.

mec

ISTITUTO
DI MANAGEMENT
Sant'Anna
Scuola Universitaria di Management



Il sistema
ha tenuto, ma
non dappertutto
e molti pazienti
sono rimasti
senza cure

IL RAPPORTO DI AGENAS-MESS.ANNA

LA SANITÀ ALLA PROVA DEL COVID

Nei primi sei mesi del 2020 i ricoveri urgenti sono calati del 28,3%, quelli ordinari del 50%. Una donna su tre non si è sottoposta a mammografia e sono calati del 24% anche gli screening per tumore alla prostata e del 33% quelli al colon. Diminuite del 30% visite specialistiche e prestazioni diagnostiche. Ma tante regioni hanno mostrato alta capacità di resilienza soprattutto se duramente colpite del virus, in altre il freno a mano tirato si giustifica più difficilmente

LO TSUMAMI PANDEMICO ha messo a dura prova la capacità di risposta dei sistemi sanitari regionali o, come sempre di più si ama definirlo, il livello di resilienza. Un'onda devastante che ha travolto non solo le vittime del Covid, ma anche quanti sfuggiti al virus hanno dovuto fronteggiare malattie gravi, invalidanti e anche letali. Al conto salato da pagare al virus va infatti ad aggiungersi quello di reparti ospedalieri chiusi e delle mancate visite preventive o di controllo, con tanti, troppi, Italiani che non stati più visitati dal cardiologo, dal ginecologo, dal neurologo e non si sono sottoposti a ecografie, pap test, Tac e altro ancora.

Nei primi sei mesi del 2020 rispetto al 2019 i ricoveri urgenti sono calati del 28,3%, in numeri 1 milione e duecentomila pazienti sono rimasti fuori dagli ospedali (sono stati ricoverati 3,1 milioni di persone nel 2020, contro i 4,3 del 2019). Mentre i ricoveri ordinari segnano un meno 50%. Non solo, in nove mesi, da gennaio a settembre 2020, si sono perse ben 52 milioni di visite specialistiche e prestazioni diagnostiche: un calo di circa il 30%. Con Regioni come la Basilicata dove il crollo è stato ben del 67,7%.

È saltato mediamente, da gennaio a settembre, circa uno screening mammografico su tre (-30,3%), e con differenze regionali importanti. In regioni co-

me la Sardegna e la Calabria, ad esempio, quasi la metà delle prestazioni è rimasta al palo (circa -40%). Stesso trend per lo screening al collo dell'utero che segna un -32,3% con punte di -40% in Liguria e Lazio. La battuta di arresto ha colpito anche gli interventi chirurgici per tumore al seno, mediamente sono calati del 22%, e anche in questo caso con importanti differenze tra Regione e Regione: si va dal -62,7% del Molise, al -52,3% della provincia di Trento e al -35% della Lombardia, a Regioni come Lazio e Sardegna dove al contrario l'attività chirurgica anche se di poco è aumentata. E poi ancora, le camere operatorie sono rimaste chiuse anche per altre patologie: gli interventi per tumore alla prostata sono calati di circa il 24%, del 32,6% quelli al colon, di circa il 14% al retto, dell'18% al polmone, di circa il 21,4% gli interventi per il melanoma e del 31% per la tiroide. E se tante realtà hanno mostrato alta capacità di resilienza, soprattutto se duramente colpite del virus, in altre il freno a mano tirato si giustifica più difficilmente.

Questo il quadro emerso dall'analisi preliminare delle prestazioni effettuate in piena pandemia realizzata **dall'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali** in collaborazione con il **Laboratorio Management e Sanità (MeS) della Scuola**

RAPPORTO AGENAS-MES S. ANNA

Quali sono, tra gli indicatori individuati, i risultati paradigmatici del prezzo pagato dal sistema a causa dell'emergenza Covid

In particolare per: screening mammografici, interventi alla mammella per tumore, ricoveri per infarto e per ictus, quindi tutte attività non procrastinabili; fratture al femore operate entro le 48 ore indicatore di qualità e di efficienza dell'attività assistenziale. E poi ancora i volumi dei ricoveri urgenti e quelli degli ordinari programmati, in grado di fotografare la tenuta complessiva del sistema, così come i volumi delle prestazioni di specialistica ambulatoriale comprese le visite di controllo per le neoplasie.

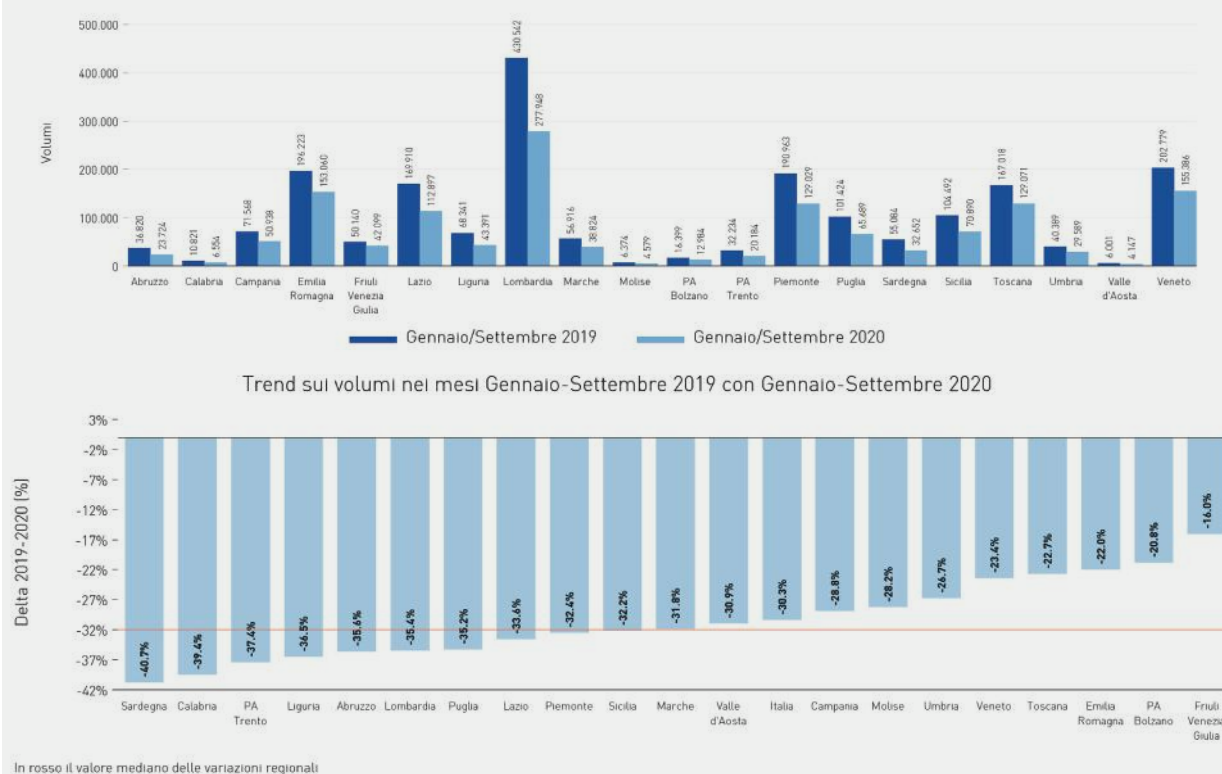
Superiore Sant'Anna è presentata questa mattina nel corso di una conferenza stampa on line. Per capire l'andamento dell'assistenza sia negli ospedali sia in ambito di specialistica ambulatoriale, sono stati messi a confronto i dati dei primi mesi del 2020 con quelli dello stesso periodo 2019. Sotto la lente di Agenas e del MeS sono finiti 24 indicatori di attività. È stato messo a confronto il quadrimestre marzo-giugno (2020 vs 2019), mentre per gli indicatori screening e ambulatoriale, il periodo analizzato va da gennaio a settembre (2020 vs 2019). Non solo gli esperti hanno fotografato anche l'attività dei sistemi regionali rapportandola con la maggiore o minore incidenza del virus. "L'indagine – ha spiegato il Direttore Generale di Agenas Domenico Mantoan – è un importante lavoro di ricerca e di supporto nei confronti del Ministro della Salute, delle Regioni e delle Province Autonome di Trento e Bolzano, che permette di comprendere il livello di capacità di resilienza dei vari sistemi sanitari. Siamo ancora in una fase di emergenza epidemiologica, ma occorre strutturarsi per programmare e organizzare il sistema verso la completa ripartenza di tutti i servizi per soddisfare i bisogni di salute di tutti i nostri cittadini. Agenas è a disposizione delle Regioni e delle Pa per approfondire i dati presentati oggi al fine di una migliore programmazione dell'offerta".

"In ogni situazione di crisi, sono i professionisti e le organizzazioni capaci di rimodellare tempestivamente le proprie routine e i propri processi a fare la differenza", ha dichiarato Sabina Nuti, rettrice della Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa, che ha aggiunto "l'espressione 'resilienza', per quanto oggi forse abusata, esprime la capacità di quelle istituzioni che, di fronte alla pandemia, hanno saputo rispondere, per garantire la risposta ai bisogni nuovi ed emergenti e a quelli già esistenti. Il lavoro che viene oggi presentato nasce dalla collaborazione tra Agenas e il Laboratorio MeS della Scuola Superiore Sant'Anna e monitora la capacità di tenuta dei sistemi sanitari regionali nei primi mesi del 2020. Davanti a uno 'tsunami' imprevedibile quale il Covid-19 – ha concluso – i dati del primo semestre dello scorso anno dimostrano che anche realtà duramente colpite dal Covid-19 hanno tendenzialmente garantito ai propri cittadini l'erogazione di servizi essenziali, riducendo drasticamente quelli procrastinabili. Resilienza è anche capacità di riorganizzare le cure per riequilibrare nel tempo l'offerta. Fondamentale sarà il monitoraggio del secondo semestre 2020 e l'azione di potenziamento del Ssn".

Area Oncologica

Volumi Screening Mammografico

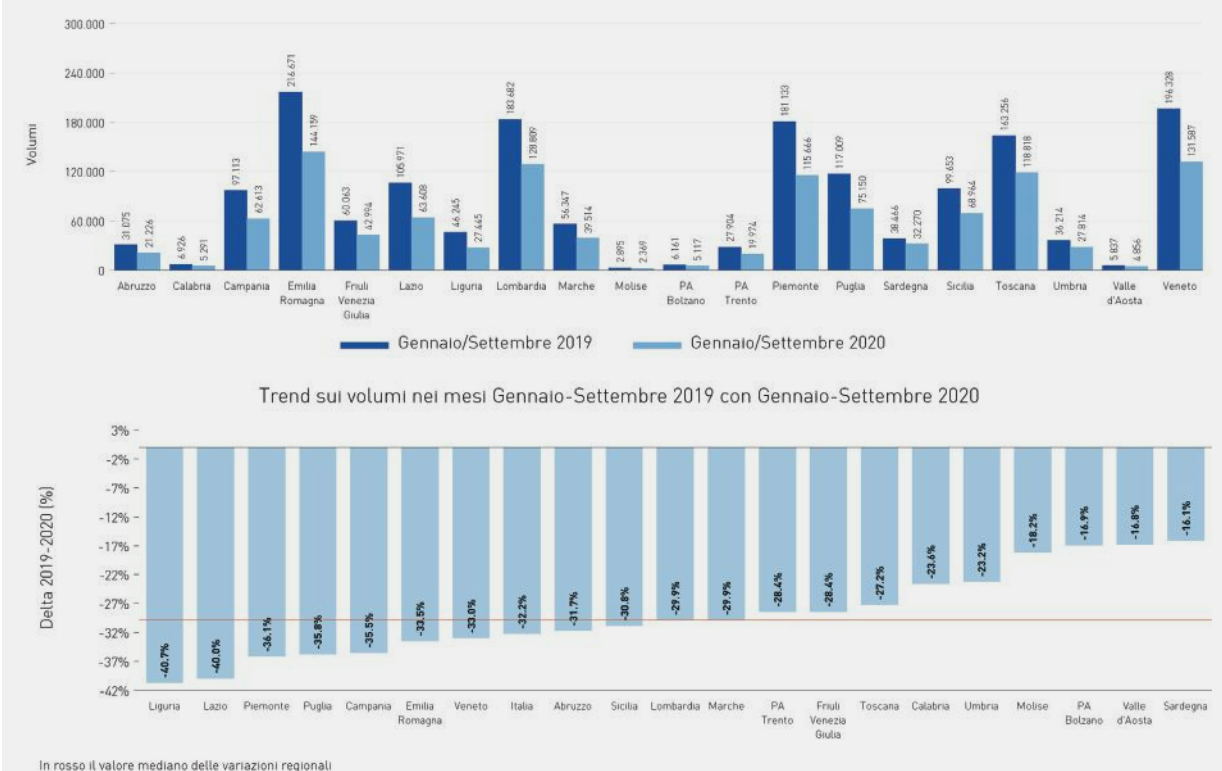
Trend sui volumi nei mesi Gennaio-Settembre 2019 con Gennaio-Settembre 2020



Area Oncologica

Volumi Screening Cervicale

Trend sui volumi nei mesi Gennaio-Settembre 2019 con Gennaio-Settembre 2020





Prevenzione e cure oncologiche

SCREENING

Una donna su tre non si è sottoposta a screening mammografici. Nei primi nove mesi del 2020 mediamente in Italia si è registrato un calo del 30,3%. Con un'alta variabilità tra Regione e Regione: superano la media nazionale Sardegna (-40,7%), in Calabria (-39,4%), Trento (-37,4%), Liguria (-36,5%), Abruzzo (-35,6%), Lombardia (-35,4%), Puglia (-35,2%), Lazio (-33,6%), Piemonte (-32,4%), e Sicilia (-32,2%). Le Regioni che hanno mostrato maggiore capacità di reazione nonostante gli alti tassi di Covid, sono state la Toscana, Bolzano, Veneto ed Emilia Romagna insieme a Marche Piemonte, Valle d'Aosta, Liguria, Trento e Lombardia. Si è assistito al contrario ad una drastica riduzione degli screening, nonostante i bassi tassi di incidenza del virus in Sardegna, Calabria, Sicilia, Puglia, Lazio e Abruzzo. Sempre in ambito di prevenzione diminuiscono anche gli screening alla cervice (-32%). Anche in questo caso con differenze regionali: in Liguria e Lazio si sono quasi dimezzati (rispettivamente -40,7% e -40%). Ma anche in Piemonte, Puglia, Campania e Emilia Romagna lo screening su questo fronte segna il passo con percentuali superiori alla media Italiana. In generale sono diminuite anche le visite di controllo per gli esenti per patologia oncologica. Maglia nera per la Basilicata (-60,3%). Stop anche in Valle d'Aosta (-38 per cento) e Sardegna (-28,7%). In Lombardia i controlli registrano un -27%. Provincia di Trento e Umbria le regioni che hanno contenuto i danni (circa 3% meno).

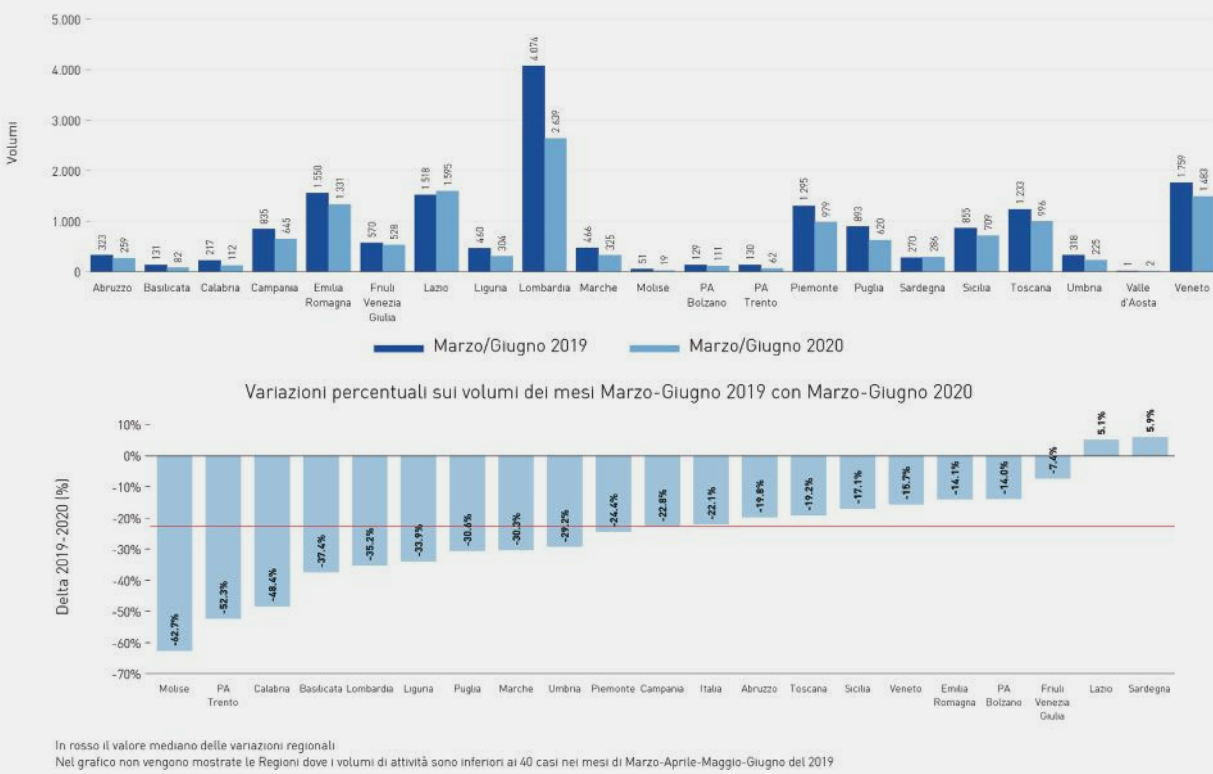
Interventi chirurgici

TUMORI AL SENO E ALL'UTERO

Da marzo a giugno del 2020 le camere operatorie sono rimaste sbarrate mediamente per una donna su cinque con tumore alla mammella: i volumi generali di attività sono scesi in media del 22,1%. Ma come già sottolineato, in questo caso i gap regionali, sono stati particolarmente evidenti: si va da una riduzione dei volumi del 62,7% in Molise, al -52,3% della provincia di Trento e al -35% della Lombardia, a Regioni come Lazio e Sardegna dove al contrario l'attività chirurgica anche se di poco è aumentata (circa del 5%). Più contenuto il calo dei volumi di interventi all'utero che si attesta a -13,84%. Ma in Liguria, Lombardia, Puglia, Calabria, Campania e Marche, lo stop è stato più evidente. Nelle prime due regioni si sono registrati cali di volumi di attività intorno al 30%, Regioni peraltro sottoposte ad una maggiore pressione pandemica a differenza della Puglia dove circa il 27% delle camere operatorie sono rimaste chiuse, nonostante l'incidenza del Covid in quel periodo fosse più contenuta.

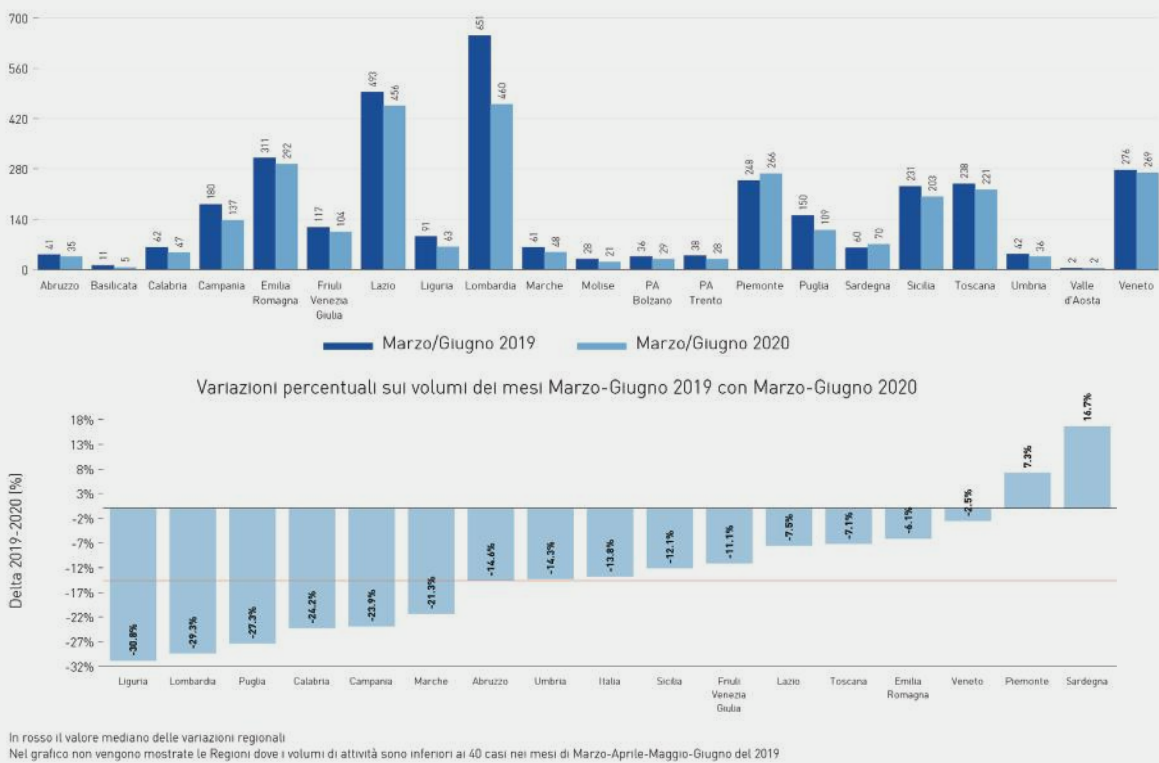
Area Oncologica

Volumi interventi chirurgici per tumore alla mammella per Classe di priorità A
Trend sui volumi nei mesi Marzo-Giugno 2019 con Marzo-Giugno 2020



Area Oncologica

Volumi interventi chirurgici per tumore all'utero per Classe di priorità A
Trend sui volumi nei mesi Marzo-Giugno 2019 con Marzo-Giugno 2020



RAPPORTO AGENAS-MES S. ANNA

Gli indicatori



PARTI CESAREI

Pressoché stabile invece l'andamento dei parti cesarei. La pandemia ha prodotto da marzo a giugno 2020, in media una contrazione inferiore all'1% (0.85) rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente. La regione con valori percentuali superiore alla media è stata la Valle d'Aosta: durante la prima ondata pandemica i parti cesarei sono diminuiti dell'8%. Di contro in Basilicata sono aumentati di due punti percentuale.

RICOVERI URGENTI E PROGRAMMATI

Agenas e Mes hanno poi analizzato i volumi di ricoveri urgenti nel periodo più caldo della pandemia. Da marzo a giugno 2020 mediamente sono calati del 24% anche in questo caso con importanti differenze regionali: in Molise ad esempio i ricoveri sono diminuiti rispetto all'anno precedente del 55%, del 42% nelle Marche, del 41% in Puglia e del 36,64% in Campania, mentre la Lombardia, regione particolarmente colpita dal Covid, ha risposto bene con un -12%, così come l'Emilia Romagna (-16%), Piemonte (-16,4%) e Lazio (-17,8%), Veneto (-19,3%).

Sul fronte ricoveri programmati lo stop determinato dalla pandemia ha provocato una brusca frenata: - 50%. E con chiusure importanti, il Molise ha contingentato pesantemente l'accesso agli ospedali (-73,6%), ma anche in Puglia e in Basilicata i ricoveri ordinari sono stati tagliati di circa il 60%, seguire a stretto giro da Calabria, Marche e Lombardia (-57%). Hanno invece dimostrato di dare risposte superiori alla media italiana Bolzano (-35,5%), Lazio (-36,4%), Veneto (-38%).

PRESTAZIONI DI SPECIALISTICA AMBULATORIALE

Sono state ben 52 milioni le visite specialistiche e le prestazioni diagnostiche perse nei primi nove mesi del 2020: un calo di circa il 30%. E con una forbice ampia a livello regionale: si va dal -67,7% della Basilicata (Regione per altro con tassi di Covid inferiori alla media italiana), al -14,3% della Campania.

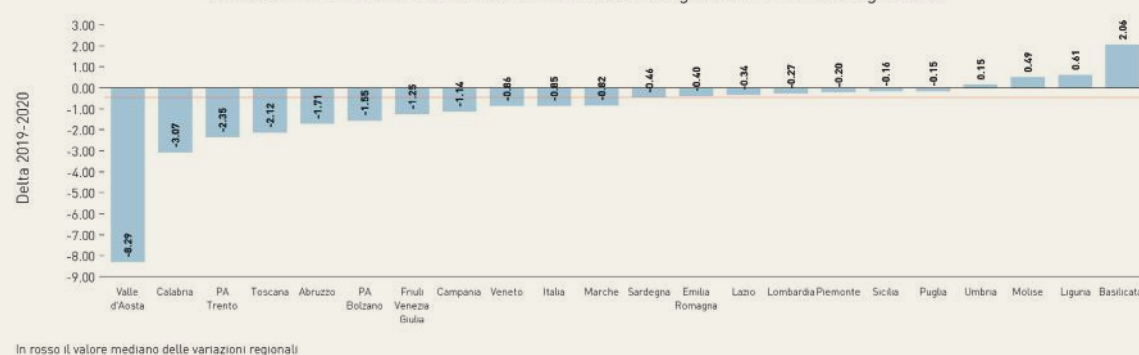
Qualità di processo

Percentuale di parti cesarei

Trend sul valore dell'indicatore nei mesi Marzo-Giugno 2019 con Marzo-Giugno 2020



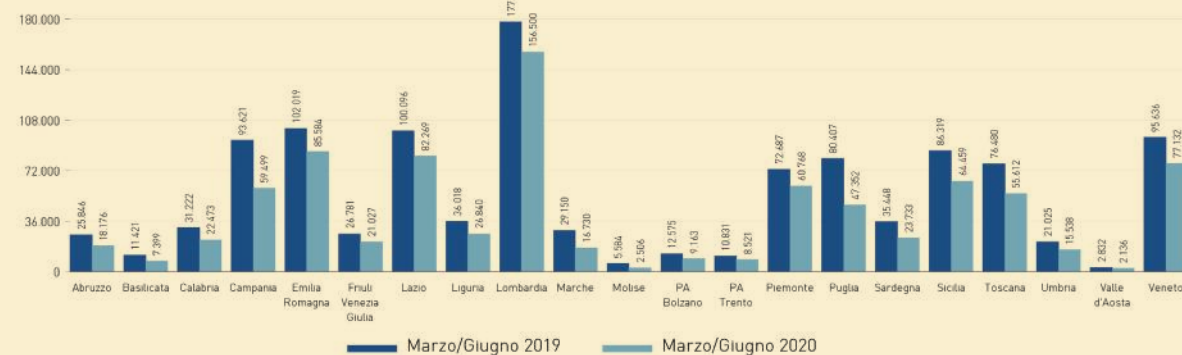
Differenza tra l'indicatore calcolato nei mesi Marzo-Giugno 2019 e Marzo-Giugno 2020



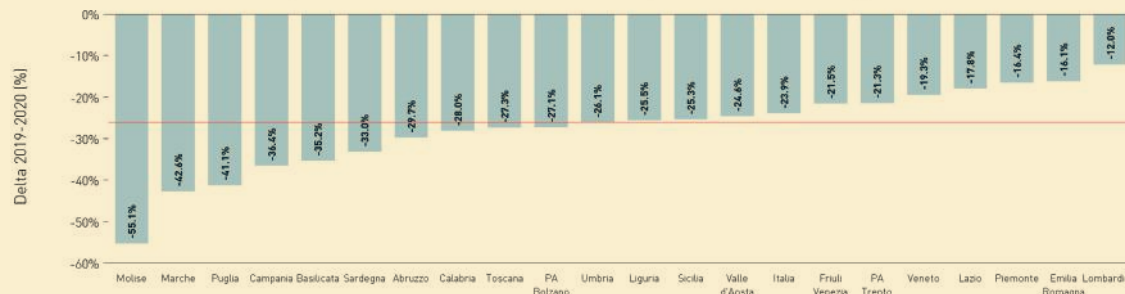
Indicatori di sistema

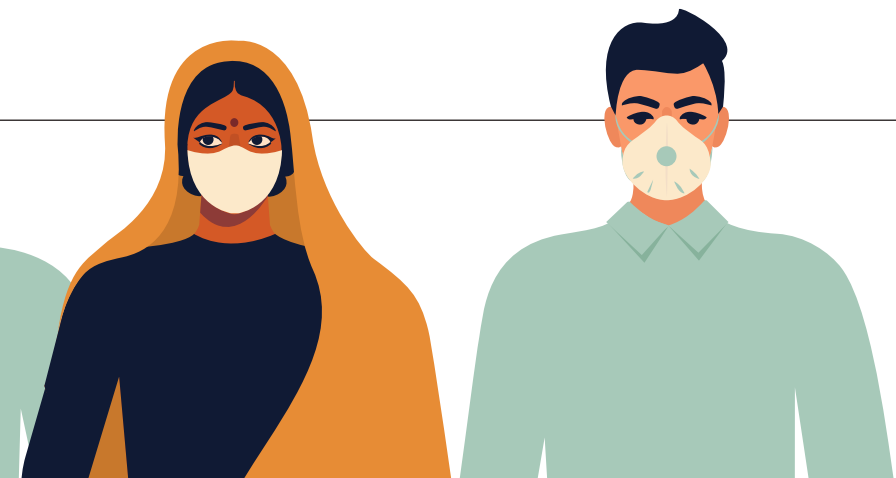
Volumi ricoveri urgenti

Trend sui volumi nei mesi Marzo-Giugno 2019 con Marzo-Giugno 2020



Variazioni percentuali sui volumi dei mesi Marzo-Giugno 2019 con Marzo-Giugno 2020

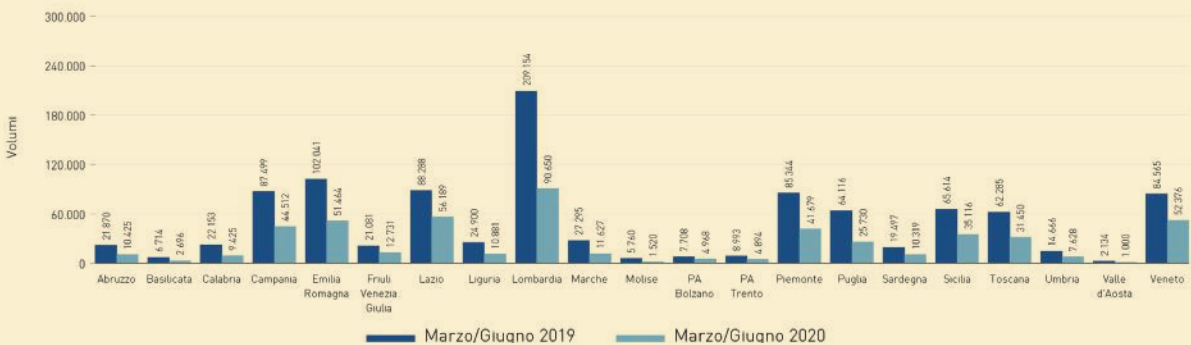




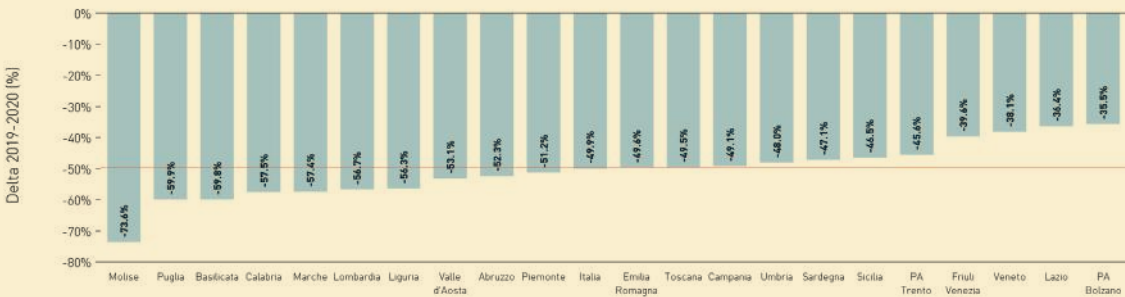
Indicatori di sistema

Volumi ricoveri ordinari programmati

Trend sui volumi nei mesi Marzo-Giugno 2019 con Marzo-Giugno 2020

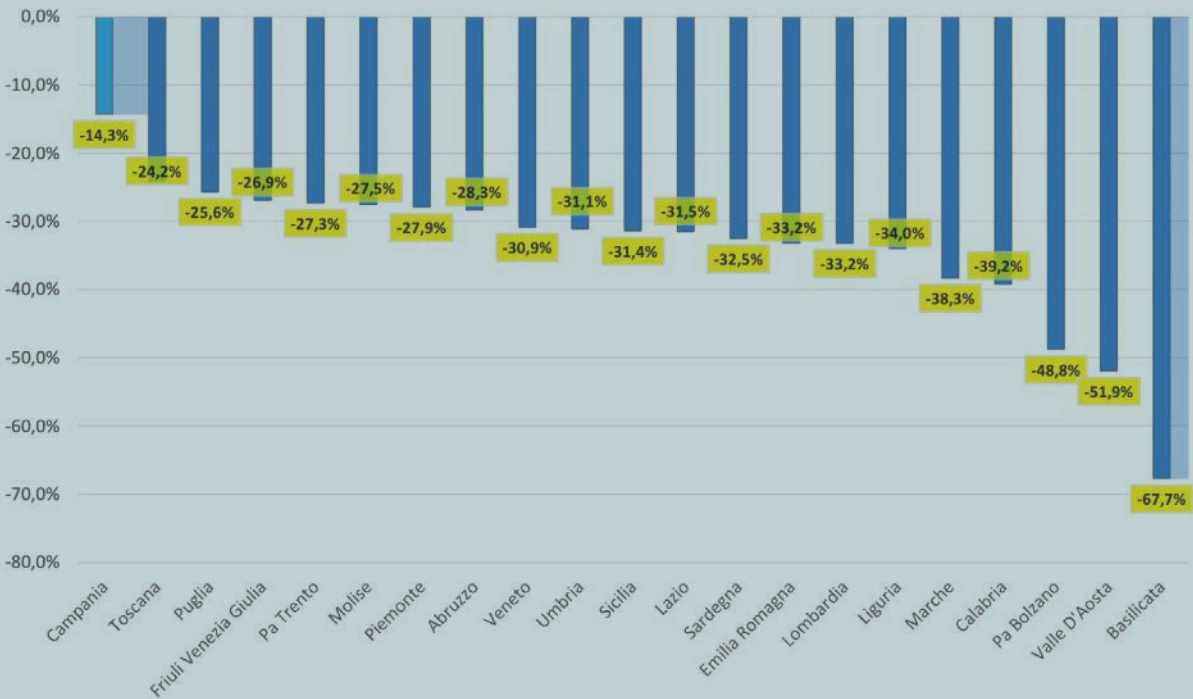


Variazioni percentuali sui volumi dei mesi Marzo-Giugno 2019 con Marzo-Giugno 2020



In rosso il valore mediano delle variazioni regionali
Nel grafico non vengono mostrate le Regioni dove i volumi di attività sono inferiori ai 40 casi nei mesi di Marzo-Aprile-Maggio-Giugno del 2019

Variazioni % delle prestazioni di specialistica
2020 vs 2019



OSMG

Insediato all’Iss l’Osservatorio Nazionale Medicina di genere

“Il genere è indispensabile nell’organizzazione dei percorsi clinici”. È quanto ribadisce l’Osservatorio Nazionale sulla Medicina di Genere (Osmg) che si è insediato presso l’Istituto Superiore di Sanità (Comma 5 dell’art.3 della Legge 3/2018) con la funzione di monitorare l’attuazione delle azioni di promozione, applicazione e sostegno alla Medicina di Genere previste nel Piano per l’applicazione e la diffusione della Medicina di Genere.

Sei i Gruppi di lavoro che insisteranno sui percorsi clinici, ricerca e innovazione, formazione universitaria e aggiornamento professionale del personale sanitario, comunicazione e informazione, farmacologia di genere e disuguaglianze di salute legate al genere.

“Per la prima volta – Alessandra Carè, direttrice del Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell’Iss – le Istituzioni e gli altri attori coinvolti nell’applicazione e diffusione della Medicina di Genere in Italia si sono seduti intorno ad un tavolo ed hanno iniziato un percorso che sono sicura porterà grandi progressi a tutto il Ssn, sia in termini di appropriatezza che di equità nelle cure”.

“L’istituzione dell’Osservatorio è una tappa essenziale sulla strada di una governance complessiva per il coordinamento delle azioni previste dal Piano che, ai diversi livelli istituzionali, pongono il genere come tema imprescindibile dell’attività clinica, della programmazione e organizzazione dell’offerta sanitaria” ha detto Cristina Tamburini, direttrice dell’Ufficio 9 della Direzione generale della prevenzione sanitaria del Ministero della Salute.

I componenti dell’Osservatorio, appartenenti alle principali Istituzioni e Ordini Professionali in ambito sanitario, oltre che rappresentanti per le Regioni, hanno approvato il regolamento interno all’Osservatorio stesso e istituito sei Gruppi di Lavoro.

In particolare i Gruppi di Lavoro si occuperanno di:

1. percorsi clinici;
2. ricerca e innovazione;
3. formazione universitaria e aggiornamento professionale del personale sanitario;
4. comunicazione e informazione;
5. farmacologia di genere;
6. disuguaglianze di salute legate al genere.

I Gruppi, costituiti al fine di approfondire e gestire particolari tematiche ritenute prioritarie, vedranno la partecipazione di componenti dell’Osmg e ove necessario di esperti esterni. L’elenco potrà essere ulteriormente ampliato, sulla base di specifiche e motivate richieste o esigenze che emergano nel corso dell’attività dell’Osservatorio.

La placenta umana

"SPAZZINO"

di difetti genetici, ma anche origine di malattie croniche

Geneticamente la placenta è un pasticcio. Le sue cellule hanno mutazioni simili a quelle di alcuni tumori pediatrici. Diverse malattie croniche dell'adulto hanno origine da una alterata funzione di quest'organo, ma nel contempo elimina i difetti genetici lasciando il feto "pulito" da errori



CARLO SBIROLI
Past president Aogoi

PARLIAMO DI PLACENTA. Lo richiede, quasi lo impone, la recente pubblicazione di un lavoro di rilievo internazionale e di sicuro interesse presentato sul numero di marzo di *Nature*. Si tratta di un'indagine approfondita sull'architettura genomica della placenta umana. Il team di ricerca dell'Università di Cambridge e del Wellcome Sanger Institute, coordinato dall'oncologo Sam Behjati, ha dimostrato che al momento della nascita, quando il feto si separa dalla placenta, quest'ultima viene utilizzata come "discarica". Come sito per depositare, e quindi eliminare, i difetti genetici. In questo modo il feto resta "pulito" perché riesce a correggere o evitare questi errori.

LA PLACENTA È UN ORGANO DOTATO DI CARATTERISTICHE STRAORDINARIE, CHE NON FINISCE MAI DI STUPIRCI. "Ci offre, e ancora in parte nasconde, la testimonianza viva della nostra storia evolutiva. E con le sue straordinarie capacità adempie ad alcuni requisiti fondamentali per la nostra peculiarità umana", scrive nel suo libro, "Life's vital link: the astonishing role of the placenta" (Oxford University Press, Inc., 2013), Y.W. Loke, professore di immunologia riproduttiva all'università di Cambridge. E così continua "È un organo fondamentale per la riproduzione. Si forma in un momento preciso della vita di un individuo, grazie all'input di una nuova vita, geneticamente diversa dall'ospitante".

Negli ultimi trent'anni molti "segreti" dell'attività placentare sono stati chiariti, anche se rimangono ancora alcune zone d'ombra. Sappiamo, ad esempio, come quest'organo si forma subito dopo la fecondazione: per differenziamento dello zigote dopo il suo impianto nella parete dell'utero. Conosciamo i meccanismi biologici che, intorno alla decima settimana di gravidanza, permettono

alla placenta di avere accesso alla circolazione materna senza problemi di rigetto (come nel caso degli organi trapiantati), nonostante l'estraneità dei due patrimoni genetici dei genitori. Conosciamo le modalità con cui, utilizzando i villi coriali, la placenta riesce ad ancorarsi alla parete dell'utero, infiltrando ampiamente il tessuto materno con cellule trofoblastiche di origine fetale. Realizzando in questo modo un vero e proprio "trapianto", senza che si verifichi un rigetto. È noto poi che la placenta sa gestire perfettamente le esigenze sia della madre che del feto: trasferisce ossigeno e sostanze nutritive dalla madre al feto; rimuove i prodotti di scarto; regola gli ormoni importanti per il mantenimento della gravidanza. Ma nonostante questo "onorato servizio", subito dopo il parto la placenta cessa la sua esistenza e diventa un rifiuto biologico.

LA PLACENTA HA AVUTO PARTICOLARI ATTENZIONI NEGLI ULTIMI DECENNI. La vera discriminante si è avuta negli anni a cavallo del nuovo millennio con gli studi epidemiologici di David Baker che evidenziarono una relazione inversa tra peso del feto e insorgenza di alcune malattie croniche in età adulta. Per la prima volta veniva dimostrato in modo chiaro che il rapporto tra peso del feto alla nascita e peso della placenta, noto come efficienza placentare, è associato a patologie croniche che possono insorgere più avanti nella vita, come ad esempio cardiopatie, diabete e ipertensione. "Tutto questo non deve meravigliare", spiega Kent L. Thornburg Professore alla School of Medicine della Oregon Health and Science University a Portland (Usa), "perché durante la vita intrauterina le cellule embrionali hanno un po-

tenziale differenziativo notevole". E precisa: "In altri termini le basi del programma corporeo e dei principali sistemi e organi vengono impostati durante questo periodo: processo noto col nome di programmazione dello sviluppo. Ne consegue che le influenze nutrizionali o di tipo ambientale possono alterare la struttura e la capacità funzionale dei principali sistemi e organi per la vita. Questi cambiamenti predispongono i nati a una varietà di disturbi che possono manifestarsi in età adulta".

Si deve tener presente inoltre che la placenta è un organo notevolmente plastico che si adegua facilmente ai cambiamenti strutturali e funzionali che si verificano nel corso della gravidanza. In particolare questa plasticità modera gli insulti materni avversi, come la privazione di nutrienti e l'esposizione a farmaci, tossine o ipossia. In altri termini la placenta riesce a creare un ambiente protettivo, riducendo al minimo l'esposizione del feto ad agenti patogeni e parassiti.

LA PLACENTA È UN ORGANO "INTRUSIVO". Si innesta, penetra nella parete dell'utero materno in modo deciso, distruttore. Il suo comportamento (in particolare quello delle cellule invasive del cito-





“

La placenta è un organo “intrusivo”. Si innesta, penetra nella parete dell’utero materno in modo deciso, distruttore. Il suo comportamento (in particolare quello delle cellule invasive del citotrofoblasto) presenta un certo parallelismo con i processi di invasione e metastasi osservati nei tumori maligni

trofoblasto) presenta un certo parallelismo con i processi di invasione e metastasi osservati nei tumori maligni. Si somigliano per la loro capacità di proliferare, di invadere i tessuti, di procurarsi un buon apporto di sangue ed evitare il rigetto da parte del sistema immunitario. Si differenziano fondamentalmente per il fatto che lo sviluppo placentare è organizzato e fisiologico, mentre il cancro è caotico e patologico. Sia nello sviluppo della placenta che del tumore l’apporto di ossigeno gioca un ruolo importante. “Nella placenta lo sviluppo precoce avviene in un ambiente fisiologico a basso contenuto di ossigeno, che progressivamente aumenta con l’inizio della piena circolazione arteriosa materna verso la fine del primo trimestre”, spiega Graham J. Burton del Center for Trophoblast Research di Cambridge, “nei tumori invece c’è spesso ipossia progressiva, poiché la massa aumenta senza un parallelo incremento di apporto di sangue”.

In questo filone di ricerca, placenta-cancro, s’inserisce lo studio sull’architettura genomica della placenta umana, a cui si faceva cenno all’inizio di quest’articolo. Il lavoro conferma che la normale struttura della placenta è diversa da tutti gli altri tessuti umani e assomiglia a quella del cancro: “È composta da un mosaico di popolazioni cellulari, geneticamente distinte le una dalle altre, con caratteristiche simili a quelle di alcuni tumori pediatrici, come il neuroblastoma”. Inoltre un aspetto particolarmente interessante, ma enigmatico, della placenta è che in una piccola percentuale (1-2%) di gravidanze alcune cellule placentari presentano un numero diverso di cromosomi rispetto alle cellule del feto. Un difetto genetico che sembra non compromettere la sopravvivenza e il corretto sviluppo fetale.

Per ottenere questi risultati i ricercatori dell’Università di Cambridge hanno condotto per la prima volta uno studio ad alta risoluzione sull’architettura genomica della placenta umana, analizzando il sequenziamento dell’intero genoma di 86 biopsie e 106 microdissezioni di 42 diverse placente. Hanno così scoperto che ciascuna di queste biopsie era una “espansione clonale”, ben distinta geneticamente. In altri termini si trattava di una popolazione cellulare originata da un’unica cellula progenitrice attraverso ripetute divisioni.

TUTTO QUESTO INDICA un chiaro parallelismo tra la formazione della placenta umana e lo sviluppo del cancro. L’analisi ha anche identificato modelli di mutazione che si trovano comunemente nei tumori infantili, come il neuroblastoma e il rhabdomyosarcoma. “Il nostro studio conferma per la prima volta che la placenta è organizzata in modo diverso da ogni altro organo umano” ha detto il professore Steve Charnock-Jones, autore senior della ricerca. Ed ha aggiunto: “In effetti assomiglia a un mosaico di tumori. Anche i tassi e i modelli di mutazioni genetiche erano incredibilmente alti rispetto ad altri tessuti umani sani”. Grazie all’analisi filogenetica, i ricercatori hanno ripercorso, per ciascuna placenta esaminata, l’evoluzione delle diverse popolazioni cellulari dello zigote. Hanno rilevato che le mutazioni e le aberrazioni genetiche si presentavano sin dalle prime fasi della divisione dell’ovocita fecondato, ma ri-

La “visione” della placenta umana nei disegni di Leonardo da Vinci

Sul numero di marzo 2021 di Nature si parla di un’indagine approfondita sull’architettura genomica della placenta umana



“

“La placenta è simile al “selvaggio west” del genoma umano. È completamente diversa nella sua struttura da qualsiasi altro tessuto umano sano. Aiuta a proteggerci da difetti del nostro codice genetico, ma rimane comunque alto il numero di malattie associate alla placenta



manevano confinate alla linea cellulare dalla quale si originava la placenta che, in questo modo, diventava una sorta di discarica dei difetti genetici, mentre il feto restava pulito. La biopsia di una placenta presa in esame, per esempio, mostrava la presenza di tre copie del cromosoma 10 in ogni cellula, due delle quali provenienti dalla madre e una dal padre, invece della solita copia di ciascun genitore. Il bambino nato da questa gravidanza aveva però solo le due normali copie del cromosoma 10. Altre biopsie prese dalla stessa placenta portavano correttamente due copie del cromosoma 10, entrambe della madre. “Un errore del numero di copie cromosomiche come questo, in qualsiasi altro tessuto sarebbe un grave difetto genetico”, ha concluso Gordon Smith, co-autore dello studio. E ha continuato dicendo: “È affascinante osservare che un difetto genetico così grave, come un errore del numero di copie cromosomiche, sia stato risolto dal bambino mentre è residuo nella placenta”.

Ed è altrettanto affascinante che, contemporaneamente a questi studi, il team dell’Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina di Roma, diretto da Antonio Ragusa (ndr. vedi articolo nelle pagine seguenti) ha riscontrato per la prima volta la presenza di microplastiche all’interno della placen-

ta, rafforzando l’idea di una placenta “che si fa discarica” per salvaguardare la vita e il normale sviluppo del feto.

Sam Behjati, autore senior dello studio, ha concluso dichiarando: “La placenta è simile al “selvaggio west” del genoma umano. È completamente diversa nella sua struttura da qualsiasi altro tessuto umano sano. Aiuta a proteggerci da difetti del nostro codice genetico, ma rimane comunque alto il numero di malattie associate alla placenta. Le alterazioni genomiche placentari possono contribuire alla patogenesi della disfunzione placentare, che è determinante nelle cosiddette “grandi sindromi ostetriche” (inclusa preeclampsia, crescita fetale e natimortalità). I nostri risultati forniscono un fondamento logico per studiare l’associazione tra aberrazioni genetiche nella placenta e esiti del parto con l’alta risoluzione che abbiamo implementato e su vasta scala”.

Lo studio sulla placenta al San Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Isola Tiberina di Roma



Nell'ultimo secolo, la produzione mondiale di plastica ha raggiunto 320 milioni di tonnellate all'anno, una massa destinata a crescere ulteriormente, fino a raddoppiare entro il 2050; questo vuol dire che tra pochi decenni nei mari ci saranno più plastiche che pesci. Oltre il 40% delle plastiche prodotte è utilizzato per il packaging (involucri e contenitori monouso per il confezionamento)

MENO DEL 10% della plastica prodotta è riciclata, il resto è riversato nell'ambiente, da cui attraverso i fiumi raggiunge i mari e gli oceani. Qui a causa delle correnti oceaniche che formano enormi vortici (gyre) i rifiuti di plastica tendono ad aggregarsi fra loro, formando così enormi isole di plastica immerse negli oceani, in particolare nel Pacifico settentrionale, luogo in cui l'azione del vento agisce sull'oceano dando vita a una corrente oceanica denominata North Pacific Gyre, è presente una grande isola di plastica, nota come Great Pacific Garbage Patch, formata attualmente da 79 mila tonnellate di plastica che galleggiano all'interno di un'area di 1,6 milioni di chilometri quadrati, uno degli spettacoli più orrendi a cui l'uomo abbia assistito e di cui l'uomo è responsabile.

GLI AGENTI ATMOSFERICI: le onde, l'abrasione, la radiazione ultravioletta e la foto ossidazione in combinazione con i batteri, degradano i frammenti di plastica in particelle micro e nanometriche. Le microplastiche sono definite come particelle di dimensioni inferiori a 5 mm, non derivano solo dalla frammentazione di pezzi più grandi, ma sono anche prodotte in queste dimensioni per usi commerciali. In particolare, le microplastiche si distinguono in primarie o secondarie. Le primarie sono prodotte intenzionalmente per scopi in-

dustriali, possono essere aggiunte a diversi prodotti, ad esempio i cosmetici, oppure originarsi nell'uso o nel mantenimento di altri materiali, come nel caso degli pneumatici o del lavaggio dei tessuti sintetici. Le microplastiche secondarie provengono invece dalla degradazione di oggetti di plastica più grandi in frammenti sempre più piccoli, una volta che essi sono esposti all'ambiente. Queste microplastiche secondarie sono presenti in misura molto maggiore nell'ambiente rispetto alle microplastiche primarie. Le microplastiche spesso contengono o sono rivestite di additivi non polimerici, olii riempitivi, ignifughi, coloranti etc. cosa che le rende ancor più complesse da definire.

LE MICROPLASTICHE SONO OVUNQUE: negli oceani profondi (nel 2015 gli oceanografi stimavano che ci fossero tra 15 trilioni e 51 trilioni di particelle di microplastiche che galleggiavano nelle acque superficiali in tutto il mondo) nella fossa delle Marianne, sull'Everest, nei crostacei, nel sale da cucina, nell'acqua potabile, nella birra, etc; le microplastiche fluttuano nell'aria o cadono con la pioggia sulle montagne e sulle città. Per cui è certo che ci sia un livello di esposizione in quasi tutte le specie. Da studi sulla presenza di microplastiche nell'aria, acqua, sale e frutti di mare si



ANTONIO RAGUSA



SARA D'AVINO
Dipartimento di Ostetricia
e Ginecologia,
San Giovanni Calibita
Fatebenefratelli,
Isola Tiberina, Roma

può stimare che bambini e adulti potrebbe ingerire da dozzine a più di 100mila granelli di microplastica ogni giorno, il corrispettivo di una carta di credito all'anno. La quantità di plastica presente nell'ambiente è disarmante e anche se, utopicamente, si interrompesse tutta la produzione di plastica domani, la plastica esistente nelle discariche e nell'ambiente, una massa stimata intorno ai 5 miliardi di tonnellate, continuerebbe a degradarsi in minuscoli frammenti impossibili da raccogliere o eliminare, aumentando costantemente i livelli di microplastica nell'ambiente che ci circonda. Ci sono diverse teorie su come le particelle di plastica potrebbero essere dannose. All'interno dei tessuti, esse sono considerate corpi estranei dall'organismo ospite e come tali innescano immunoreazioni locali. Inoltre, possono rappresentare un vettore per altre sostanze chimiche, che le rivestono, i cui effetti nocivi sono ben noti. Si tratta spesso dei cosiddetti interferenti endocrini, cioè di sostanze che alterano le funzioni del sistema endocrino e di conseguenza danneggiano la salute di un organismo intatto, della sua progenie o di alcune popolazioni cellulari dell'organismo stesso. Per comprendere i danni delle microplastiche su organismi viventi, sono stati effettuati molti studi sugli organismi marini, ad esempio è stato osservato che lo zooplankton, tra i più piccoli organismi marini, si riproduce più lentamente in presenza di microplastiche, perché le uova sono più piccole e hanno minore probabilità di schiudersi. Uno studio su topi nutriti con grandi quantità di microplastiche ha evidenziato accumulo di microplastiche nel fegato e infiammazione a carico dell'intestino te-

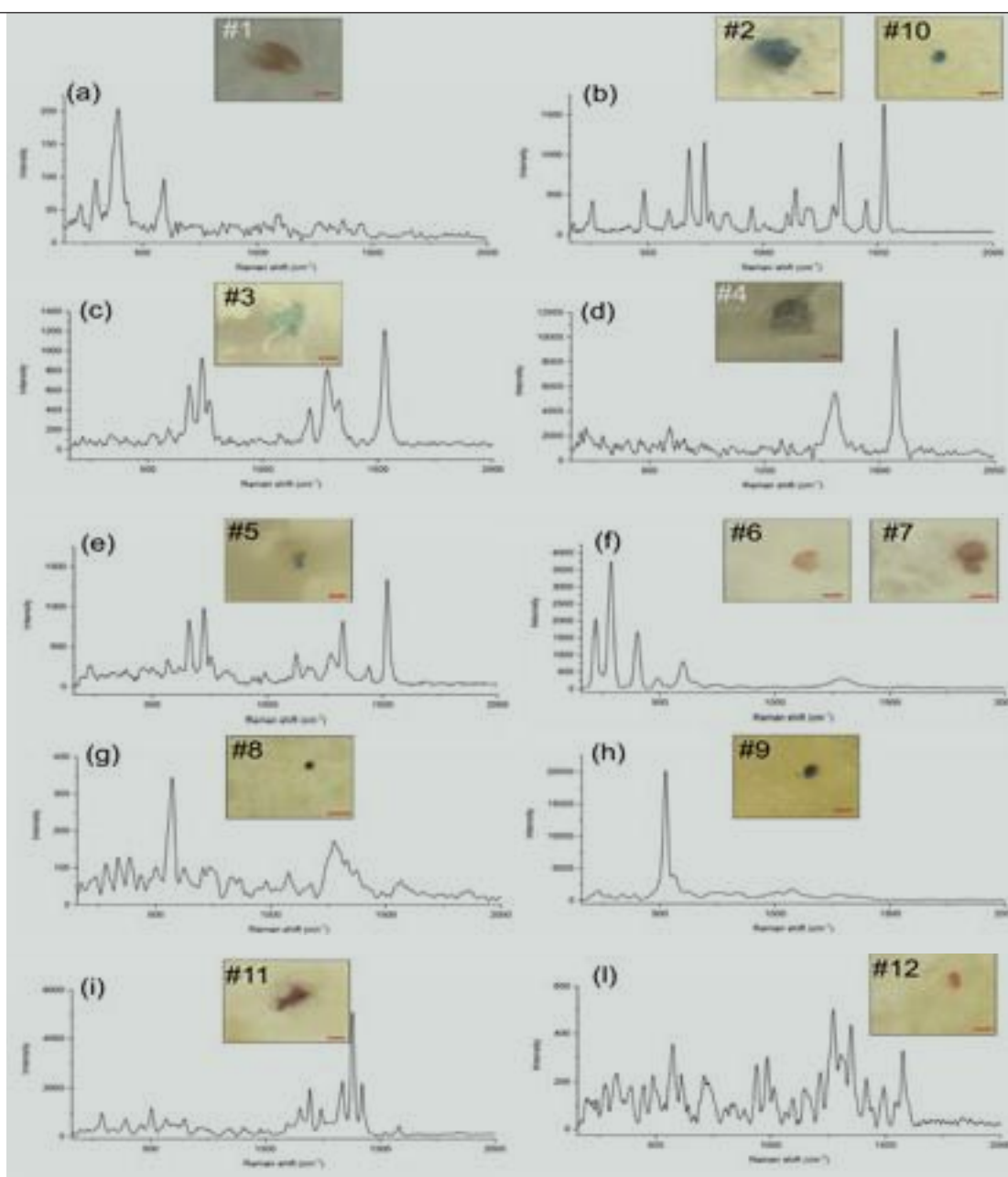


Foto di Caroline Power

https://www.repubblica.it/ambiente/2017/10/25/foto/inquinamento_honduras_un_mare_di_plastica-179307240/1/

FIGURA 1
MICROFOTOGRAFIE
E SPETTRI RAMAN
DELLE MICROPLASTICHE
TROVATE NELLA
PLACENTA UMANA

Tutte le particelle hanno dimensioni comprese tra i 5 e i 10 μm . Le particelle 2-5-10-11 sono composte da polipropilene

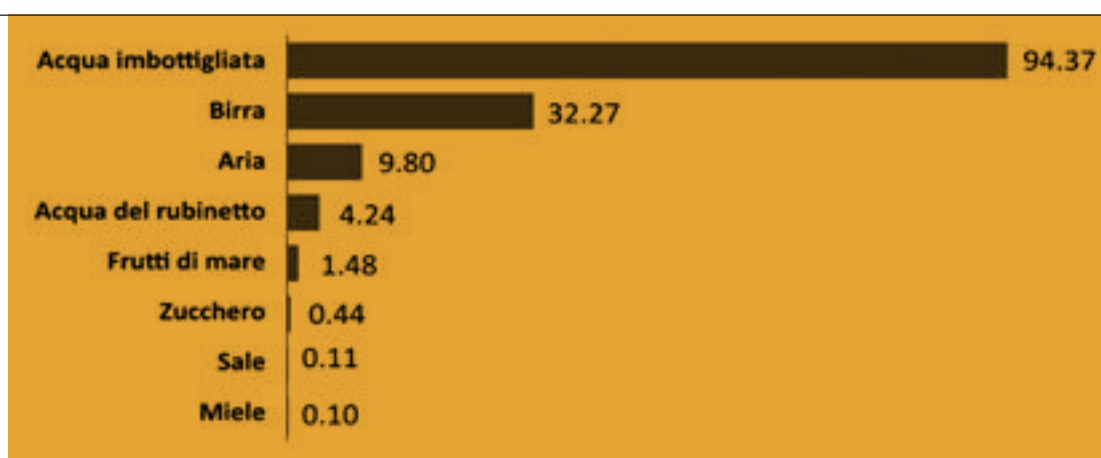


nue, riduzione del numero di spermatozoi e cucuoli più piccoli, rispetto ai gruppi di controllo.

NON ESISTONO ALLO STATO ATTUALE studi che hanno esaminato gli effetti delle microplastiche sull'uomo. Gli unici studi disponibili sono studi in vitro su cellule o tessuti umani che suggeriscono tossicità, anche se non è chiaro quali siano le concentrazioni di esposizione tali da determinare danni. Sono state rilevate microplastiche nel tratto gastrointestinale di animali marini e anche nell'intestino umano, per cui le particelle di plastica, come avviene in altri organismi, sono captate dalle cellule, trasportate nel sangue e depositate in alcuni parenchimi dove si accumulano. Su questo assunto, abbiamo pensato di analizzare le placente umane. La placenta è un organo complesso che funge da interfaccia tra feto e ambiente esterno. La presenza di particelle artificiali in questo organo può danneggiare la delicata risposta di differenziazione tra self e non self, con una serie di conseguenze sullo sviluppo dell'embrione che devono essere ancora definite. In questo studio pubblicato su "Environment International" a gennaio 2021 abbiamo raccolto, secondo un complicato protocollo plastic-free, sei placente da donne con gravidanza fisiologica e particolari requisiti, che avevano espletato un parto per via vaginale, presso l'ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli-Isola Tiberina di Roma. Una delle cose più difficili nell'ambito dello studio è stata riuscire a prelevare le placente senza contaminarle con la plastica esterna e da ciò ci si è resi conto di quanto pervicace sia la presenza della plastica nel nostro mondo. Per assi-

FIGURA 2
PRINCIPALI FONTI
DI MICROPLASTICHE
TROVATE
NEL CORPO UMANO
Numero medio di particelle
di microplastica trovate
per grammo, litro
o metro cubo

Fonte: Human Consumption
of Microplastics,
Environmental Science
& Technology



stere al parto solitamente si indossano guanti di plastica, si clampi il cordone con strumenti di plastica, si raccoglie il sangue refluo in sacche apposite di plastica, si mette la placenta in appositi contenitori in plastica. Per prevenire la contaminazione da plastica, durante l'intero studio è stato adottato un protocollo plastic-free: ginecologi e ostetriche indossavano guanti di cotone per assistere le donne durante il travaglio, nella sala parto venivano usati solo asciugamani di cotone per coprire i letti delle pazienti, non erano utilizzate sacche graduate per la stima della perdita di sangue postpartum, il cordone ombelicale era clampato e tagliato con forbici metalliche. Le placente erano raccolte in contenitori metallici e i patologi nella preparazione dei campioni indossavano guanti di cotone e usavano bisturi di metallo. Sono stati preparati, dall'Unità di Anatomia Patologica dell'Ospedale romano, campioni di

placenta dal lato materno, dal lato fetale e di membrane corio-amniotiche. Tali campioni sono stati inviati e analizzati dal laboratorio di Spettroscopia Vibrazionale, Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università Politecnica delle Marche (Ancona) utilizzando la tecnica di micro spettroscopia Raman.

ABBIAMO TROVATO 12 FRAMMENTI di microplastiche (Figura 1) nella placenta di quattro donne: 5 microplastiche nelle porzioni laterali fetali, 4 nelle porzioni laterali materne e 3 nelle membrane corioamniotiche. Tutte le microplastiche analizzate erano pigmentate. Confrontando gli spettri trovati nei campioni con gli oltre 12.000 spettri presenti nel database di riferimento spettrale più grande del mondo abbiamo compreso quali erano i pigmenti contenuti nei frammenti placentari. Confrontando questi dati con quelli della ban-

LO STUDIO SULLA PLACENTA

ca dati dell'Agenzia Chimica Europea, l'Echa, siamo stati in grado di identificare la formula chimica dei pigmenti, il loro nome commerciale, il nome Iupac, cioè il nome dato alla materia organica secondo le regole Iupac (International Union of Pure and Applied Chemistry) e il numero di costituzione dell'indice dei colori di tutti i pigmenti. La presenza di pigmenti in tutti le microplastiche analizzate è spiegata dall'ampio uso di questi composti per colorare non solo i prodotti in plastica, ma anche le vernici e i rivestimenti. Molti dei pigmenti ritrovati nelle placente vengono utilizzati in un'ampia varietà di cosmetici, come creme e fondotinta, per la colorazione di mate-

riali plastici, per pitture a dito, per la tintura di tessuti (cotone/poliestere), per prodotti di rivestimento, adesivi, fragranze, deodoranti per ambienti, per formulazioni di sapone e prodotti per il trucco. In tre campioni su dodici è stato identificato il polimero vero e proprio, il polipropilene, che rappresenta un quinto (21%) della produzione mondiale di plastica e che appartiene alle categorie delle cosiddette termoplastiche, che rappresentano l'80% delle plastiche prodotte nel mondo. Negli altri casi non è stato possibile individuarlo perché le particelle erano rivestite di sostanze che ne impedivano al microscopio la visione corretta.



“Le nostre prospettive future sono capire se le microplastiche, una volta raggiunta la placenta, possano condurre ad alterazioni del metabolismo e in ultima analisi a malattie che potrebbero manifestarsi solo in età adulta

Questo è il primo studio che rivela la presenza di microplastiche pigmentate nella placenta umana

“Basterebbe non acquistare più acqua e bibite imbottigliate nella plastica per migliorare un po' il mondo in cui vivranno i nostri figli

È INTERESSANTE NOTARE come le microplastiche siano state trovate nel lato fetale, nel lato materno e nelle membrane corioamniotiche, indicando che queste particelle, una volta all'interno del corpo umano, possono raggiungere i tessuti della placenta a tutti i livelli. In questo studio abbiamo analizzato meno del 5% del volume placentare complessivo, il che ci fa ipotizzare che il numero di microplastiche all'interno dell'intera placenta sia molto più alto. Le microplastiche da noi trovate avevano dimensioni comprese tra 5 e 10 µm. Non è ancora chiarito come tali microplastiche raggiungano il flusso sanguigno, se dal sistema respiratorio o dal sistema gastrointestinale o da entrambi. Una volta che le particelle hanno raggiunto la superficie materna della placenta, come altri materiali esogeni, possono invadere il tessuto in profondità mediante diversi meccanismi di trasporto non ancora noti. Il passaggio transplacentare di particelle di dimensioni di 5-10 µm può dipendere da diverse condizioni fisiologiche e caratteristiche genetiche. Ciò potrebbe spiegare, insieme alle diverse abitudini alimentari e allo stile di vita delle pazienti, l'assenza di microplastiche in 2 delle 6 placente analizzate e la diversa localizzazione e caratteristiche delle particelle identificate nello studio, del resto avendo analizzato meno del 5% della placenta potremmo non aver trovato microplastiche in due placente perché non abbiamo cercato bene... Potenzialmente, queste particelle possono alte-

rare diverse vie di regolazione cellulare nella placenta, come i meccanismi immunitari durante la gravidanza e le funzioni dei recettori che governano la comunicazione materno-fetale e le principali vie metaboliche, come del resto è dimostrato in numerosi organismi animali. Ciò significa che è probabile che la presenza di microplastiche possa modificare il modo in cui l'organismo, anche da adulto, gestisce il metabolismo, soprattutto dei grassi, probabilmente attraverso modificazioni epigenetiche. Le nostre prospettive future sono capire se le microplastiche, una volta raggiunta la placenta, possano condurre ad alterazioni del metabolismo e in ultima analisi a malattie che potrebbero manifestarsi solo in età adulta. Malattie come l'obesità, l'autismo, l'endometriosi e il diabete, la cui prevalenza è drammaticamente aumentata dagli anni Cinquanta, in contemporanea con lo sviluppo e la diffusione della plastica nel mondo. Naturalmente potrebbe non esserci alcun rapporto causale tra i due fenomeni diffusione della plastica e malattie, ma l'associazione è di per sé suggestiva e merita un approfondimento. Infine, cominciare a utilizzare la plastica in maniera più adeguata sarebbe semplice, se osservate la Figura 2, che illustra le fonti attraverso cui le microplastiche entrano nel nostro corpo, vi renderete facilmente conto che basterebbe non acquistare più acqua e bibite imbottigliate nella plastica per migliorare un po' il mondo in cui vivranno i nostri figli.

Per saperne di più

PlasticsEurope, 2016. Plastics – the Facts 2016 An analysis of European plastics production, demand and waste data [WWW Document]. URL <https://www.plastics-europe.org/application/files/4315/1310/4805/plastic-the-fact-2016.pdf>

Microplastics are everywhere — but are they harmful? Scientists are rushing to study the tiny plastic specks that are in marine animals — and in us. By XiaoZhi Lim Nature 2021

Hartmann, N.B., Hüffer, T., Thompson, R.C., Hassell, M., Verschoor, A., Daugaard, A.E., Rist, S., Karlsson, T., Brennholt, N., Cole, M., Herrling, M.P., Hess, M.C., Ivleva, N.P., Lusher, A.L., Wagner, M., 2019. Are we speaking the same language? Recommendations for a definition and categorization framework for plastic debris. Environ. Sci. Technol. 53, 1039–1047. <https://doi.org>

Anthropogenic contamination of tap water, beer, and sea salt. Anthropogenic contamination of tap water, beer, and sea salt. Mary Kosuth, Sherri A. Mason, Elizabeth V. Wattenberg. Plos One Published: April 11, 2018 Nor, N. H. M., Kooi, M., Diepens, N. J. & Koelmans, A. A. Environ. Sci. Technol. 55, 5084–5096 (2021). EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), 2016; Wright and Kelly, 2017.

Li, B. et al. Chemosphere 244, 125492 (2020)

Jin, H. et al. J. Hazard. Mater. 401, 123430 (2021)

Park, E.-J. et al. Toxicol. Lett. 324, 75–85 (2020)

Verschoor, L. de Poorter, R. Dröge, J. Kuenen, E. de Valk, Emission of microplastics and potential mitigation measures, National Institute

PrabhuDas, M., Bonney, E., Caron, K., Dey, S., Erlebacher, A., Fazleabas, A., Fisher, S., Golos, T., Matzuk, M., McCune, J.M., Mor, G., Schulz, L., Soares, M., Spencer, T., Strominger, J., Way, S.S., Yoshinaga, K., 2015. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. Nat. Immunol. 16, 328–334. <https://doi.org/10.1038/ni.3131>. or Public Health and the Environment, Bilthoven, 2016

Nancy, P., Tagliani, E., Tay, C.-S., Asp, P., Levy, D.E., Erlebacher, A., 2012. Chemokine gene silencing in decidual stromal cells limits T Cell access to the maternal-fetal interface. Science (80-) 336, 1317–1321. <https://doi.org/10.1126/science.1220030>.

Ilekis, J.V., Tsilou, E., Fisher, S., Abrahams, V.M., Soares, M.J., Cross, J.C., Zamudio, S., Illsley, N.P., Myatt, L., Colvis, C., Costantine, M.M., Haas, D.M., Sadovsky, Y., Weiner, C., Rytting, E., Bidwell, G., 2016. Placental origins of adverse pregnancy outcomes: potential molecular targets: an Executive Workshop Summary of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Am. J. Obstet. Gynecol. 215, S1–S46. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.001>

Tetro, N., Moushaev, S., Rubinchik-Stern, M., Eyal, S., 2018. The placental barrier: the gate and the fate in drug distribution. Pharm. Res. 35, 71. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2286-0>.

Staud, F., Ceckova, M., 2015. Regulation of drug transporter expression and function in the placenta. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 11, 533–555. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1005073>.

Stephanie L. Wright and Frank J. Kelly. Environ. Sci. Technol. 2017, 51, 12, 6634–6647 Publication Date: May 22, 2017. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b00423>.

Antonio Ragusa, Alessandro Svelato, Criselda Santacroce, Piera Catalano, Valentina Notarstefano, Olina Carnevali, Fabrizio Papa, Mauro Ciro Antonio Rongioletti, Federico Baiocco, Simonetta Draghi, Elisabetta D'Amore, Denise Rinaldo, Maria Matta, Elisabetta Giorgini Plasticita: First evidence of microplastics in human placenta Environ. Int. 146, 106274 (2021).

PROFESSIONE



Tutte le donne che partoriscono per via vaginale vanno incontro ad un distress del perineo e circa l'85% di esse subisce una lesione che può variare dalla semplice lacerazione della mucosa vaginale e della cute perineale (lacerazione di 1° grado) spesso con guarigione spontanea senza esiti, alla lesione della muscolatura perineale (muscoli, trasverso superficiale del perineo, bulbocavernoso, puborettale), che richiede una semplice riparazione chirurgica, per giungere infine più raramente ad un grave danno dello sfintere anale deputato alla contenzione dei gas intestinali e delle feci (lacerazioni di 3° e 4° grado) che richiede una correzione chirurgica più complessa

Cura e cultura del perineo

Come prevenire, diagnosticare e riparare le lesioni ostetriche dello sfintere anale



CLAUDIO CRESCINI
Vicepresidente Aogoi

LE LESIONI DELLA MUSCOLATURA dello sfintere anale (sfintere esterno e sfintere interno) sono definite di grado 3 con le sottoclassi a, b, c, mentre la lacerazione completa del perineo con apertura della mucosa anale è classificata come grado 4. Osis (Obstetrical Anal Sphincter Injuries) è l'acronimo utilizzato a livello internazionale per definire le lacerazioni dello sfintere anale (1).

L'incidenza delle Osis è molto variabile in letteratura perché numerose sono le diversità nella gestione del travaglio e del parto nelle singole realtà. Si può ritenere che l'incidenza complessiva delle Osis con prevalenza del grado minore (3° a) sia mediamente nel 3% dei parti con maggior frequenza nel parto operativo con ventosa o forcipe (2).

Le lesioni dello sfintere anale si associano ad una elevata comorbidità tra cui l'incontinenza ai gas ed alle feci, la formazione di fistole retto-vaginali, la sintomatologia dolorosa persistente, la dispareunia ed una riduzione complessiva della qualità della vita. A ciò si associa la eventuale richiesta di risarcimento del danno mediante l'attivazione di un contenzioso medico-legale.

Per questi motivi è necessario servirsi di tutti i mezzi a nostra disposizione per ridurre al minimo le Osis ed innanzitutto i loro esiti invalidanti. Disponiamo di tecniche che applicate in gravidanza consentono di giungere al momento del

parto con una muscolatura perineale più compiacente al passaggio del feto.

Secondo molti Autori (3) il massaggio perineale eseguito a partire dalla 32ª settimana di gravidanza fino al parto e l'allenamento muscolare del pavimento pelvico potrebbero avere un ruolo efficace per la prevenzione del danno perineale da parto.

Inoltre sono state proposte numerose azioni da eseguire durante il travaglio ed in particolare nel periodo espulsivo per ridurre il danno perineale, alcune delle quali hanno forti prove di evidenza altre meno.

Tra i vari consigli i principali sono: incoraggiare sempre la donna in travaglio ad assumere la posizione che trova spontaneamente più confortevole in quel momento; utilizzare le posture ostetriche solo se necessario per facilitare la meccanica del parto; incoraggiare la donna ad assecondare la sensazione di premito ed evitare se possibile la spinta guidata.

Sono inoltre consigliati gli impacchi caldi sul perineo per migliorare l'ossigenazione e il rilassamento dei tessuti e le manovre di flessione sulla testa per mantenere la minima circonferenza cefalica durante il suo disimpegno.

Controverse sono le proposte di interventi manuali di protezione del perineo (metodo viennese, metodo finnish, manovra di Ritgen, ecc.) ri-

PROFESSIONE

LACERAZIONI PERINEALI
DI 3° E 4° GRADO

3% dei parti

L'infografica che viene qui presentata è tratta dai capitoli del testo sul perineo edito da Piccin (9) a cui si rimanda e rappresenta solo un mezzo semplificato per richiamare alla mente gli step principali per la prevenzione e la gestione delle Oasis.



spetto alla tecnica di astensione (hands off) (4-5). L'uso routinario dell'episiotomia per la prevenzione del danno perineale è stato completamente abbandonato ed oggi si ritiene che la percentuale ottimale di episiotomie in un punto nascita debba essere inferiore al 10 % (6).

PER QUANTO RIGUARDA la prevenzione delle Oasis in presenza del maggior fattore di rischio rappresentato dal parto operativo vaginale l'Oms nella raccomandazione n. 39 (6) dichiara che il ruolo dell'episiotomia nelle emergenze ostetriche che richiedono un parto operativo rimane da stabilire mentre un gruppo di Autori (7) sostiene che l'episiotomia mediolaterale nel parto operativo vaginale deve sempre essere eseguita anche per la ventosa.

È RAGIONEVOLE PENSARE che in un parto operativo vaginale la cui indicazione sia un distress fetale e quindi la rapidità di estrazione sia elemento fondamentale, l'episiotomia rappresenti un efficace intervento di riduzione delle Oasis. Non altrettanto si può affermare quando l'indicazione è correlata ad una mancata o rallentata progressione della testa fetale che giunta con la ventosa al coronamento non richiede ulteriori trazioni e consente l'attesa e l'esecuzione delle manovre di protezione del perineo senza l'episiotomia (8). Infine dobbiamo dedicare tempo e mezzi adeguati alla formazione degli operatori di sala parto per il riconoscimento delle Oasis, per la loro corretta stadiazione, per una meticolosa riparazione chirurgica e per una adeguata gestione del postoperatorio e del follow up a distanza. Per raggiungere questi obiettivi, oltre alla preparazione teorica sui numerosi testi largamente fruibili, è estremamente utile esercitarsi sui simulatori oggi ampiamente disponibili e raccogliere la propria casistica per una valutazione critica finalizzata al miglioramento continuo.

“

Dedicare tempo e mezzi adeguati alla formazione degli operatori di sala parto per il riconoscimento delle Oasis, per la loro corretta stadiazione, per una meticolosa riparazione chirurgica e per una adeguata gestione del postoperatorio e del follow up a distanza



Per saperne di più

- Sultan AH, Thakar R, Fenner D. Perineal and anal sphincter trauma. London: Springer. 2007
- Frigerio M, Manodoro S, Bernasconi DP, Verri D, Milani R, Vergani P. Incidence and risk factors of third- and fourth-degree perineal tears in a single Italian scenario. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. Volume 221, Pages 139-143 February 2018
- Leon-Larios F, Corrales-Gutierrez I, Casado-Mejía R, Suarez-Serrano C. Influence of a pelvic floor training programme to prevent perineal trauma: A quasi-randomised controlled trial. Midwifery. 2017 Jul;50:72-77
- Aasheim V, Nilsen ABV, Reinart LM, Lukasse M. Perineal techniques during the second stage of labour for reducing perineal trauma. Cochrane Database Syst Rev. Jun 13;6. 2017
- Rebecca AM, Pierce-Williams RAM, Saccone G, Berghella V. Hands-on versus hands-off techniques for the prevention of perineal trauma during vaginal delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Matern Fetal Neonatal Med. Jun 3:1-9. 2019
- Who recommendations: intrapartum care for a positive childbirth experience 2018
- Sultan A. H. et al. / The role of mediolateral episiotomy during operative vaginal delivery European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 240 (2019) 192–196
- Crescini C., Ragusa A., Svelato A. Prevention of perineal trauma during vacuum assisted vaginal delivery. Intrapartum Ultrasonography for labor management. Malvasi A. Editor. Springer 2021
- Crescini C., Vernier C. Cura e cultura del perineo, Piccin 2020

MALATTIE AUTOIMMUNI E GRAVIDANZA



Il feto nella gestante con malattie reumatiche autoimmuni

Le malattie autoimmuni (Ma) comprendono una serie di patologie in cui la risposta immunitaria è rivolta verso auto-antigeni provocando danni o disfunzioni nei tessuti bersaglio (Mackay e Burnet, 1963). L'interruzione della tolleranza verso gli auto-antigeni avviene in individui geneticamente predisposti dopo l'esposizione a fattori ambientali scatenanti. Le reazioni sono mediate da linfociti T e/o anticorpi e le interazioni della risposta acquisita con quella innata possono aggravare il quadro clinico

LA MAGGIOR PARTE delle malattie autoimmuni sono maggiormente prevalenti nel genere femminile. Questo suggerisce che gli ormoni sessuali influenzano lo sviluppo di autoimmunità. Notevoli cambiamenti nei livelli di estrogeni e progesterone, ma anche di cortisolo, norepinefrina e deidroepiandrosterone, si verificano durante la gravidanza. Allo stesso tempo, parzialmente anche sotto l'influenza di questi ormoni, avvengono profondi cambiamenti immunologici sia durante la gravidanza sia durante il puerperio. Questi cambiamenti immunologici sono necessari per accogliere il feto semiallogenico e includono processi immunosoppressivi e immunoregulatori. Durante la gravidanza le cellule T regolatorie (Treg) mediano la tolleranza immunitaria indirizzata a prevenire qualsiasi danno materno mediato dai linfociti al feto. I linfociti Th1 sono richiesti per il successo dell'impianto e conseguentemente la vascolarizzazione e il rimodellamento dell'utero, successivamente la gestazione è principalmente controllata dai Th2, con la produzione di citochine Th2 antinfiammatorie (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e GM-CSF). Inoltre si ha uno spostamento del rapporto dei linfociti Th1 / Th2 verso Th2, correlato anche con progesterone ed estrogeni oltre che glucocorticoidi endogeni. Ne consegue un miglioramento delle malattie mediate da Th1 e un'esacerbazione delle malattie mediate da Th2. Anche il rapporto di Treg e IL-17 sembra essere di importanza fondamentale durante

la gravidanza, uno squilibrio di Treg / IL-17 è correlato con complicazioni durante la gravidanza, inclusi aborti e pre-eclampsia. Studi correnti sono indirizzati a chiarire il ruolo dell'espressione di Mhc di classe I non classica da parte del trofoblasto e i livelli ridotti di cellule natural killer circolanti nella gravidanza.

Molte malattie non solo possono ridurre le aspettative di vita, ma possono anche influenzare determinati periodi, quali lo sviluppo puberale e la funzione riproduttiva (inclusi gravidanza e menopausa).

Per tanti anni è stato suggerito che le donne con Ma evitassero la gravidanza a causa di rischi eccessivi per la madre e il bambino. I risultati di studi epidemiologici più recenti hanno mostrato notevoli progressi sia nel trattamento delle malattie autoimmuni che nella gestione delle gestanti migliorando la prognosi per madre e figlio.

Durante la gravidanza si può avere un'esacerbazione della malattia mentre, le complicanze ostetriche, si verificano soprattutto quando sono presenti gli anticorpi antifosfolipidi. In questa condizione è aumentato il rischio di aborto, di morte intrauterina del feto, di ritardo della crescita intrauterina, di parto pretermine e di pre-eclampsia. Quando invece la gestante presenta gli anticorpi anti Ro/SSA aumenta il rischio del blocco atriventricolare (Bav) nel feto e la sua morte in utero.

I dati epidemiologici suggeriscono che la gravidanza e la modalità del parto possono influire sul successivo rischio di ripresa della Ma. È stato evidenziato che tale rischio è significativamente più alto durante l'anno successivo al parto vaginale o cesareo rispetto alle donne senza gravidanze (rischio più elevato in caso di parto cesareo) ma inferiore nell'anno successivo ad un aborto indotto. Probabilmente per la presenza di un maggiore microchimerismo fetale nel sangue materno dopo parto cesareo che dopo parto vaginale.

La fertilità non sembra essere compromessa nella maggior parte delle donne con malattie autoimmuni, tranne in quelle trattate con agenti citotossici, in particolare ciclofosfamide, corticosteroidi ad alte dosi, o che soffrono di malattie



IDA SILVESTRI

Dipartimento Medicina Molecolare
Presidente del Corso di Laurea in Fisioterapia "Sapienza" Università di Roma



GIULIA COLLALTI

Specializzanda in immunologia e allergologia, "Sapienza" Università di Roma



MAURIZIO SILVESTRI

Ginecologo Asl Umbria 2
Tesoriere Aogoi

MALATTIE AUTOIMMUNI
E GRAVIDANZA

con insufficienza renale. Ciò vale anche per le donne con Les, o sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (Aps) che presentano elevati livelli di auto-anticorpi implicati nell’infertilità (ad es. anticorpi anti-dsDna, anti-nucleo e anti-fosfolipidi (aPL).

SINDROME DA ANTICORPI
ANTI-ANTIFOSFOLIPIDI (APS)

L’Aps è caratterizzata da trombosi, complicanze della gravidanza e aborti ricorrenti in presenza di aPL. Questa sindrome può essere un disturbo primario (Aps primaria) o presentarsi in associazione ad altre Ma (Aps secondaria), principalmente al Les, Sindrome di Sjogren (Ss), Artrite Reumatoide (AR). Negli ultimi anni il trattamento delle gestanti con aspirina a basso dosaggio da sola o in combinazione con eparina ha elevato la percentuale di nati vivi dal 10% al 70-80%. Mentre l’esito della gravidanza è migliorato in modo significativo, la percentuale di complicanze rimane ancora elevata. Le complicazioni tipiche nelle donne con Aps sono pre-eclampsia / eclampsia, ridotta crescita intrauterina (Iugr), rottura prematura della membrana, parto cesareo e parto pretermine, quest’ultimo principalmente a causa di pre-eclampsia / eclampsia o insufficienza placentare. Un numero considerevole di bambini nasce piccolo per l’età gestazionale (Sga).

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

Il Les è una malattia autoimmune sistemica. Le donne con Les hanno solitamente una fertilità normale ma possono avere gravidanze complicate. La presenza di Les è stata per lungo tempo considerata come una controindicazione assoluta alla gravidanza poiché la malattia poteva essere un fattore di rischio sia per la mamma che per il feto. Un elevato rischio di mortalità resta tuttora, prevalentemente per le donne che presentano forme con un importante coinvolgimento sistemico. È stato osservato un aumento dell’attività della malattia nel 40%-50% delle gravidanze, con nefrite, manifestazioni cutanee, artriti, alterazioni ematologiche, soprattutto trombocitopenia. Oltre un terzo delle donne con Les presenta un parto pretermine o parto cesareo e in più di un quinto si ha pre-eclampsia (circa 23% versus 7%), l’aborto resta ancora la complicazione più frequente nella gravidanza con Les (20%) sebbene molto diminuita negli ultimi 50 anni. Le donne con Les sono inoltre a maggior rischio di ipertensione e diabete gestazionale. Questi effetti avversi sono principalmente correlati con la presenza di anticorpi anti-dsDna. Un fattore rischio importante è anche lo stato della malattia, il coinvolgimento renale nei sei mesi precedenti il concepimento o durante la gravidanza è un rischio importante per il feto, correla con un aumento di: aborto spontaneo, nato prematuro, ritardata crescita intrauterina e pre-eclampsia rispetto alla popolazione ostetrica generale. L’interazione tra gravidanza e Les è complessa. Questa malattia è infatti caratterizzata da una predominante risposta umorale con polarizzazione Th2 e sovraespressione delle citochine di tipo Th2, simile allo stato immunologico della gravidanza. Il potenziale peggioramento del lupus durante la gravidanza può anche essere correlato con l’aumento dei livelli di ormoni sessuali.

TABELLA 1
PRINCIPALI ESITI
MATERNI E FETALI
ATTESI NELLE DONNE
NORMALI E NELLE
DONNE CON LES

Gravidanza e Les
Antonio Brucato
e Angela Tincani
Ospedale Niguarda
Ca’ Granda, Milano
e Spedali Civili, Brescia
Pubblicato su ICARO
48, Maggio 2006

	Donne “normali”	Donne con LES
Mortalità materna	1/8000	1/8000
Malformazioni congenite	2-3%	2-3%
Aborti precoci (1° trimestre)	20%	9-35%
Morti fetali tardive	3-5%	5-20%
Prematurità (<37 settimane)	10%	25-50%
IUGR	5-7%	12-30%
IUGR: ritardi di crescita intrauterini		

Follow up ogni 4-6 settimane

Durante la gravidanza il follow up dovrebbe essere ogni 4-6 settimane e, oltre all’esame clinico, si provvederà: al monitoraggio dei valori pressori e al trattamento di un’eventuale ipertensione, all’esecuzione di esami ematochimici di routine quali emocromo, funzionalità renale, funzionalità epatica, esame urine, e ad un monitoraggio del titolo degli eventuali anticorpi antifosfolipidi rilevati.

Le Linee Guida Euler del 2017 (European League Against Rheumatism) raccomandano per le donne affette da malattia autoimmune una sorveglianza ecografica nel I trimestre sovrapponibile alle altre gestanti, un precoce studio doppler delle arterie uterine a partire dalla settimana 20+ 0/24+ 0 e, in caso di sospetto Iugr, un follow up mensile nel III trimestre attraverso l’esecuzione del doppler delle arterie ombelicali, della cerebrale media e della biometria fetale con la misurazione della circonferenza addominale, al fine di rilevare precocemente un’eventuale insufficienza placentare e Iugr. In caso di positività per gli anti-Ro è fondamentale un ecocardiogramma fetale a partire dalla settimana di gestazione 16+ 0. Stabiliranno collegialmente un adeguato timing del parto: Internista/Immunologo/Reumatologo, Ginecologo e Neonatologo

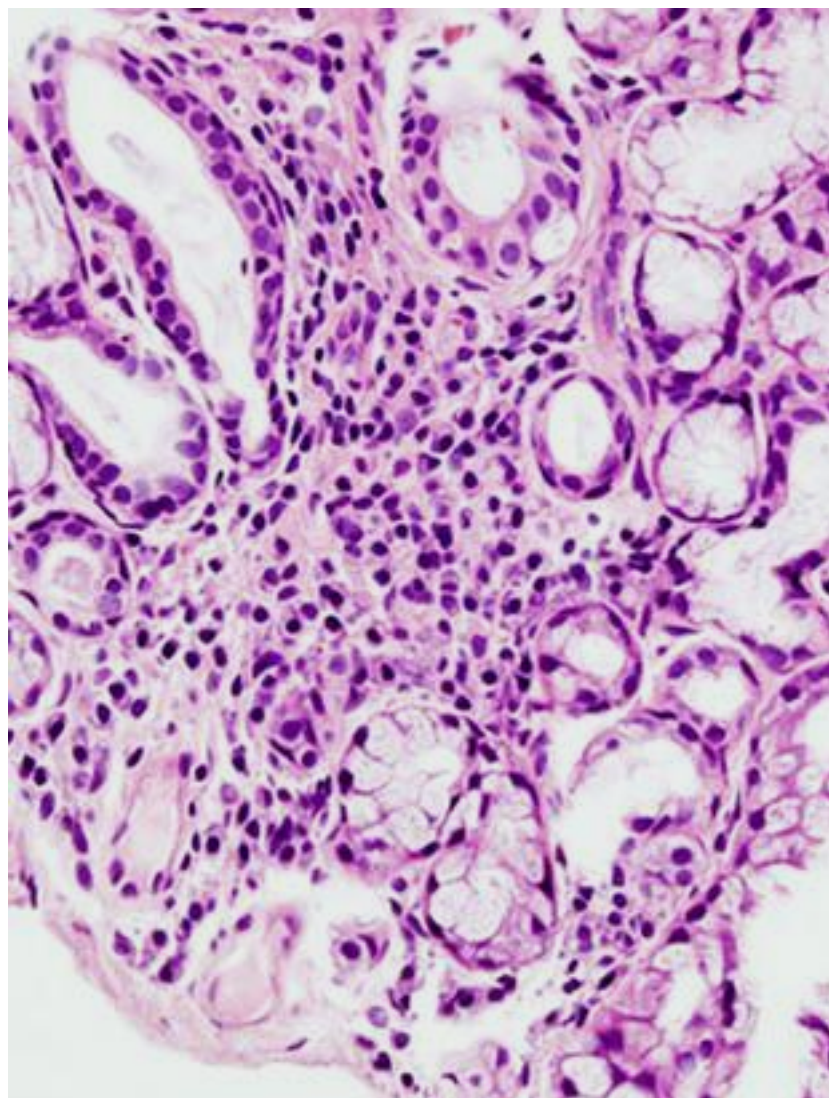
TABELLA 2
PRINCIPALI ESITI
MATERNI E FETALI
ATTESI NELLE DONNE
NORMALI E NELLE
DONNE CON LES

Gravidanza e Les
Antonio Brucato
e Angela Tincani
Ospedale Niguarda
Ca’ Granda, Milano
e Spedali Civili, Brescia
Pubblicato su ICARO
48, Maggio 2006

PRIMA della gravidanza: valutazione preconcezionale:
PRIMA della gravidanza: valutazione preconcezionale: - stabilità della malattia da almeno 6 mesi - valutazione attività di malattia - presenza o meno di nefrite, pregressa o in atto - presenza di anticorpi anti-fosfolipidi (anti-cardiolipina, anti-beta 2 glicoproteina, Lupus Anticoagulant) - presenza di anticorpi anti-Ro/SSA - valutazione della terapia in corso - aggiunta routinaria di folina - valutazione situazione materna nei riguardi di rosolia, toxoplasmosi, epatite B e C, Cytomegalovirus, Herpes Simplex, HIV - valutazione della funzione tiroidea mediante determinazione del TSH - stima dei rischi attesi in corso della eventuale gravidanza
DURANTE la gravidanza:
-controlli clinici ginecologici e immunoreumatologici almeno mensili
-controlli mensili di VES, PCR, emocromo, glicemia, urea, creatininemia, ALT, esame urine, C3, C4, anti-DNA
- ogni 2-4 settimane biometria fetale, e quando indicato flussimetria fetale (arterie uterine e ombelicali)

Anomalie istopatologiche nei tessuti
interessati dalla Sjögren

<http://autoimmunityreactions.org/tag/sindrome/>



La sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Può essere primitiva o secondaria ad altre patologie autoimmuni, dovrebbe essere presa in considerazione se nella storia ostetrica della donna ci sono uno o più dei seguenti eventi avversi:

- 1 o più aborti o Mef in presenza di un feto morfologicamente normale dopo le 10 settimane di gestazione;
- almeno un parto pretermine prima delle 34 settimane di gestazione per pre eclampsia severa o documentata insufficienza placentare;
- 3 o più aborti spontanei prima della 10 settimana di gestazione non giustificati da problemi materni ormonali o anatomici o da problemi genetici materni o paterni.

Il counseling preconcezionale multidisciplinare

Dovrà essere mirato all'identificazione dei fattori che possono influire negativamente sul decorso della gravidanza e alla scelta di un adeguato trattamento compatibile con la gestazione. Le donne con insufficienza renale di grado severo, fibrosi interstiziale, grave scompenso cardiaco, sindrome restrittiva polmonare, ipertensione polmonare, severa pre eclampsia o pregressa HELLP, **presentano controindicazione assoluta alla gravidanza.**

Il periodo migliore per programmare la gravidanza è quando la malattia è in fase quiescente o stabile da almeno 6 mesi. La malattia materna attiva è infatti il principale fattore di rischio per l'insorgenza di complicanze materno fetali. Le gestanti con malattie reumatiche autoimmuni difficilmente potranno sospendere la terapia durante la gravidanza e l'allattamento. È necessario, quindi, valutare la terapia immunosoppressiva in atto e la sua compatibilità con il periodo gestazionale. I farmaci controindicati saranno sostituiti con quelli compatibili con questo particolare periodo con l'obiettivo di mantenere, al tempo stesso, un buon controllo della malattia.

Il blocco atrioventricolare fetale

Il blocco atrioventricolare fetale (Bav) in corso di malattie reumatiche autoimmuni è dovuto allo stato infiammatorio, secondario all'azione degli anticorpi sul sistema di conduzione atrioventricolare, con conseguente fibroelastosi endocardica della giunzione AV. Spesso è associato a cardiopatia dilatativa, miocardite ed anomalie delle valvole atrioventricolari. Nel 85-90 % dei casi si associa alla presenza di Ab anti Ro/SSA nel siero materno che, attraverso la placenta, passano nel feto. Tale movimento anticorpale inizia a partire dalla settimana 16+0 ed ha un picco dalla settimana 18+0 alla settimana 24+0. Il Bav diviene rilevabile in utero ad un'epoca gestazionale tra la settimana 18+0 e la settimana 22+0, coincidente con il periodo di maggiore passaggio transplacentare di queste immunoglobuline.

Gli anticorpi anti Ro/SSA possono ritrovarsi nelle donne sane ma di solito sono presenti in quelle affette da patologie autoimmuni. Nel 60-90% li troviamo nel siero di donne con sindrome di Sjögren, nel 60% con donne con Les, nell'8-30% con connettivite indifferenziata, nell'11% con AR. In presenza di questi anticorpi il rischio della gestante di presentare un feto affetto da Bav è del 1-2%, lo stesso rischio sale al 19% se ha avuto un precedente figlio affetto dalla stessa patologia. Inoltre, le gestanti che oltre alla positività degli autoanticorpi si aggiunge l'ipotiroidismo e/o un deficit della vitamina D, il rischio di avere un feto affetto da Bav è maggiore rispetto alle gestanti con la sola positività agli autoanticorpi. Quando il Bav si associa ad un interessamento: cutaneo transitorio quali rush cutaneo fotosensibile, epatico con epatopatia colestatica, ematologico con citopenia **abbiamo il quadro sindromico di Lupus Neonatale.**

Il primo segno clinico di Bav è la bradicardia fetale. Non esiste un consensus definitivo sul monitoraggio ecocardiografico del feto in presenza di positività per anti-Ro/SSA. Il monitoraggio, utile per la ricerca di eventuali anomalie che possono condurre al Bav, inizia a partire dalla settimana 16+0. Esistono ancora dubbi se tale controllo debba essere condotto settimanalmente oppure ogni due settimane. A scopo di ricerca, poiché l'evoluzione da Bav incompleto a completo è rapidissima, il monitoraggio andrebbe idealmente effettuato ogni giorno, ma nella pratica clinica questo non è possibile. La sorveglianza ecocardiografica fetale è opportuno venga iniziata a partire dalla settimana 16+0/18+0 e continuata fino alla settimana 26+0/28+0.

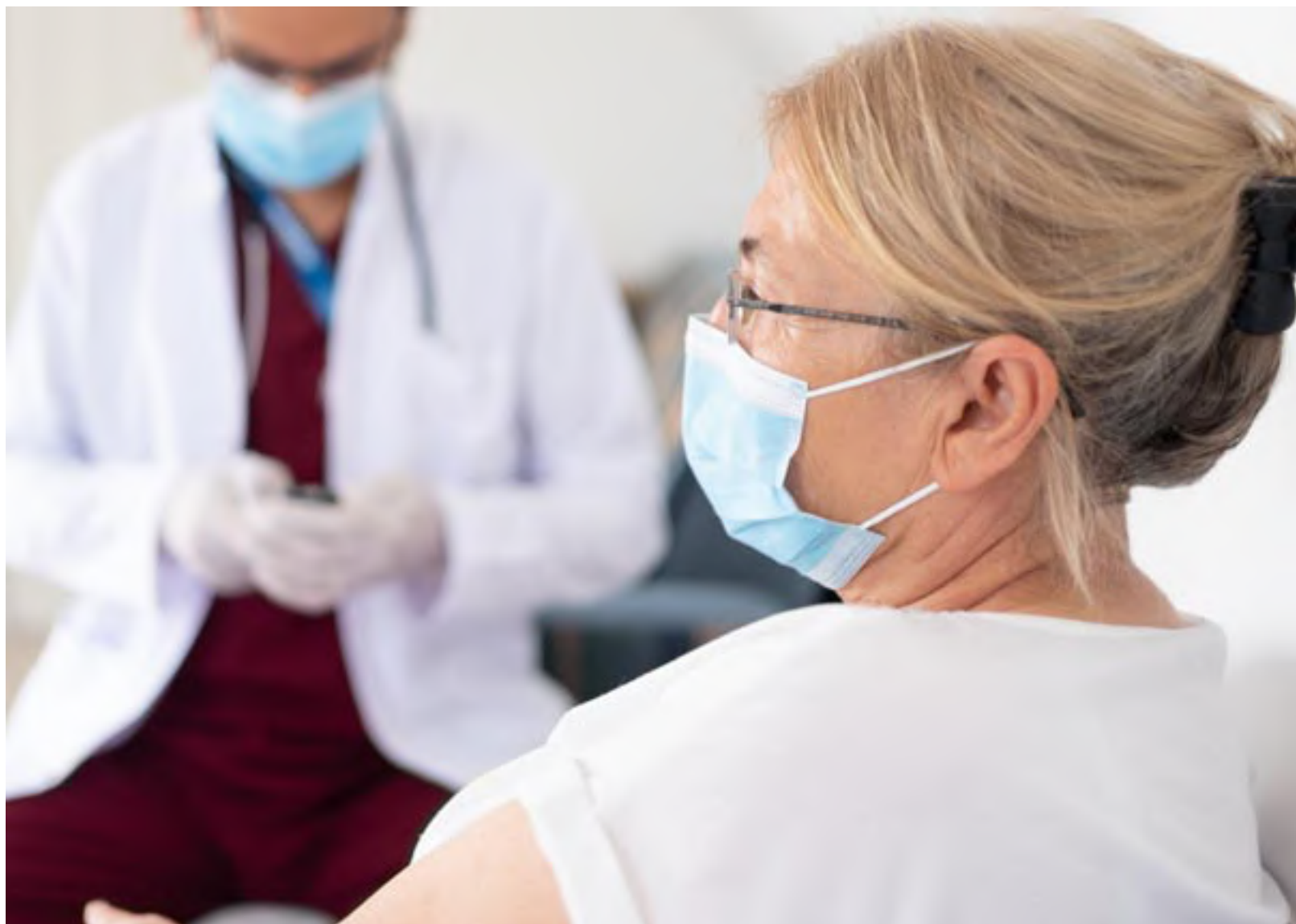
SINDROME DI SJÖGREN (SS)

Questa MA si può presentare da sola, o in associazione con l'artrite reumatoide o lupus eritematoso sistemico. I sintomi caratteristici sono secchezza degli occhi e della bocca ma si può avere anche un coinvolgimento sistemico (manifestazioni extraglandulari). La secchezza delle mucose è la conseguenza della reazione autoimmune contro l'epitelio dei dotti ghiandolari. Le ghiandole esocrine presentano all'esame istologico un abbondante infiltrato linfocitario. La diagnosi di laboratorio è solitamente costituita dalla presenza di: anticorpi antinucleo (rilevati più frequentemente), anti Ss-A (anti Ro; più specifico), anti Ss-B (anti-La) e crioglobuline e ipocomplementemia. Questi marcatori mediano anche il danno tissutale e sono quindi responsabili delle complicazioni nelle gravidanze di donne con sindrome di Sjögren. Questi anticorpi attraversano la placenta a partire approssimativamente dalla settimana di gestazione 12+0 e possono provocare sul feto: 1) induzione della miocardite; 2) legare le cellule apoptotiche bloccandone la clearance fisiologica; 3) produrre aritmia. Le donne affette da Ss hanno gravidanze più complicate rispetto alle donne senza la malattia. Un peggioramento della malattia si può avere durante la gravidanza e ancor di più nel periodo postpartum, probabilmente riconducibile all'ipertensione polmonare. I pochi studi condotti hanno evidenziato un aumento di aborto spontaneo e perdita fetale probabilmente dovuta a fattori immunologici oltre che all'età della mamma. Il peso medio alla nascita è significativamente inferiore alla norma e si ha una maggiore frequenza di taglio cesareo. Gli esiti fetali ben noti nelle gravidanze con Ss sono il lupus neonatale (1-2%) e il blocco cardiaco congenito (1-2%), quest'ultima è la complicanza fetale più grave che può determinarne la morte in utero.

Conclusioni

GLI STUDI EPIDEMIOLOGICI hanno evidenziato che le prospettive sono notevolmente migliorate in seguito ai progressi nel trattamento e alla gestione attenta e multidisciplinare della gravidanza. In particolare, le gestanti con malattia stabile al momento del concepimento, frequentemente hanno gravidanze senza incidenti, senza esacerbazione della malattia e danno alla luce neonati sani al termine fisiologico della gestazione.

COVID 19 E MENOPAUSA



Le donne in **menopausa** di fronte all'infezione da Covid-19

SIMONA AMBROGGIO

*Direttivo Nazionale Sigite
Ginecologia endocrinologia
Cidimu Torino*

**GIUSEPPINA PAOLA
GRASSI**

*Direttivo Nazionale Sigite
Professore Università
degli Studi di Torino
già Dirigente Medico
Città della Salute
e della Scienza di Torino*

INFEZIONE DA COVID-19: INCIDENZA, GRAVITÀ E LETALITÀ

L'epidemia da Covid-19, causata da un nuovo β -coronavirus denominato Sars-CoV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2) iniziata a dicembre 2019 in Cina, è diventata in breve tempo pandemica. L'infezione in forma grave causa un eccessivo incremento di citochine infiammatorie, con danno multiorgano ed insufficienza respiratoria. Nel mondo la percentuale di mortalità si attesta sul 3,4%, ed è maggiore in età senile ed in pazienti con concomitanti patologie (1-2). I dati cinesi inizialmente, e i registri Mondiali ed Europei (3) successivamente, hanno evidenziato come Sars-CoV2 mostri uno spiccato dimorfismo di genere, non tanto rispetto all'incidenza di malattia, quanto per gravità della sintomatologia, ricovero in Terapia Intensiva e letalità, con un tasso di mortalità circa doppio negli uomini rispetto alle donne (1; 3-4).

Secondo i dati dell'Iss, aggiornati dall'inizio della pandemia sino al 14 aprile 2021, in Italia sono stati riportati 3.772.617 casi di Covid-19 diagnosticati dai laboratori di riferimento. Complessivamente la percentuale di infezione nel sesso maschile e in quello femminile è molto simile, ma con un aumento della letalità nei soggetti di sesso maschile al di sopra dei 30 anni (5, **TABELLA 1**, modificata). I dati globali suggeriscono pertanto una differenza di genere importante nella gravità del da Covid-19, verosimilmente riconducibile

a differenze comportamentali, genetiche, individuali, immunologiche ed ormonali (2; 6).

DIFFERENZE DI GENERE NELL'INFEZIONE: POSSIBILI MECCANISMI E RUOLO DEGLI ESTROGENI

Fattori comportamentali: minor esposizione al fumo (con minor rischio di infezione delle vie aeree), maggior compliance alle norme di sicurezza sanitaria e comportamentale e precoce ricorso alle cure mediche, potrebbero limitare la gravità della patologia nelle donne rispetto agli uomini (1;3).

Fattori genetici: il cromosoma X possiede numerosi siti che codificano per geni di regolazione del sistema immunitario (tra cui TLR7, TLR8, FOXP3, CXCR3, CD40L). La bi-allelica espressione di alcuni di questi geni, che possono sfuggire alla casuale inattivazione che avviene durante l'embriogenesi, può contribuire ad una risposta immunitaria migliore alle infezioni virali nelle donne (2; 7).

Inoltre sul cromosoma X vi sono geni che codificano per il Recettore per ACE2 e per AT2R, fondamentali nella modulazione del sistema RAAS (1). **Sistema immunitario:** numero e attività delle cellule del sistema immunitario quali monociti, macrofagi e cellule dendritiche sono più elevati nelle donne che negli uomini, così come in generale è maggiore la risposta immunitaria, sia umorale che cellulo-mediata.

Gli estrogeni possono ridurre le infezioni virali sia tramite un effetto diretto di interferenza con la replicazione e/o il rilascio virale sia tramite un effetto indiretto di modulazione dell'infiammazione poiché legandosi a specifici recettori espressi sulle cellule del sistema immunitario, ne influenzano la produzione di citochine e chemochine (1;8).

L'azione estrogenica sul sistema immunitario è complessa e può variare a seconda del contesto clinico, dei livelli estrogenici e del tipo di cellule su cui gli estrogeni esercitano la loro azione.

Come evidenziato nello **SCHEMA 1** (Mauvais-Jarvis F, 2020), concentrazioni estrogeniche fisiologicamente elevate inibiscono la sintesi di numerose citochine proinfiammatorie (IL-6, IL-1 β e TNF- α); promuovono la sintesi di IFN-1 (che limita l'infezione virale ed avvia i processi riparativi tissutali) e di citochine anti-infiammatorie (IL-4, IL-10, IL-13); aumentano la produzione di cellule T CD4 Helper, cellule B ed anticorpi; bloccano la migrazione di monociti e macrofagi nelle zone in cui vi sia uno stato infiammatorio, proteggendo così potenzialmente dalla tempesta citochinica, elemento chiave nell'evoluzione sfavorevole del Covid-19 (3; 7-10).

Gli estrogeni, inoltre, aumentano l'espressione del gene TLR7, che a sua volta è responsabile dell'incremento dei livelli circolanti di IFN α (9).

Anche il Progesterone esercita effetti antiinfiammatori, riducendo i livelli di IFN-g, TNF- α , IL-12

TABELLA 1
DISTRIBUZIONE DEI CASI
E DEI DECESSI PER
COVID-19 DIAGNOSTICATI
IN ITALIA (5, MOD)

e IL-1b, e aumentando i livelli di IL-4 e IL-10; Il progesterone stimola l’attivazione e la differenziazione delle cellule T (aumentando così le cellule CD4 helper), sopprime la citotossicità cellulare e blocca la degranulazione. È stato inoltre osservato come il progesterone riduca l’infiammazione polmonare, migliori la funzionalità respiratoria, eserciti funzioni riparative sull’epitelio polmonare danneggiato (9-12). Vi sono infine dati recenti anche sul ruolo antiinfiammatorio dell’Allopregnanolone, metabolita del progesterone (12).

Sistema RAAS: il sistema RAAS **SCHEMA 2** è un sistema enzimatico/ormonale che regola numerose funzioni in vari organi e apparati, tra cui polmone, cuore, rene, sistema cardiovascolare, cervello, fegato e pancreas (13). L’Angiotensinogeno sintetizzato dal fegato, viene trasformato dalla Renina in Angiotensina I, che è successivamente idrolizzata dall’enzima ACE ad Angiotensina II, con effetti potenzialmente dannosi di vasocostrizione, infiammazione, fibrosi e stress ossidativo quando si lega al recettore per l’Angiotensina di tipo 1 (AT1R). L’Angiotensina II è a sua volta trasformata dall’enzima ACE2 in Angiotensina 1-7 che interagisce con il recettore MAS, esercitando effetti opposti.

Per il suo ingresso nelle cellule bersaglio il virus Sars-CoV2 utilizza una proteina di membrana (Spike), dotata di 2 subunità. La subunità 1 si lega al recettore ACE2 sito sulla superficie cellulare, mentre la subunità 2 viene scissa da un enzima proteolitico adiacente ad ACE2, la TMPRSS2 (serinproteasi transmembrana 2); questo clivaggio è necessario all’ingresso del virus nella cellula ospite, garantendo la fusione dell’unità S2 con la membrana cellulare. La penetrazione del virus nelle cellule bersaglio causa anche una riduzione dell’espressione di ACE2 a livello della membrana plasmatica con un incremento rapido di Angiotensina II e successiva vasocostrizione con alterazioni endoteliali (1; 3; 14-15). Sebbene sia ragionevole ipotizzare che gli ormoni sessuali influenzino il sistema RAAS modificando i livelli circolanti di ACE2 e di TMPRSS2, gli studi sull’uomo sono limitati. Inoltre i livelli circolanti di ACE2 potrebbero non correlare con l’attività enzimatica (16), pertanto la valutazione dell’azione degli ormoni sessuali sul sistema RAAS appare complessa. Gli estrogeni potrebbero agire sia a livello dei recettori AT1 causando una downregulation, sia incrementando i livelli di ACE2 ed Angiotensina 1-7 (17-18); l’aumento dell’espressione di ACE2 estrogeno-indotto potrebbe incrementare l’accesso virale, ma prevenire l’iperattività del sistema RAAS e proteggere così l’apparato cardiocircolatorio e polmonare (1; 13). Gli estrogeni ridurrebbero anche l’espressione di TMPRSS2, la cui trascrizione è regolata soprattutto dai livelli androgenici, ed è pertanto maggiore negli uomini (1; 15).

Comorbidità: tutte le comorbidità che predispongono allo sviluppo di una forma grave di COVID-19 sembrano essere associate ad un’iperepressione di ACE2 (1; 14; 17-18). Le patologie cardiovascolari e l’ipertensione comportano un incremento dei livelli circolanti di ci-

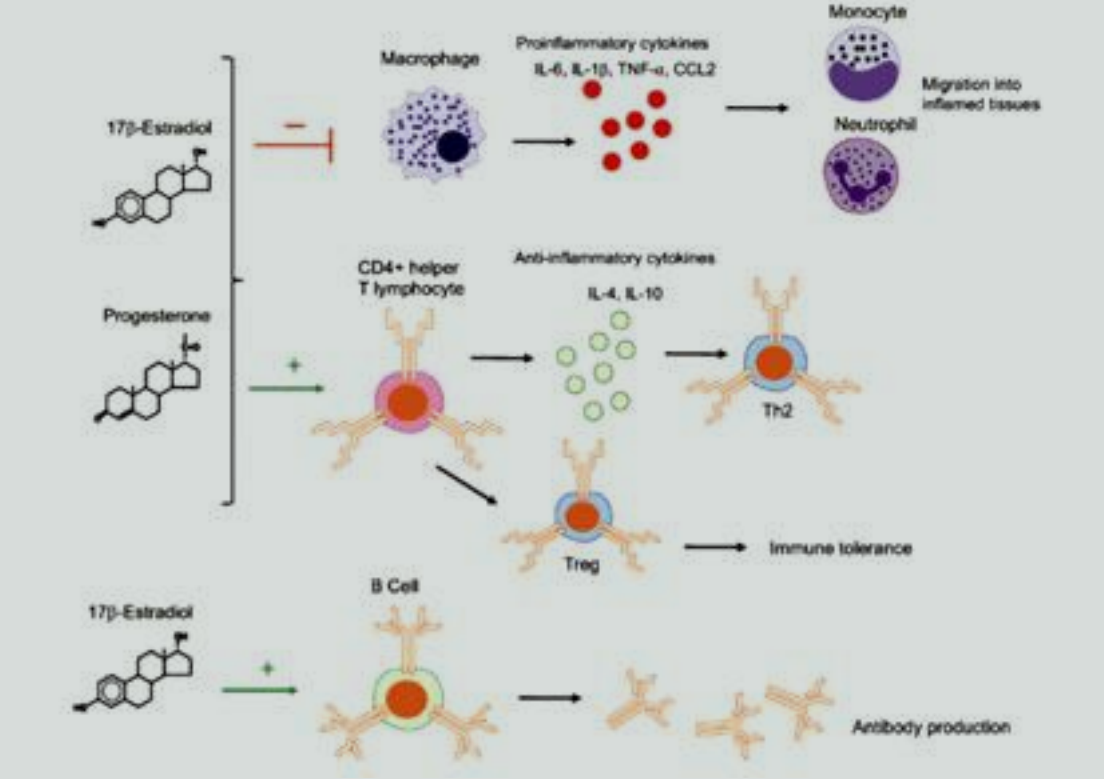
SCHEMA 1
CONCENTRAZIONI
ESTROGENICHE
Mauvais-Jarvis F, 2020

tochine infiammatorie associate allo sviluppo di eventi microtrombotici nei pazienti Covid-19; l’ipercolesterolemia comporta una riduzione della produzione di anticorpi (CD4+ e CD8+) e contribuisce ad una prognosi sfavorevole; l’obesità è un fattore di rischio per ventilazione meccanica e morte e, sebbene il suo ruolo non sia ancora chiaro, sicuramente è associata ad un incremento di fattori infiammatori circolanti (14). **Età:** l’incremento dell’età si associa alla presenza di comorbidità e ad un aumento della concentrazione plasmatica di citochine infiammatorie, maggiore negli uomini rispetto alle donne; inoltre vi è una riduzione dell’efficienza del sistema immunitario in entrambi i sessi. Tuttavia anche in età avanzata (>65 anni) le donne presentano maggiori concentrazioni di cellule B e T, e maggiori livelli di IFNα (fondamentale nel ridurre la replicazione virale e la cui espressione correla con il gene TLR7, sito sul cromosoma X), con miglior risposta immunitaria e minor risposta proinfiammatoria rispetto ai coetanei maschi (14).

MENOPAUSA E COVID-19

Sebbene le donne mostrino rispetto agli uomini una maggior sopravvivenza per Covid-19 in tutte le fasce di età, vi è un incremento significativo della mortalità nelle donne al di sopra dei 55 anni (5). Gli estrogeni svolgono un ruolo protettivo sulla funzione endoteliale, con azione vasodilatatrice, grazie all’incremento della sintesi e del ri-

Classe di età (anni)	Soggetti di sesso maschile					Soggetti di sesso femminile				
	N. casi	% casi totali	N. deceduti	% del totale deceduti	Letalità %	N. casi	% casi totali	N. deceduti	% del totale deceduti	Letalità %
0-9	97.371	51.6	4	40.0	0	90.464	48.2	6	60.0	0
10-19	181.695	52.1	7	58.3	0	167.253	47.9	5	41.7	0
20-29	226.352	50.7	33	60.0	0	220.121	49.3	22	40.0	0
30-39	228.142	48.9	133	63.3	0.1	238.619	51.1	77	36.7	0
40-49	287.344	47.5	675	70.2	0.2	317.221	52.5	287	29.8	0.1
50-59	324.493	48.9	2.731	72.5	0.8	338.450	51.1	1.037	27.5	0.3
60-69	219.247	52.1	8.060	73.2	3.7	201.297	47.9	2.956	26.8	1.5
70-79	158.006	51.0	18.921	67.9	12.0	151.982	49.0	8.942	32.1	5.9
80-89	98.569	41.0	25.446	54.4	25.8	141.995	59.0	21.297	45.6	15.0
≥90	20.170	24.1	7.735	34.2	38.3	63.696	75.9	14.883	65.8	23.4
Età non nota	55	49.5	6	85.7	10.9	56	50.5	1	14.3	1.8
Totale	1.841.444	48.8	63.751	56.3	3.6	1.931.154	51.2	49.513	43.7	2.6



“
L’azione estrogenica sul sistema immunitario è complessa e può variare a seconda del contesto clinico, dei livelli estrogenici e del tipo di cellule su cui gli estrogeni esercitano la loro azione

lascio di ossido nitrico (NO) e di prostaciline e tramite la riduzione di fattori proinfiammatori in situazioni di danno vascolare ed ipossia (8; 19). Questo ruolo fondamentale di prevenzione delle patologie cardiovascolari e polmonari si riduce progressivamente nella fase di transizione alla menopausa, ed è drammaticamente ridotto nelle donne con insufficienza ovarica precoce (Poi). Infatti, quando l’attività ovarica si spegne prima dei 40 anni, in assenza di terapia ormonale sostitutiva (Hrt) si hanno rilevanti conseguenze a lungo termine, quali alterazioni metaboliche e del quadro lipidico, insulino-resistenza, obesità, alterata funzione endoteliale, incremento del rischio di patologie cardiovascolari (RR di infarto di 1.7) e rischio aumentato di morte precoce (20-21). Pertanto la Poi è da considerarsi una condizione patologica, le cui conseguenze sulla salute vanno valutate in maniera differente rispetto alla menopausa naturale e in cui l’Hrt è la prima scelta terapeutica e deve essere proseguita sino all’età fisiologica della menopausa (22). È stata osservata una correlazione tra ridotti livelli di estradiolo in menopausa, riduzione della risposta immunitaria e incremento di citochine proinfiammatorie (13); ed un recente studio cinese ha evidenziato come livelli di estradiolo circolanti > 70 pg/ml sembrino protettivi verso lo sviluppo di gravi forme di COVID-19 e come la menopausa sia un fattore di rischio indipendente per durata di ospedalizzazione (23).

COVID 19 E MENOPAUSA

HRT IN EPOCA COVID-19

Diversi studi mostrano come nelle donne in menopausa la somministrazione di estradiolo da solo o in associazione con progestinici incrementi la risposta immunitaria ed inibisca la produzione di citochine proinfiammatorie. Questa inibizione è più frequentemente osservata con la somministrazione per via transdermica rispetto a quella orale, verosimilmente a causa del mancato effetto di primo passaggio epatico che caratterizza la farmacocinetica degli estrogeni per os e che comporta l'aumento fattori infiammatori circolanti, tra cui la proteina C reattiva (10; 13; 24). A livello polmonare, l'estradiolo riduce la permeabilità vascolare e l'edema e, tramite l'incremento dei livelli di NO e di prostacicline, limita la vasocostrizione durante l'ipossia (18). Infine la somministrazione di estradiolo (con o senza associazione di progestinico) aumenta l'espressione e l'attività delle cellule B CD19+ (10;13;24).

Uno studio recente (18) ha dimostrato una riduzione della mortalità statisticamente significativa, superiore al 50%, nelle donne in menopausa di età >50 anni che utilizzavano estradiolo rispetto a quelle che non ne facevano uso (HR per mortalità 0.29 nelle donne in terapia).

Sulla base di tutti questi presupposti sono partiti 2 trial clinici sui possibili benefici della terapia con estradiolo o progesterone, utilizzati singolarmente in pazienti con Covid-19 (10;13;24).

In considerazione degli effetti negativi causati dall'ipoestrogenismo ed amplificati dalla pandemia di Covid-19, si è aperto un dibattito sui potenziali effetti benefici dell'Hrt nelle donne in menopausa (25-30). Tuttavia occorre ricordare che gli effetti sull'assetto lipidico, coagulativo ed infiammatorio sono differenti a seconda della tipologia di farmaco, del dosaggio e della via di somministrazione. Pertanto, le attuali indicazioni per il trattamento ormonale nelle donne in menopausa possono essere riassunte cautelativamente in questo modo:

- in generale è preferibile il trattamento con estradiolo per via transdermica associato a progesterone naturale (nelle donne non isterectomizzate) (17; 26);
- nelle donne in Hrt con Covid-19 e sintomi lievi/moderati non è necessario sospendere il trattamento, poiché gli estrogeni possono prevenire la tempesta citochinica (17); la via transdermica è preferibile in caso di isolamento domiciliare con mobilità ridotta (27-29);
- nelle donne in Hrt con Covid-19 ospedalizzate è indicata la sospensione dell'Hrt, in presenza di sintomatologia grave o accesso a terapia intensiva (con concomitante somministrazione di eparina a basso peso molecolare finché non vi sia completa mobilizzazione) (26-29);
- attenzione particolare alle pazienti obese in menopausa che necessitano di Hrt poiché l'obesità è associata ad uno stato di infiammazione cronica e ad ulteriori comorbidità (diabete, ipertensione, sindrome metabolica). In queste pazienti è preferibile utilizzare basse dosi di estrogeni per via transdermica (TTS 25-50 mcg) per ridurre un eventuale rischio trombotico, associati al progesterone naturale o al diidrogesterone (30).

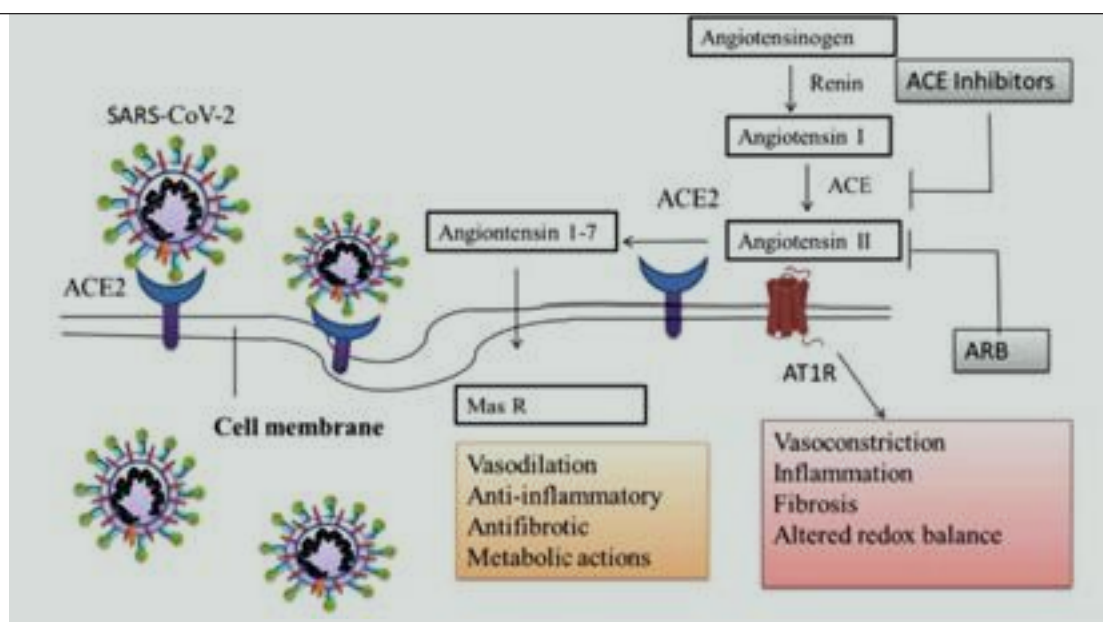
VACCINAZIONE PER COVID-19 IN DONNE IN MENOPAUSA CON /SENZA HRT

I vaccini per Covid-19, caratteristiche

A gennaio 2021 sono stati approvati in emergenza, da parte delle Autorità Regolatorie in parti differenti del globo, nove vaccini (31) realizzati con quattro differenti piattaforme: con virus inattivati; a base di acidi nucleici (Rna o Dna; a vettore virale e con proteine virali ottenute con approc-

SCHEMA 2 SISTEMA RAAS ED INTERAZIONE CON SARS-COV-2

Agrawal H et al, 2021



cio ricombinante (32). Gli studi di fase II e III hanno in generale mostrato sia una buona efficacia nel prevenire forme gravi di infezione sia una percentuale di Eventi Avversi (AE) simile tra i diversi vaccini (31).

Attualmente in Italia sono presenti due vaccini a mRNA (BNT162b2 di Pfizer-BioNTech e mRNA-1273 di Moderna) e il vaccino a Vettore Virale non replicante ChAdOx1nCoV-19 di AstraZeneca. Abbiamo inoltre da poco a disposizione un secondo vaccino a vettore virale il Ad26.Cov2.S (J&J/Janssen). Gli studi di fase III dei due vaccini a mRNA hanno mostrato un'efficacia rispettivamente del 95% e del 94.1% nel prevenire l'infezione (32). Dati di fase I, riscontrati con Moderna, sembrano indicare che questi vaccini siano attivi in tutte le classi di età (32). L'efficacia del vaccino AstraZeneca è risultata essere del 62.1%, mentre il vaccino J&J/Janssen, che ha come caratteristica principale il fatto di essere mono-dose, ha mostrato un'efficacia del 66.3% nel prevenire forme moderate o gravi di infezione (33). Quest'ultimo ha dimostrato un'importante risposta anticorpale, indipendentemente dall'età dei vaccinati, con una stabilizzazione dei titoli anticorpali a 71 gg, dato che suggerisce un'ottima durata di risposta (32).

Tasso di infezione da Covid-19 post-vaccino

In Scozia, dall'8 dicembre 2020 al 22 febbraio 2021, sono state vaccinate con una dose di Pfizer-BioNTech o una dose di AstraZeneca, 1.331.993 persone, età media 65 anni. Dopo 28-34 giorni, i due vaccini hanno determinato una riduzione dell'ospedalizzazione per Covid-19, rispettivamente del 91% (95% CI 85-94) e del 88% (95% CI 75-94) (34).

Negli Usa dal 14/12/2020 al 13/04/2021 sono state vaccinate più di 75 milioni di persone. Nello stesso periodo, tra i soggetti che avevano ricevuto almeno una dose di vaccino, si sono avuti solo 5.814 casi di infezione da Covid-19; di questi, solo il 7% ha necessitato di ospedalizzazione e si è registrato il decesso solo nell'1% dei casi (35).

Anche in Italia, dove dal 27 dicembre 2020 si è iniziato a vaccinare gli operatori sanitari, le curve epidemiche di questi soggetti e del resto della popolazione hanno avuto un andamento simile fino alla seconda metà di gennaio, quando hanno iniziato a divergere, con un trend visibilmente in calo per gli operatori sanitari e un trend stazionario, con tendenza all'aumento, nella popolazione generale (5).

“Le donne, per quanto riguarda le malattie che necessitano della produzione di anticorpi, tendono ad avere decorsi più brevi e sintomi più lievi rispetto agli uomini



EFFETTI COLLATERALI DEI VACCINI, DIFFERENZE DI GENERE

Molti studi hanno evidenziato come il sesso femminile abbia una risposta immune più vigorosa rispetto al sesso maschile (36). Le donne, per quanto riguarda le malattie che necessitano della produzione di anticorpi, tendono ad avere decorsi più brevi e sintomi più lievi rispetto agli uomini (37). Questa differenza diviene evidente dopo il menarca e si riduce dopo la menopausa (38). Le femmine adulte mostrano una maggiore risposta anticorpale ai vaccini rispetto ai maschi, indipendentemente dall'età alla vaccinazione. Questo dato è stato confermato per numerosi vaccini, effettuati nell'infanzia o in età adulta (influenza, febbre gialla, rosolia, morbillo, parotite, epatite A e B, HSV2, rabbia, vaiolo e dengue) (39). Per quanto riguarda il vaccino trivalente per l'Influenza stagionale, numerosi studi hanno dimostrato una maggiore risposta anticorpale delle donne rispetto agli uomini (40). In risposta al vaccino per l'infezione da virus H1N1, le donne anziane hanno sviluppato titoli anticorpali più elevati rispetto ai maschi, ma questi ultimi producevano anticorpi con più elevata avidità, suggerendo una migliore qualità degli anticorpi prodotti dai maschi rispetto alle femmine (41). Allo stato attuale non è chiaro infatti se l'aumento della risposta immune ai vaccini da parte delle donne sia o meno associata ad una maggiore efficacia e/o ad una protezione più duratura (36).

Le femmine mostrano altresì reazioni avverse (AE) ai vaccini più gravi e frequenti rispetto ai maschi (39). Poiché le informazioni sugli AE dei vaccini sono per lo più acquisite attraverso un sistema di report passivo, si è spesso pensato che il maggior numero di segnalazioni da parte del sesso femminile, fosse dovuta in gran parte alla maggiore propensione delle donne alla segnalazione, piuttosto che ad un reale aumento dell'incidenza di AE. Tuttavia sia le donne giovani, sia quelle anziane hanno reazioni nel sito di iniezione del vaccino più estese (> 6 mm) rispetto agli uomini (40). In risposta ai vaccini per pneumococco, herpes zoster, tetano, pertosse e influenza stagionale, le donne di età > 65 anni riportano più reazioni avverse rispetto agli uomini di pari età (42).

Per quanto riguarda i vaccini per Covid-19, l'Aifa, nel suo Rapporto di Sorveglianza al 26/03/2021, comunica che, su 9.068.349 dosi somministrate, di cui Pfizer-BioNTech 77%, Moderna 5% e AstraZeneca 18%, sono state segnalate 46.237 sospette AE. Si è altresì osservato che il numero delle segnalazioni si riduce con l'aumentare dell'età dei soggetti. Il tasso di segnalazione di AE risulta costante ed elevato nei soggetti di età < 60 aa, per ridursi nelle fasce di età più avanzate. L'87% de-

TABELLA 2
CORRELAZIONE CON L'ETÀ
PER LA MAGGIOR
PARTE DELLE REAZIONI
AVVERSE GRAVI

Incidence rate (per 100,000 person-years) by age group									
Outcome	Sex	1 - 5	6 - 17	18 - 34	35 - 54	55 - 64	65 - 74	75 - 84	85+
Non-hemorrhagic stroke	Female	4 (2-9)	4 (1-12)	18 (4-86)	83 (11-617)	217 (25-1882)	413 (77-2198)	874 (197-3884)	1523 (320-7239)
	Male	6 (2-20)	5 (2-10)	17 (4-75)	119 (21-664)	370 (67-2046)	612 (145-2578)	1063 (242-4662)	1495 (260-8607)
Acute myocardial infarction	Female	<1 (<1-1)	<1 (<1-1)	6 (1-49)	54 (7-430)	171 (24-1235)	312 (76-1280)	617 (184-2069)	1144 (313-4184)
	Male	<1 (<1-1)	1 (1-1)	16 (4-72)	172 (40-740)	467 (135-1611)	653 (214-1994)	934 (290-3013)	1514 (356-6432)
Deep vein thrombosis	Female	12 (3-50)	18 (8-40)	140 (66-298)	306 (117-797)	428 (150-1224)	683 (257-1820)	975 (360-2642)	1206 (407-3572)
	Male	14 (4-55)	14 (6-32)	80 (28-228)	272 (88-836)	499 (194-1289)	695 (250-1931)	831 (254-2720)	1003 (278-3616)
Hemorrhagic stroke	Female	7 (2-28)	5 (2-16)	13 (4-47)	36 (7-175)	77 (15-389)	124 (29-527)	249 (56-1108)	412 (85-1986)
	Male	8 (2-43)	8 (3-24)	19 (5-76)	51 (10-268)	115 (23-562)	178 (49-650)	312 (73-1340)	506 (86-2961)
Pulmonary embolism	Female	1 (<1-36)	3 (1-13)	38 (11-124)	81 (21-309)	125 (33-470)	217 (77-611)	358 (135-951)	427 (154-1184)
	Male	1 (<1-24)	2 (<1-12)	20 (5-80)	80 (20-318)	171 (59-497)	256 (96-683)	349 (119-1030)	398 (124-1277)
Appendicitis	Female	32 (12-84)	154 (55-430)	134 (69-260)	85 (42-172)	66 (28-156)	53 (20-143)	40 (13-124)	35 (12-98)
	Male	38 (17-85)	194 (101-372)	146 (81-266)	88 (49-159)	65 (32-132)	57 (23-144)	47 (15-152)	45 (14-143)
Bells palsy	Female	15 (9-27)	25 (12-51)	44 (23-84)	61 (26-140)	76 (31-184)	86 (29-256)	101 (31-330)	92 (31-274)
	Male	15 (10-24)	21 (13-34)	43 (29-64)	68 (37-125)	86 (43-172)	94 (35-252)	92 (29-291)	100 (34-292)
Anaphylaxis	Female	49 (16-150)	50 (16-154)	39 (16-95)	34 (13-91)	35 (14-85)	29 (11-76)	23 (7-73)	12 (4-36)
	Male	74 (26-209)	56 (18-175)	29 (14-63)	24 (11-53)	25 (11-53)	24 (9-68)	18 (7-49)	10 (2-50)
Immune thrombocytopenia	Female	12 (8-19)	9 (4-21)	14 (6-36)	15 (5-43)	18 (6-53)	25 (8-82)	30 (8-110)	36 (11-118)
	Male	17 (12-23)	8 (3-19)	8 (2-23)	10 (3-35)	19 (6-57)	30 (9-105)	41 (10-170)	56 (15-210)
Myocarditis pericarditis	Female	6 (1-25)	7 (2-21)	16 (8-32)	22 (9-53)	31 (13-72)	35 (12-97)	39 (11-138)	34 (8-143)
	Male	7 (1-32)	11 (5-24)	37 (16-88)	37 (16-87)	45 (20-102)	49 (17-139)	54 (15-193)	41 (9-193)
Disseminated intravascular coagulation	Female	2 (<1-104)	2 (<1-48)	4 (<1-99)	5 (<1-75)	10 (1-89)	14 (2-97)	19 (4-94)	16 (3-82)
	Male	3 (<1-137)	2 (<1-44)	4 (<1-31)	5 (1-56)	12 (1-120)	17 (2-154)	23 (4-152)	24 (5-126)
Encephalomyelitis	Female	5 (2-15)	5 (2-16)	5 (2-19)	6 (1-44)	9 (1-61)	11 (2-62)	12 (2-77)	14 (2-100)
	Male	5 (2-12)	5 (2-14)	5 (2-17)	7 (1-55)	12 (3-58)	16 (3-73)	18 (3-101)	16 (1-180)
Narcolepsy	Female	1 (<1-5)	7 (3-17)	15 (4-52)	11 (2-55)	9 (2-42)	10 (2-46)	8 (1-49)	9 (2-42)
	Male	1 (<1-5)	6 (2-18)	13 (4-40)	10 (2-47)	11 (3-44)	10 (2-50)	10 (2-68)	10 (2-60)
Guillain-Barre syndrome	Female	1 (<1-8)	1 (<1-2)	3 (1-5)	3 (1-11)	5 (1-18)	6 (2-19)	6 (3-16)	7 (2-22)
	Male	2 (<1-18)	1 (<1-3)	2 (1-4)	4 (2-7)	7 (4-14)	8 (3-25)	11 (3-40)	12 (2-68)
Transverse myelitis	Female	1 (<1-3)	1 (<1-3)	3 (1-8)	4 (1-12)	4 (2-13)	4 (2-13)	4 (1-11)	2 (1-9)
	Male	1 (<1-2)	1 (<1-3)	2 (1-6)	3 (1-10)	4 (1-10)	4 (1-11)	4 (1-13)	4 (1-11)

CIOMS Frequency classification
Very rare: <1/10,000
Rare: >1/10,000 AND <1/1,000
Uncommon: >1/1,000 AND <1/100
Common: >1/100 AND <1/10
Very common: >1/10

*CIOMS: Council of International Organizations of Medical Sciences

gli AE si è verificato nella stessa giornata di inoculazione del vaccino o il giorno seguente. I tassi di segnalazione di AE non gravi rispetto alle dosi somministrate sono risultati: Pfizer-BioNTech 500/100mila, Moderna 204/100mila e AstraZeneca 426/100mila. Per tutti e tre i vaccini gli AE più segnalati sono stati: febbre, cefalea, dolori muscolari/articolari, dolore nella sede di iniezione, brividi e nausea. Come già osservato per altri tipi di vaccini, il tasso di segnalazione di sospetti AE è risultato molto più elevato nei soggetti di sesso femminile (645/100mila vs 299/100mila nei soggetti di sesso maschile), indipendentemente dalla dose e dal tipo di vaccino somministrati. Il tasso di AE GRAVI è risultato basso (7.1% dei casi) e comprende: febbre alta, cefalea intensa, dolori muscolari e articolari, astenia e meno frequentemente, reazioni allergiche, linfadenopatia, parestesia, tachicardia, crisi ipertensive e paralisi facciale. Sono stati segnalati 100 decessi (1,1/100mila dosi somministrate), nell’80% dei casi si è trattato di soggetti di età > 75 aa. Non sono stati segnalati decessi a seguito di shock anafilattico, ma si tratta per lo più di eventi cardio-vascolari in soggetti con storia clinica di patologie preesistenti (43).

Un recente studio **TABELLA 2** di coorte ha analizzato i dati di oltre 126 milioni di persone (8 Paesi) sottoposte ai vaccini per Covid-19 e ha considerato 15 tipi di AE GRAVI stratificati per sesso, età e frequenza (Fig. tratta da Xintong Li et al, 2021). Si è osservata una correlazione con l’età per la maggior parte degli AE gravi. Tuttavia le donne tra i 18 e i 34 aa hanno avuto un tasso di tromboembolismo venoso (Vte) più elevato rispetto agli uomini di pari età. L’anafilassi e la Trombocitopenia immune sono risultate molto rare in tutti i gruppi di età (44).

Sono stati segnalati alcuni casi di eventi trombotici in sedi inusuali, associati a trombocitopenia, dopo la somministrazione del vaccino AstraZeneca (43) e del vaccino J&J/Janssen (45). Gli eventi trombotici si sono verificati a livello cerebrale o addominale (46, 47), in presenza di anticorpi contro il Fattore Piastrinico 4 (PF4) e con un quadro clinico molto simile alla Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) descritta in rarissimi casi di soggetti trattati con eparina. Non è chiaro quale sia l’elemento scatenante questa sindrome, in assenza di eparina. Poiché non si sono verificati casi analoghi con i vaccini a mRNA, si pensa che il problema sia limitato ai vaccini con vettore Adenovirus (47). Relativamente ai soggetti colpiti da questa sindrome, 11 casi si sono verificati in Germania, di cui 9 in soggetti di sesso femminile, in assenza di fattori di rischio particolari (46). In UK sono stati descritti 23 casi, di cui 14 in sog-

getti di sesso femminile. Il 70% dei soggetti aveva meno di 50 aa. In questo gruppo una sola paziente aveva una storia positiva per VTE e una sola paziente faceva uso di Contraccettivi Ormonali Combinati (Coc) (48). Sono stati descritti 5 casi verificatisi in Norvegia, di cui 4 donne, di età compresa tra 32 e 54 aa; due donne facevano uso di Coc, una di HRT, mentre la quarta non faceva uso di ormoni esogeni, come pure il soggetto di sesso maschile (49). Tutti i soggetti avevano ricevuto la prima dose del vaccino AstraZeneca da 6 a 24 giorni prima della presentazione dei sintomi. Questa sindrome è stata descritta più frequentemente in soggetti giovani di sesso femminile, ma l’Ema riferisce che attualmente non è possibile identificare alcun gruppo di soggetti a maggior rischio di svilupparla dopo la vaccinazione (50). Tenuto conto che fino al 23/03/2021 sono stati segnalati a livello mondiale 62 casi di trombosi atipiche su 25 milioni di soggetti sottoposti al vaccino AstraZeneca, il rischio di andare incontro a tale complicanza è risultato essere dello 0.25/100mila soggetti vaccinati, mentre per l’Italia il rischio stimato è risultato dello 0.67/100mila dosi di vaccino somministrate (43). Questo dato va paragonato con una percentuale di VTE ed embolia polmonare (PE), nei soggetti ospedalizzati per Covid-19, rispettivamente del 25% e 20% (51) e con una incidenza di trombosi cerebrale (Cstv) nei soggetti con infezione Covid-19, di 3.9/100mila casi di soggetti affetti (52). L’Aifa, considerando i dati attualmente a disposizione, ha consigliato di limitare la somministrazione del vaccino AstraZeneca ai soggetti di età > 60 aa, data la minor incidenza di AE in questo gruppo di popolazione. La Commissione Farmaci e la Commissione Editoriale Ame in data 07 marzo 2021 hanno pubblicato alcuni criteri preferenziali per la somministrazione dei vaccini a mRNA. Questo tipo di vaccini viene considerato più indicato in alcune classi di soggetti più fragili tra cui: i soggetti con diabete

di tipo II trattato con almeno due farmaci ipoglicemizzanti o con vasculopatia periferica, morbo di Addison, Pan-ipopituitarismo, obesità grave (BMI>35) e S. di Down (53, 50).

Fino ad oggi, un numero veramente limitato di studi ha valutato l’impatto degli steroidi sessuali esogeni sulla risposta immune ai vaccini. Studi condotti su un modello murino, hanno mostrato che l’estradiolo è in grado di migliorare la risposta anticorpale ad un vaccino inattivato per l’influenza, nelle femmine ovariectomizzate (54). Al contrario elevate concentrazioni di testosterone sono correlate ad una risposta immunitaria ridotta nei maschi (55).

In conclusione i soggetti di sesso femminile, specie se in età fertile, avendo una risposta immunitaria più rapida e robusta, possono avere un tasso più elevato, rispetto ai soggetti di sesso maschile, di AE per lo più lievi ai vaccini. Con la menopausa la risposta anticorpale sembra ridursi e diventare più simile a quella dei maschi, con maggiori rischi di forme gravi di infezione da Covid-19 e minori AE ai vaccini. Pertanto le donne in menopausa devono essere sollecitate ad effettuare il vaccino per Covid-19. Le donne in trattamento con Coc o in Hrt, devono essere informate che queste terapie non risultano in alcun modo correlate ad un aumentato rischio di AE con qualunque tipo di vaccino per Covid-19 (Position Paper ad interim Sigo, Aogoi, Agui 22 marzo 2021).

COVID 19 E MENOPAUSA

Le donne in **menopausa** di fronte all'infezione da Covid-19

SIMONA AMBROGGIO

Direttivo Nazionale Sigite
Ginecologia endocrinologia
Cidimu TorinoGIUSEPPINA PAOLA
GRASSIDirettivo Nazionale Sigite
Professore Università
degli Studi di Torino
già Dirigente Medico
Città della Salute
e della Scienza di Torino

BIBLIOGRAFIA

- Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, et al. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*, 2020, 11: 29-41.
- Liu J, Zhang L, Chen Y, et al. Association of sex with clinical outcome in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 1190 cases. *Respir Med*, 2020; 173: 106159.
- Agrawal H, Das N, Nathani S, et al. An assessment on impact of COVID-19 infection in a gender specific manner. *Stem Cell Rev and Rep*, 2021, 17; 94-112.
- Alkhouli M, Nanjundappa A, Annie F, et al. Sex differences in case fatality rate of COVID-19: insight from a multinational registry. *Mayo Clin Proc*, 2020; 95:1613-20.
- Epidemia COVID-19, aggiornamento nazionale 14 aprile 2021, Task force Covid-19 del Dipartimento malattie Infettive e Servizio di Informatica, istituto Superiore di sanità.
- Brandi ML, Giustina A. Sexual dimorphism of coronavirus 19 morbidity and lethality. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31: 918-927
- Wray S and Arrowsmith S. The physiological mechanism of the sex-based difference in outcomes of COVID-19 infection. *Front Physiol*, 2021; 12: 67260
- Breithaupt-Faloppa AC, Correia CJ Prado CM, et al. 17 β -estradiol, a potential ally to alleviate SARS-CoV-2 infection. *Clinics (Sao Paulo)*, 2020; 75: e1980. Epub 2020 May 29.
- Gadi N, Wu SC, Spihlman A, Moulton VR. What's sex got to do with COVID-19? Gender-based differences in the host immune response to Coronavirus. *Front Immunol*, 2020; 11: 2147.
- Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, progesterone, immunomodulation and COVID-19 outcomes. *Endocrinology*, 2020; 161: 1-8.
- Gotluru C, Roach A, Cherry SH, Runowicz CD. Sex, hormones, immune functions, and susceptibility to coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related morbidity. *Obstet Gynecol*, 2021; 137: 423-9.
- Pinna G. Sex and COVID-19: a protective role for reproductive steroids. *Trend Endocrinol Metab*, 2021;32:1: 3-6.
- Khan N. Possible protective role of 17 β -estradiol against COVID-19. *J Allergy Infect Dis*, 2020; 1: 38-48.
- Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, Peter K. Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. *Cardiovasc Res*, 2020; 116: 2197-2206.
- Lipsa A, Prabhu JS. Gender disparity in COVID-19: role of sex steroid hormones. *Asian Pac J Trop Med*, 2021; 14:5-9.
- Viveiros A, Rasmuson J, Vu J, et al. Sex differences in COVID-19: candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320: H296-H304.
- Hamzaoglu K, Erel CT. Should estrogen be used in co-treatment of COVID-19 patients? What is the rationale? *Maturitas*, 2020; 140: 80.
- Seeland U, Coluzzi F, Simmaco M, et al. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC Med*, 2020; 18: 369-77
- Pirhadi R, Talaulikar VS, Onwude J, Manyonda I. Could estrogen protect women from COVID-19? *J Clin Med Res*, 2020; 12: 634-9.
- Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 983-90.
- Nguyen HH, Milat F, Vincent A. Premature ovarian insufficiency in general practice: meeting the needs of women. *Aust Fam Physician*, 2017; 46: 360-6.
- Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion n° 698: Hormone Therapy in primary ovarian insufficiency. *Obstet Gynecol*, 2017; 129: e134-e141.
- Ding T, Zhang J, Wang T, et al. Potential influence of menstrual status and sex hormones on female severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection: a cross sectional multicenter study in Wuhan, Cina. *Clin Infect Dis*, 2020, 22: c1aa1022. Online ahead of print.
- Okpechi SC, Fong JT, Gill SS, et al. Global sex disparity of COVID-19: a descriptive review of sex hormones and consideration for the potential therapeutic use of hormonal replacement therapy in older adults. *Aging Dis*, 2021; 12:671-83.
- Gersh F, Lavie CJ, O'Keefe JH. Menopause status and COVID-19. *Clin Infect Dis*, 2020; 23: c1aa1477. Online ahead of print.
- Chedraui P, Pérez-Lopez FR. The severe acute respiratory syndrome due to coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and the climacteric woman. *Climacteric*, 2020; 23: 525-27.
- Ramírez I, De La Viuda E, Baquedano L, et al. Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Espanola de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Espanola de Trombosis y Hemostasia. *Maturitas*, 2020; 137: 57-62.
- Ramírez I, De La Viuda E, Baquedano L, et al. The thromboembolic risk in COVID-19 women under hormonal treatment group. *Maturitas*, 2020; 138: 78-9.
- Ribeiro Pires AL, Batista JG, Aldrighi JM, et al. Risk of venous Thromboembolism in users of contraception and menopause Hormone therapy during the COVID-19 pandemic. *Rev Ass Med Bras* 2020; 66: 22-26.
- Paschou SA, Goulis DG, Lambrinoudaki I, Papanas N. Menopausal hormonal therapy for women with obesity in the era COVID-19. *Case Rep Womens Health*, 2020; 27: e00233.
- Kaur RJ, Dutta S, Bhardwaj P, et al. Adverse Events reported from Covid-19 vaccine trials: a systematic Review. *Ind J Clin Biochem*, 2021, 27 marzo Published online
- Shyh Poh T. Review of Covid-19 vaccines and their evidence in older adults. *AGMR*, 2021, 25(1):4-9
- Centers for Disease Control and Prevention. Johnson & Johnson Janssen Covid-19 Vaccine Overview and Safety. 2021, April 13
- Vasileiou E, Simpson CR, Shi T et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet*, 2021, 397:1646-1657
- Centers for Disease Control and Prevention. Identifying and investigating Covid-19 vaccine breakthrough cases. 2021, April 18
- Ruggieri A, Articolì S, D'Ambrosio A et al. The influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination. *Ann Ist Super Sanità*, 2016, 52,2:198-204
- Wen-Han Chang. A review of vaccine effects on women in light of the COVID-19 pandemic. *Taiw J of Obst & Gynecol*, 2020, 59:812-820

38. Verthelyi D. Sex hormones as immunomodulators in health and disease, Review. *Int Immunopharm*, 2001, 1:983-993
39. Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10:338-349
40. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16:626-638
41. Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M et al. Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2017, 33:577-599
42. Fink AL, Klein SL. Sex and gender impact immune responses to vaccines among the elderly. *Physiology*, 2015, 30:408-416
43. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19, 2021 n.3
44. Li X, Ostropolets A, Makadia R et al. Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study. PrePrint <https://doi.org/10.1101/2021.03.25.21254315>
45. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA et al. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med*, 2021, DOI:10.1056/NEJMc2105869
46. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*, 2021, DOI:10.1056/NEJMo2104840
47. Ledford H. Covid vaccines and blood clots: five key questions. *Nature*, 2021, 592:495-496
48. Scully M, Singh D, Lown R et al. Pathologic antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*, 2021, DOI:10.1056/NEJMo2105385
49. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*, 2021, DOI:10.1056/NEJMo2104882
50. AIFA. Dopo parere EMA, domani riprendono vaccinazioni con AstraZeneca. 2021, marzo 18
51. Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 – A vascular disease. *Trends in Cardiovascular Med*, 2021, 31:1-5
52. Taquet M, Husain M, Geddes JR, et al. Cerebral venous Thrombosis and portal vein Thrombosis: a retrospective cohort study of 537.913 Covid-19 cases. OSF website, 2021, <https://osf.io/a9jdq/>
53. Commissione Farmaci & Commissione Editoriale AME. Sicurezza e Indicazioni dei vaccini Anti-COVID-19 nelle Endocrinopatie: nuovo aggiornamento. www.associazionemediciendocrinologi.it 2021, marzo n.7
54. Nguyen DC, Masseoud F, Lu X et al. 17 β Estradiol restores antibody responses to an influenza vaccine in a postmenopausal mouse model. *Vaccine*, 2011, 29:2515-2518
55. Furman D, Hejblum BP, Simon N et al. Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. *PNAS*, 2014, 111:869-874

FEDERAZIONE NAZIONALE COLLEGI OSTETRICHE

Ecco i nostri obiettivi per il prossimo quadriennio

FNOPO



PER LA PROFESSIONE OSTETRICA, il 2021 è l'anno del rinnovo degli organi di governo della Federazione Nazionale Ordini Ostetriche, con l'insediamento nel mese di aprile del nuovo Comitato centrale di cui sono presidente e che, a norma della legge 3/2018, è costituito da 15 componenti con la presenza di due uomini, nel rispetto della rappresentanza di genere della professione, e che resterà in carica per il quadriennio 2021-24.

Il nuovo gruppo dirigente Fno po vanta competenze diverse che arricchiscono il confronto democratico e di crescita con il solo obiettivo di dare risposte alle necessità vecchie e nuove della professione e alle richieste dei bisogni di salute della popolazione femminile. Due finalità legate intrinsecamente tra loro, poiché solo garantendo la professionalità della Ostetriche/i è possibile garantire efficacia e sicurezza delle cure.

Da tradizione l'Ostetrica/o è la professionista responsabile delle cure in ambito perinatale portando a termine autonomamente l'assistenza in gravidanza fisiologica, parto e puerperio, in collaborazione con il medico specialista segue le gravidanze a rischio, e promuove attivamente l'allattamento materno e le cure neonatali. L'Ostetrica/o, però, oltre che nel periodo perinatale opera anche in altri ambiti della salute femminile: dai programmi di prevenzione oncologica (ginecologia-senologia), all'accompagnamento alla menopausa, all'educazione e riabilitazione del pavimento pelvico, contraccezione, educazione alla sessualità negli adolescenti, assistenza alle donne vittime di violenza e tutto quello che rientri nell'assistenza alla donna e nella salute di genere. Far emergere tali competenze determinanti per la presa in carico della salute della donna in tutte le fasi del suo sviluppo vitale, sessuale e ri-

Continuità e cambiamento sono le due parole che caratterizzano l'anno 2021. Se da una parte, infatti, si assiste ancora all'impegno di tutte le professioni sanitarie e socio sanitarie nella lotta contro la pandemia da Sars-CoV-2, dall'altra è sempre più evidente il bisogno e la necessità di un cambio di rotta che conduca le vite tutti a una nuova realtà il più possibile normale e vicina alla vita pre Covid-19



SILVIA VACCARI
Presidente Fno po

produttivo e implementarle e potenziarle su tutto il territorio nazionale, è uno degli obiettivi della Federazione.

L'azione politica della Fno po, come detto, sarà ad ampio spettro e si baserà sul principio della collaborazione e della sinergia con le altre professioni mediche, in particolare ginecologi, sanitarie e sociosanitarie nel rispetto e riconoscimento reciproco delle proprie competenze e naturalmente con le società scientifiche.

Tanti, dunque, gli obiettivi: dalla promozione e sviluppo della leadership ostetrica attraverso la formazione continua dedicata, sia per le cariche all'interno degli Ordini territoriali, sia come Ostetriche dirigenti, coordinatori, etc. e per i quali la Fno po agirà su più fronti: preservare e vigilare sugli spazi di autonomia e di responsabilità professionale nell'ambito ostetrico-ginecologico e neonatale; favorire il valore della professione ostetrica nell'organizzazione del lavoro e nella costruzione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali, attraverso azioni politiche finalizzate a supportare i ruoli dirigenziali, gli incarichi organizzativi, nonché le professionalità specialistiche ed esperte che rispondano alle normative contrattuali vigenti. Si darà sempre più spazio alla costituzione di gruppi di lavoro, comitati osser-

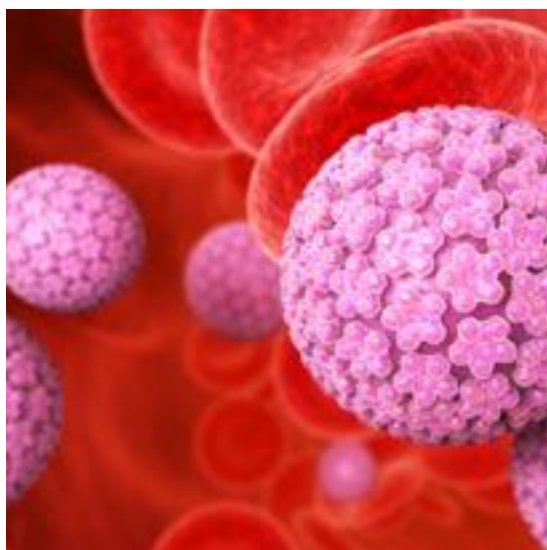
vatori e tavoli tecnici dedicati per aree strategiche, che puntino all'elaborazione di linee di indirizzo sul piano politico e professionale.

La tutela della professione passerà ad esempio attraverso la tutela e valorizzazione della Libera Professione, espressione dell'esercizio autonomo e della cultura imprenditoriale, con gruppi di lavoro e di confronto per promuovere l'integrazione tra libere professioniste e i dipendenti del Servizio Sanitario Nazionale.

Sebbene sia indispensabile l'impegno della rappresentanza politica della Professione ostetrica, altrettanto determinante è investire i decisori politici delle loro responsabilità sensibilizzandoli sul ruolo cruciale che riveste l'Ostetrica/o in diversi ambiti: a livello della famiglia e della comunità, nella prevenzione, educazione e cure territoriali (consultori, domicilio, case della salute, scuole, residenze sanitarie ecc.).

Il territorio è uno dei temi su cui si incentrerà l'impegno della Federazione, nella consapevolezza che solo cure erogate in misura equa e universalistica garantiscono la salute della donna. Il nuovo Comitato centrale è impegnato nell'avviare percorsi e strategie multiple di interazione e confronto con i Ministeri, le Istituzioni politiche e sociali, la collettività ed i principali portatori di interesse (stakeholders), senza dimenticare ad esempio l'inserimento nel nomenclatore tariffario nazionale delle attività assistenziali ostetriche e il riconoscimento/realizzazione dell'attività libero-professionale intramuraria.

VACCINO HPV



HPV se la vaccinazione diventa smart...

La vaccinazione contro il papilloma virus rappresenta il primo caso di vaccino contro il cancro. Una vera rivoluzione che, dopo i grandi passi avanti fatti con l'individuazione precoce delle lesioni attraverso lo screening di massa effettuato con il Pap test, mira a sconfiggere quello che fino agli anni '60 rappresentava uno dei tumori più diffusi e gravi nel sesso femminile nel nostro Paese e che ancora oggi secondo l'Oms è, per frequenza, il secondo tipo di cancro e la prima causa di morte per tumore nel sesso femminile nei Paesi in via di sviluppo

IN ITALIA, così come in altri paesi come gli Stati Uniti, dove sono attive ormai da anni campagne di prevenzione, l'incidenza del tumore alla cervice si è già ridotta del 70% ma con il vaccino il prossimo obiettivo potrebbe essere quello di eliminare del tutto i tumori legati al Papilloma virus che non sono solo quelli della cervice, ma anche tumori della vulva e della vagina ed altri che colpiscono anche il sesso maschile (come i tumori dell'area testa-collo, i tumori del pene i tumori dell'ano...).

In Italia questa vaccinazione è disponibile dal 2009 e il vaccino utilizzato oggi è attivo contro 9 virus Hpv: con il Piano nazionale vaccini 2017-2019 la vaccinazione è stata estesa gratuitamente anche ai maschi e sono stati stabiliti gli obiettivi di copertura vaccinale, pari almeno al 95%. Nonostante questo le coperture vaccinali nel nostro Paese superano di poco il 50% con una riduzione per le coorti di nati nel 2006 rispetto a quelli nati nel 2000 che sfiora il 15%.

È chiaro che qualcosa non ha funzionato. Certamente le cause di questo sono molteplici, e comprendono l'atteggiamento dei sanitari, una scarsa diffusione di conoscenze riguardo ai vaccini, le resistenze ingiustificate dei cittadini, alimentate da tante fake news reperibili sui social, ma anche l'abbandono dell'offerta proattiva che avvicinava la popolazione alla vaccinazione facilitando e incoraggiando ai percorsi.

In Regione Toscana la delibera 193/19 estende la vaccinazione inizialmente raccomandata nelle ra-

gazze a 12 anni, viene offerta gratuitamente per ragazze e ragazzi dai 12 ai 14 anni e anche in alcuni casi, al di fuori di questa fascia di età, a fasce di popolazione con fragilità specifiche come immunosoppressione, portatrici di infezione Hiv, o ancora in donne con patologia della cervice uterina determinata appunto dal Papilloma virus. In particolare si è messo in evidenza negli ultimi anni, come la vaccinazione Hpv sia in grado di potenziare la risposta immunitaria anche in situazioni in cui il virus ha determinato alterazioni delle cellule del collo dell'utero, tanto da rendere necessario l'intervento di "conizzazione", ovvero quando già ci troviamo in una condizione di patologia.

Per questo la delibera regionale raccomanda di effettuare la vaccinazione nelle donne che vanno incontro a questo intervento, possibilmente in tempi molto rapidi, o anche nei giorni precedenti la conizzazione.

E nasce così l'idea nell'interno della nostra struttura, (Soc Attività consultoriale), che ha in carico anche il terzo livello dello screening con l'esecuzione delle conizzazioni con modalità ambulatoriale, di offrire a tutte le donne che si sottopongono a conizzazione la prima dose del vaccino già in sala operatoria, contemporaneamente all'intervento.

L'idea nasce fondamentalmente dalla collaborazione di una pediatra vaccinatrice, Francesca Gola, e di una ginecologa esperta di patologie della cervice uterina Karin Andersson. Si è attivata poi

una collaborazione con l'Istituto Regionale per la Prevenzione Oncologica (Ispro) ed è stato così creato un percorso che inizia dal momento della diagnosi con un accurato counseling e prosegue il giorno dell'intervento con la sottoscrizione del consenso e la somministrazione della prima dose del vaccino, che viene registrata sulla piattaforma regionale. Alla dimissione dell'intervento, peraltro ambulatoriale, viene consegnata la data per la seconda dose, evitando così percorsi faticosi per le donne e rischio di dimenticanze o discontinuità. Si tratta di una prima esperienza in Italia iniziata a febbraio che la Direzione Sanitaria aziendale intende estendere a tutta la Toscana Centro. L'idea è semplice ma contiene alcuni elementi essenziali per la salute delle donne: evidentemente è necessario implementare una copertura vaccinale del tutto insoddisfacente e promuoverla attraverso percorsi fluidi e semplificati per tutte le donne; inoltre l'offerta proattiva riduce in maniera consistente il rischio di recidiva e dunque di reintervento, e anche i costi legati al successivo follow up con controlli e esami diagnostici come colposcopie, biopsie e pap test. Insomma il classico "uovo di Colombo" che è stato accolto molto favorevolmente dalle nostre assistite e che mostra ancora una volta come semplici idee organizzative che vadano incontro ai bisogni delle nostre donne possano diventare tasselli essenziali a tutela della salute e della sostenibilità del nostro sistema sanitario, promuovendo cultura diffusa e appropriata.



VALERIA DUBINI
Direttore UFC
Attività consultoriale
Azienda Usl Toscana Centro
e Presidente Agite



KARIN ANDERSSON
Ginecologa
Attività consultoriale
Azienda Usl Toscana Centro



MARIA FRANCESCA GOLA
Pediatra. Responsabile
Aziendale consultori pediatrici
e percorsi ospedale-territorio



ESPERIENZE ALL'ESTERO

La parola ai giovani

Elisabetta Latartara: “Vi racconto la mia Africa”

La sua casa-base nei 12 anni di università e specializzazione è stato il Policlinico Gemelli di Roma. E ora è ritornata nella “sua” Puglia a Francavilla Fontana, un ospedale “in forte crescita”. Ma il cammino professionale di Elisabetta Latartara è stato costellato di tappe importanti che l’hanno arricchita professionalmente non solo da un punto di vista pratico-teorico e organizzativo, ma soprattutto umano



GRAZIE AL PROGETTO Junior Project Officer per medici specializzandi, dell’associazione Ong Medici con l’Africa Cuamm Charitè (*vedi box a lato*), è approdata all’ospedale di Tosamaganga in Tanzania dove ha seguito le future madri nelle “Maternity Waiting Home”. “Rifugi” per le donne vicine al parto, costruite vicino agli ospedali per ridurre al minimo la barriera critica delle vaste distanze tra le loro zone di provenienza e i servizi di salute materna. Qui si è potuta mettere alla prova operando in un contesto dove risorse e attrezzature diagnostiche scarseggiano e imparando quanto sia essenziale la prevenzione. Un bagaglio culturale ed emotivo che le ha consentito di studiare e diffondere le strategie preventivo-terapeutiche per migliorare e migliorare la qualità di vita delle donne in menopausa.

Dottoressa Latartara, da dove è partita e quanto ha influito sulle sue scelte professionali esperienza lavorativa fuori dall’Italia?

Tutto è cominciato con il progetto Erasmus nel 2012 all’università di Salamanca in Spagna, un’esperienza che mi ha fatto innamorare della Ginecologia e dell’Ostetricia, di cui ora mi occupo. Un inizio che mi ha portato nel 2019, durante la specializzazione nel periodo di fellowship, a lavorare nell’unità di Ginecologica ed Ostetricia dell’ospedale universitario Charitè di Berlino dove sono rimasta per 9 mesi. Un percorso che mi ha fatto approdare in Africa, nel 2020 sono arrivata in Tanzania tramite il progetto Junior Project Officer per medici specializzandi dell’associazione Ong Medici con l’Africa Cuamm. In quasi un anno ho accumulato un bagaglio di esperienze che mi ha arricchito enormemente da un punto di vista sia professionale che umano. In particolare, durante l’esperienza africana ho dovuto lavorare in un contesto dove le risorse erano scarse, in situazioni estreme e con pochi mezzi a disposizione. Ma proprio grazie a questo ho scoperto la grande utilità della semeiotica, ossia lo studiare attentamente segni e sintomi clinici. Un aspetto che spesso nei nostri contesti passa in secondo piano avendo a disposizione molteplici possibili accertamenti e ausili tecnologici.

Quale attività scientifica ha condotto e quali sono stati i risultati?

Durante il mio periodo a Berlino ho eseguito delle ricerche su pazienti gravide ipertese e su pazienti gravide con un precedente trapianto renale, i cui risultati sono in corso e ho implementato le mie conoscenze sull’ecografia ostetrica e la diagnosi prenatale. Inoltre, abbiamo eseguito studi sul rivolgimento manuale per manovre esterne, aumentando la possibilità di un travaglio fisiologico con implicazioni positive non solo sull’esito generale del parto, ma anche sulla psicologia materna. Invece all’ospedale di Tosamaganga in Tanzania ho portato avanti uno studio sullo screening del diabete gestazionale e pregravidico nelle pazienti delle “Maternity Waiting Home”, dei rifugi per le madri. Sono strutture molto diffuse in Africa, costruite vicino agli ospedali per ridurre al minimo la barriera critica nelle “low income countries”, ovvero la grande distanza per accedere ai servizi di salute materna in prossimità del parto. Da questo studio è emerso quanto sia essenziale, in questo tipo di contesti, implementare strategie preventive. E proprio questo lavoro è stato l’oggetto della mia tesi di specializzazione ad ottobre 2020 presso il Policlinico Gemelli di Roma, la mia casa-base per 12 anni tra università e specializzazione: un ambiente super-stimolante dal punto di vista scientifico-clinico e ricco di possibilità. Sono grata infatti alla scuola di specializzazione e ai Prof. Giovanni Scambia e Antonio Lanzone rispettivamente direttore Scientifico della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli Ircs di Roma e Direttore dell’Unità Operativa Complessa di ostetricia e patologia ostetrica, in quanto mi hanno permesso di crescere molto nel mio percorso



so professionale, offrendomi anche la grande opportunità di vivere queste incredibili esperienze all’estero.

Ad oggi qual è lo stato dell’arte della sua attività?

Sono tornata da qualche mese nella “mia” Puglia, vicino il mio paese natale Fasano, dove lavoro come medico dirigente presso il nosocomio di Francavilla Fontana, un ospedale in forte crescita. Qui spero di dare un contributo con quello che ho acquisito durante il mio percorso di formazione, continuando a perfezionarmi dal punto di vista clinico, ma anche della ricerca. Tant’è che, con il Direttore della Uoc di Ostetricia e Ginecologia Massimo Stomati e con tutto il team dei ginecologi, stiamo mettendo a punto dei protocolli di ricerca per la salute della donna in gravidanza e anche sulle problematiche della donna in menopausa. Quest’ultima fase occupa circa un terzo della vita di una donna, è quindi molto importante che questo periodo delicato e di vulnerabilità fisica e psicologica, sia vissuto nella maniera migliore possibile. Ecco perché il nostro obiettivo è proprio quello di studiare e diffondere le strategie preventivo-terapeutiche per migliorare e rendere ottima la qualità di vita delle donne in menopausa.

Cosa le ha “regalato” l’esperienza fuori dall’Italia?

Sicuramente mi porto a casa molto dal punto di vista di conoscenza pratico-teorica e organizzativa. Lavorare a Berlino e in Tanzania mi ha permesso di conoscere e confrontarmi con tantissime persone appartenenti a mondi culturali e modi di vita diversi dal nostro. Inoltre, questo mi ha consentito di migliorare l’apprendimento di lingue straniere. Una carta vincente nel nostro mondo sempre più globalizzato anche nel campo medico. Ma quello che più mi ha arricchito è stata la crescita e il cambiamento che ho avuto da un punto di vista umano. Soprattutto dopo avere vissuto e lavorato a Tosamaganga con il Cuamm in un ospedale rurale. Qui la vita e la morte vanno a braccetto e le tragedie procedono di pari passo con il riaffermarsi testardo della nascita e della vita in tutta la sua forza e le sue forme. Credo di aver imparato ad avere un maggiore spirito di osservazione, a ridimensionare le cose, ad avere una maggiore lucidità e freddezza e allo stesso tempo a cogliere la grande importanza della gentilezza e dell’umanità nel nostro lavoro.

Cosa si aspetta dal futuro?

Il mio primo augurio, naturalmente, è che il mondo intero esca in fretta da questo periodo difficile determinato dalla pandemia. Se penso al futuro, personalmente, l’obiettivo è essere un bravo medico ginecologo ostetrico in continua crescita professionale. Soprattutto auspico che la qualità dell’assistenza migliori in maniera sempre più omogenea sull’intero territorio nazionale, e che le strutture del Sud Italia siano messe in condizioni di diventare realmente competitive. Infine, spero di poter continuare a coltivare le mie amicizie internazionali e di proseguire le collaborazioni con Roma, Berlino e con il Cuamm, magari tornando nuovamente a lavorare in Africa. Senza mai abbandonare l’Italia che rimane la mia casa.

MEDICI CON L'AFRICA CUAMM

La proposta del Junior project officer per gli specializzandi

NATA NEL 1950, MEDICI CON L'AFRICA CUAMM

è la prima Ong in campo sanitario riconosciuta in Italia e la più grande organizzazione italiana per la promozione e la tutela della salute delle popolazioni africane. Realizza progetti a lungo termine in un'ottica di sviluppo. Oggi Medici con l'Africa Cuamm è impegnata in **8 paesi dell'Africa sub-Sahariana** (Angola, Etiopia, Mozambico, Repubblica Centrafricana, Sierra Leone, Sud Sudan, Tanzania, Uganda) con **oltre 2mila** operatori sia europei che africani; appoggia **23** ospedali, **127** distretti (per attività di sanità pubblica, assistenza materno-infantile, lotta all'Aids, tubercolosi e malaria, formazione), 3 scuole infermieri e 1 università (in Mozambico).

Medici con l'Africa Cuamm ha da sempre a cuore la formazione dei futuri medici, in Italia e in Africa, perché in 70 anni di impegno nel continente nero ha imparato che solo medici competenti, motivati e professionalmente preparati fanno la differenza, lì dove c'è più bisogno.



IL PROGETTO JUNIOR PROJECT OFFICER (JPO) nasce nel 2002 e si rivolge agli specializzandi. Grazie a protocolli d'intesa tra il Cuamm e le principali Università italiane, consente di svolgere fino ad un anno di specializzazione in Africa per approfondire le competenze e le abilità teorico-pratiche, anche in vista di un eventuale impiego futuro nell'ambito della cooperazione sanitaria internazionale. Un'esperienza in uno degli ospedali in cui il Cuamm opera che permette di imparare ad affrontare le grandi sfide della salute globale, che come abbiamo visto, interessano tutti noi, anche nel nostro paese.

DOPO UN PERCORSO FORMATIVO SPECIFICO, nel quale gli specializzandi possono conoscere e approfondire aspetti caratteristici delle realtà in cui potrebbero andare ad operare, e dopo il via libera della Scuola di Specializzazione, si individua la sede, si stabiliscono gli obiettivi formativi ed eventualmente anche la possibilità svolgere attività di ricerca operativa. La formazione sul campo, che viene poi riconosciuta dalla Scuola di specialità come parte integrante del percorso formativo, comprende aspetti di pratica clinica e organizzativa o di sanità pubblica, con l'inserimento in strutture ospedaliere o in attività sul territorio. Durante l'esperienza di formazione teorico-pratica sul campo, lo specializzando è affiancato da uno specialista senior di Medici con l'Africa Cuamm con funzioni di tutor.

Dal 2002, il progetto ha inviato 256 giovani specializzandi, provenienti da 39 università italiane, a svolgere il loro tirocinio in Angola, Etiopia, Mozambico, Sierra Leone, Sud Sudan, Tanzania e Uganda e sono 100 le ricerche pubblicate su riviste scientifiche internazionali dal 2013 ad ora.

(Per info e contatti: mediconlafrica.org)

NEWS

Gedeon Richter Italia

Dieci anni al fianco delle donne



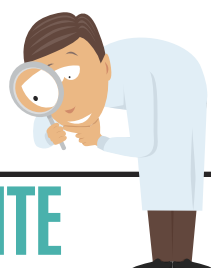
CELEBRA I 120 ANNI dalla sua fondazione e i 10 anni nel nostro Paese l'azienda farmaceutica Gedeon Richter Italia e lo fa presentandosi con un nuovo volto attraverso la campagna "A Life of Possibilities", una promessa che rivolge ai pazienti e al settore sanitario: per le donne la possibilità di vivere appieno e in modo consapevole le necessità di cura e di prevenzione, la possibilità di informarsi in modo adeguato ed esaustivo e di sentirsi in buone mani. Per i medici, gli operatori sanitari e le istituzioni, la possibilità di affidarsi a un partner affidabile per proporre alle proprie pazienti soluzioni terapeutiche di alta qualità e accessibili a tutte, nuove "possibilità" all'avanguardia ed efficaci, in ogni fase della loro vita. "Quest'anno rappresenta una tappa importante della nostra storia: celebriamo 10 anni di presenza in Italia: 10 anni di sfide, di risultati e opportunità – spiega Maria Giovanna Labbate, Managing Director di Gedeon Richter Italia – in questo decennio tante cose sono cambiate: ci siamo messi in gioco, abbiamo raccolto tutte le sfide di un mercato in continua evoluzione e implementato, soprattutto nell'ultimo anno, un modello di business nuovo e più flessibile in grado di superare gli ostacoli della situazione attuale, un mix tra la modalità di lavoro tradizionale e un approccio innovativo, attraverso l'uso di diversi strumenti di comunicazione digitali. Abbiamo lanciato nuovi prodotti, rispondendo con successo alle esigenze legate alla Salute della Donna e ponendo l'attenzione su nuove aree terapeutiche come l'osteoporosi, allargando così il nostro target di riferimento".

La nuova immagine di Gedeon Richter Italia è stata veicolata attraverso nuovi strumenti di comunicazione, come la newsletter e la intranet, che si sono rivelati validi strumenti di condivisione, dialogo ed engagement per i dipendenti, rendendoli partecipi dei cambiamenti che stanno investendo il settore sanitario e l'azienda stessa.

L'ultimo nato è il nuovo sito internet www.gedeonrichter.it: online da pochi giorni, riprende l'identità e il visual della campagna "A Life of Possibilities", utilizzando parole che parlano di possibilità. Volti di donne in situazioni e fasi diverse della vita, a testimonianza di chi ha saputo cambiare il proprio punto di vista sulla malattia aprendosi a nuove possibilità. Nell'anno della celebrazione dei 120 anni dalla fondazione di Gedeon Richter e dei 10 anni della filiale italiana, il nuovo presidio web presenta storia, attività, strategia e valori dell'azienda, con un'area riservata ai medici per accedere a tutte le informazioni e documenti dedicati alle linee di prodotto di Gedeon Richter Italia e a contenuti extra di approfondimento sul settore.

Nel 2021 Gedeon Richter Italia celebra i 10 anni di attività: dalla fondazione l'azienda è sempre stata al fianco delle donne, con un portfolio completo di farmaci e prodotti innovativi per tutelare la loro salute e il benessere in ogni fase della vita, dalla contraccezione ai prodotti per il trattamento dell'endometriosi, dei fibromi uterini, dell'infertilità, dell'osteoporosi, dei disturbi del basso tratto genitale, fino alla linea dedicata alla menopausa.





SOTTO LA LENTE

di Carlo Maria Stigliano

Riflessioni su un anno “sospeso”

La pandemia ci ha costretto per oltre un anno a cambiare profondamente le nostre abitudini di vita e di comportamento: anche la nostra attività in seno all'Aogoi ha subito gli effetti dell'impossibilità di frequentarci di persona e ci ha abituato ad “incontri” a distanza e attraverso il web.

Quanti non avevano mai partecipato ad una video conferenza eppure hanno dovuto per necessità abituarsi ad utilizzare questo strumento tecnologico; hanno dovuto imparare a comunicare attraverso uno schermo senza quel calore che viene dalla presenza fisica dell'interlocutore o anche dei partecipanti ad un incontro in vivo! Eppure... ce l'abbiamo fatta.

ANCHE L'AOGOI ha dovuto adeguarsi alla nuova e inaspettata situazione da Corona-virus: chiusa la Segreteria a Milano, le preziose segretarie in smart-working, impossibilità di riunirci e di parlarci... da vicino.

Ora che il Covid sembra (sperem!) declinare e che le vaccinazioni ci danno concretamente la speranza di riuscire a superare questa brutta esperienza, viene naturale volgerci indietro e cercar di capire che cosa realmente è cambiato e quanto resterà di ciò che siamo stati costretti a sperimentare nelle difficili condizioni in cui ci siamo trovati a vivere ed operare. Intanto le Colleghe ed i Colleghi che nella loro attività professionale hanno dovuto tenere botta a situazioni emergenziali e rischiose magari possono cominciare a tirare un sospiro di sollievo per l'allentamento dell'impegno e dello stress; d'altro canto vi è la possibilità di ricominciare a vivere in modo più libero e con il piacere riapprezzato più che mai di incontrare le persone scambiandosi quei semplici ma ormai tanto desiderati segni di amicizia o di affetto: diciamocelo, ci manca tanto una bella stretta di mano, un abbraccio sentito, un bacio. Ciò che ieri sembrava un rituale scontato, oggi siamo portati a desiderarlo come un segno di civiltà e di legame con coloro che ci circondano e che frequentiamo.

E AOGOI? COSA È ACCADUTO ALLA NOSTRA ASSOCIAZIONE? Tranquilli, Aogoi c'è! Nonostante tutte le difficoltà abbiamo resistito e abbiamo continuato a sostenere tutti indistintamente; abbiamo continuato a fornire assistenza legale a quanti ne abbisognavano e supporto tecnico e scientifico in maniera formidabile ancorché discretamente, senza clamori. E le Colleghe ed i Colleghi hanno avuto modo di apprezzare.

Ma quello che appare importante sottolineare è l'evoluzione sul piano della caratterizzazione scientifica dell'Associazione; nonostante l'impossibilità di continuare l'attività congressuale e le iniziative di formazione e di aggiornamento in presenza Aogoi ha promosso e realizzato una grande quantità di corsi, webinar, incontri e riunioni di confronto e discussione su argomenti di concreta importanza per la nostra professione, che sono stati molto apprezzati e che hanno visto una grande partecipazione: protagonisti anche da remoto!

In questo anno “sospeso” in realtà Aogoi si è accreditata sempre più come il riferimento scientifico fondamentale nel panorama dell'ostetricia e ginecologia italiana, fornendo supporto anche ad altre società scientifiche e alle Istituzioni. Le

indicazioni sulla gestione della gravidanza in relazione alla pandemia da Coronavirus, le raccomandazioni sui comportamenti e le precauzioni da tenere nella gestione dei reparti specialistici che abbiamo fornito, sono state addirittura tradotte per farne uso in altri Paesi europei. Importanti Società scientifiche di branche specialistiche diverse dalla nostra hanno richiesto la nostra partecipazione a loro iniziative, sono stati richiesti i patrocini Aogoi a numerose manifestazioni via web, abbiamo attivamente partecipato all'organizzazione e allo svolgimento del congresso nazionale e collaborato fattivamente all'attività della SIGO il cui presidente pro-tempore è notoriamente un nostro prestigioso rappresentante, Antonio Chiàntera.

NUMEROSE AZIENDE CI HANNO CHIESTO e ci chiedono di preparare e realizzare iniziative di aggiornamento scientifico attraverso il web o con supporti anche divulgativi e sempre più digitali.

È il segno evidente di un interesse e di un'aspettativa nei nostri confronti con il palese riconoscimento dell'importanza e della qualificazione scientifica dell'Aogoi. Aogoi è stata parte rilevante di incontri istituzionali ai massimi livelli nazionali come testimonia la rilevanza assunta nel recente incontro della nostra Presidente Elsa Viora con la Presidente del Senato e nelle numerose attività in Parlamento.

Insomma, Aogoi è diventata sicuramente il riferimento obbligato per chiunque voglia parlare con le ginecologhe ed i ginecologi italiani: e i nostri specialisti trovano più che mai in Aogoi, nella loro casa, supporto, aiuto, tutela e validi strumenti di aggiornamento, di guida ed indirizzo nella difficile opera professionale.

ECCO: IL COVID (SPERIAMO) SE NE VA MA AOGOI C'È, più forte che mai e pronta a mettere in pratica quanto fatto a distanza in questo difficile periodo con gli strumenti tecnologici. Ricominceremo i nostri incontri in presenza con il calore e l'amicizia di sempre ma con la consapevolezza e gli insegnamenti che abbiamo sviluppato e che ci hanno portato ancor più all'evidenza nel panorama scientifico nazionale e all'attenzione delle Istituzioni e saremo anche noi tutti sempre più “digitali”, facendo tesoro di quanto abbiamo repentinamente imparato nel corso dei mesi passati. Sfrutteremo anche meglio e con maggiore consapevolezza i percorsi di formazione a distanza che Aogoi promuove ormai già da molti anni. Anche questo un segno di una visione che ci ha consentito di arrivare preparati all'arrivo dell'era ‘realmente’ digitale!

Tranquilli, Aogoi c'è e continuerà a esserci. Alla grande!



CARLO MARIA STIGLIANO



Aogoi è diventata sicuramente il riferimento obbligato per chiunque voglia parlare con le ginecologhe ed i ginecologi italiani: e i nostri specialisti trovano più che mai in Aogoi, nella loro casa, supporto, aiuto, tutela e validi strumenti di aggiornamento

Nella pagina accanto tutte le attività svolte dall'Aogoi



TUTTE LE ATTIVITÀ SVOLTE DALL'AOGOI

Webinar

- Aogoi Emilia Romagna
- Aogoi Liguria
- Aogoi Sardegna
- Aogoi emorragia del post-partum
- Aogoi percorsi Covid-19 in ostetricia nella regione Puglia: organizzazione e criticità a confronto
- Aogoi il taglio cesareo difficile

Speciali

- Gravidanza al tempo del coronavirus - Aogoi-Sigo
- Vaccinazione anti-Hpv
- Vaccini in gravidanza

6 Comunicati Stampa

- su Covid-19 in gravidanza, parto e allattamento su aggiornamenti nazionali e internazionali

Fad e webinar con crediti Ecm

26.382 iscritti

- **Gravidanza a termine ed emergenze in sala parto**
- **Raccomandazioni** sull'utilizzo appropriato della contraccezione ormonale. Dal counselling alla prescrizione
- **Diagnosi** e trattamento dell'endometriosi dalle linee guida alla pratica clinica
- **Gestione** conservativa nelle pazienti giovani con iperplasia atipica o carcinoma endometriale iniziale
- **Gestione** della gravidanza al tempo del coronavirus
- **Violenza sessuale:** il fenomeno e le competenze assistenziali della ginecologa/ginecologo
- **Ruolo** dell'acido folico e dei folati nella vita della donna: come, quando, per quanto tempo e perché è necessaria l'integrazione
- **6° corso** Aogoi 5° Turin Ian Donald course test di screening e di diagnosi prenatale: quali e quando
- **Webinar** vaccinazioni in gravidanza: una scelta responsabile
- **Terapia** medica dell'aborto spontaneo e dell'aborto volontario
- **Vaccinazioni** in gravidanza: una scelta responsabile anche al tempo del coronavirus. perché è importante continuare con i programmi vaccinali
- **Webinar** Nipt innovazione nello screening delle aneuploidie: i punti fondamentali
- **Nipt** innovazione nello screening delle aneuploidie: i punti fondamentali
- **Ecografia** office per ostetriche
- **Disturbi** e infezioni delle vie urinarie nelle tre fasi di vita della donna: patologie in età fertile, in gravidanza ed in menopausa

Raccomandazioni Società scientifiche

- **Aggiornamenti** costanti da Epicentro "Covid-19: gravidanza, parto e allattamento"
- **Raccomandazioni** pap-test alterato Covid-19, il documento Aogoi-Sicpcv
- **Gravidanza** e parto in epoca di covid-19: consigli pratici. Il documento Sigo-Aogoi-Agui, Fnopo, Sin
- **Raccomandazioni** per la diagnosi del diabete gestazionale durante la pandemia Covid-19 (Amd Esid)
- **Covid-19:** consenso inter-societario su allattamento e vaccinazione. Il documento Sin-Sip-Simp-Sigo-Aogoi-Simit
- **Vaccinazione** anti-Covid 19 e gravidanza. Il Position paper ad interim Sigo-Aogoi-Agui-Agite condiviso da Sin - Sip - Simp - Sierr - Fnopo
- **Indicazioni** ad interim su Vaccinazione contro il Covid19 in gravidanza e allattamento (Itoss - Iss)
- **Indicazioni** ad interim per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi di 0-2 anni in risposta all'emergenza Covid 19 (Aggiornamenti Iss)
- **Vaccinazione** anti-Covid 19 e rischio trombotico nelle donne. il Position paper ad interim Sigo-Aogoi-Agui condiviso con Sim - Sic - Sigite
- **Position paper** "Gravidanza e vaccinazione anti Covid" Sigo-Aogoi-Agui-Agite



Due sentenze che “premiano” il lavoro dell’ufficio legale Aogoi

L’ufficio legale Aogoi comunica di aver ottenuto un importante risultato in favore di un associato in un contenzioso dinanzi il Tribunale di Ascoli Piceno (sentenza n. 74/2021 del 2.2.2021)

Si segnala la decisione resa dall’Ufficio del Giudice di Pace di Lamezia Terme sottoposta alla nostra attenzione dal Dott. Corea e dall’Avv. Cortellaro

IL TRIBUNALE MARCHIGIANO ha rigettato integralmente le domande di parte attrice, e così corroborato la tesi che sia onere del creditore danneggiato di “allegare la connessione naturalistica fra la lesione della salute e la condotta del medico, e di provare la suddetta connessione tra l’inadempimento del sanitario e l’esito infausto”. Solo ove il danneggiato assolva a tale onere, spetta al medico dimostrare l’impossibilità della prestazione derivante da causa non imputabile e comunque la correttezza del proprio operato.

Nel caso de quo, parte attrice si era limitata a richiamare letteratura scientifica senza la circostanziata allegazione delle condotte oggetto di contestazione al medico convenuto e per l’effetto, non risultando dimostrata la concreta responsabilità del medico e della struttura sanitaria convenuta, la domanda è stata rigettata.

In particolare, il Tribunale ha precisato che non basta enunciare l’evento e la condotta astrattamente lesiva e i suoi effetti; il criterio probabilistico infatti non esime il paziente dal dimostrare che la condotta del medico sia effettivamente stata causativa del danno, demandando poi all’accertamento istruttorio la conferma della tesi.

Troppo spesso affrontiamo giudizi in cui il paziente, forte di una giurisprudenza risalente (che non risentiva degli effetti riformatori della legge Balduzzi, prima, e della Legge Gelli poi), si limitava ad addurre di essersi ricoverato in tale luogo e che, all’esito dell’intervento, insorgevano non meglio precisate problematiche.

Il più recente filone giurisprudenziale anche della Suprema Corte di Cassazione (sentenza n. 27612 del 3 dicembre 2020) ha infatti responsabilizzato il paziente che agisce in giudizio, onerandolo di stringenti elementi descrittivi della connessione tra il fatto lesivo e le sue conseguenze infauste stabilendo che, ove la causa del danno rimanga incerta la domanda nei confronti del medico debba essere rigettata, posto che “nei giudizi di risarcimento del danno da responsabilità medica, è onere del paziente dimostrare l’esistenza del nesso causale, provando che la condotta del sa-

nitario è stata, secondo il criterio del “più probabile che non”, causa del danno, sicché, ove la stessa sia rimasta assolutamente incerta, la domanda deve essere rigettata”. (Ex plurimis: Cass. 13872/2020; Cass. 28991/2019; Cass. 26700/2018; Cass. 3704/2018; Cass. 29315/2017; Cass. 18392/2017).

Non ritenendosi provato il nesso causale tra la condotta del sanitario e il danno lamentato dall’attrice, la sentenza in commento ha pertanto aderito, al più recente orientamento della Corte di Cassazione che impone il rigetto di domande incerte.

Quale ulteriore elemento di interesse, il Tribunale ha inoltre precisato che “l’assenza di osservazioni alla Ctu nel termine assegnato al giudice ai sensi dell’art. 195, comma 3, c.p.c. determina la decadenza della parte dalla possibilità di svolgere tali osservazioni successivamente”. In quel caso l’attrice non aveva tempestivamente svolto note critiche alla perizia dopo il suo deposito in bozza.

L’orientamento espresso dal Tribunale di Ascoli Piceno è, pertanto, in linea con l’orientamento della Corte di Cassazione per il quale le osservazioni critiche alla consulenza tecnica di ufficio non possano formularsi negli ultimi atti difensivi, poiché in tal modo finirebbero per essere sottratte al contraddittorio e al dibattito processuale (Cass. 9517/02; Cass. 7335/13).

Ciò ha anche premito la diligenza e puntualità dell’Ufficio Legale Aogoi

IL GDP HA RICONOSCIUTO il diritto al risarcimento del danno alla reputazione professionale a favore di un gruppo di sanitari i cui nomi e cognomi erano stati riportati - poiché indagati a seguito del decesso di una paziente - in un articolo di un giornale locale di taglio ritenuto dal Giudice “chiaramente scandalistico”.

Il Giudice di Pace ha invero ritenuto che l’articolo non rispettasse il diritto di cronaca, non individuando utilità sociale alcuna nell’indicazione delle generalità dei medici allora indagati. Nel caso di specie, è stato infatti precisato che nemmeno la veridicità della notizia fosse sufficiente a giustificare la diffusione di informazioni offensive, avendosi pertanto un danno grave da lesione dell’immagine professionale dei medici, dovendo dare, al contrario, notizia del successivo provvedimento di archiviazione. Più precisamente, il Giudice di Pace ha ritenuto che l’informazione potesse essere resa meglio specificando le indagini in corso e la nomina di un perito da parte della Procura locale per lo svolgimento dell’autopsia.

Sotto questo punto di vista, la Corte di Cassazione ha di recente statuito che la regola di giudizio per ritenere un’inesattezza informativa come marginale ai fini di escludere il risarcimento dei danni da diffamazione è di ritenere tali solo le inesattezze che non mutano in peggio l’offensività della narrazione (Cass. 7757/2020).

Relativamente al criterio della verità nell’ambito della cronaca giudiziaria, anche il Tribunale di Milano ha precisato come il criterio della verità debba in tal caso intendersi riferito agli sviluppi di indagine e istruttori quali risultano al momento della pubblicazione dell’articolo, ad ogni modo sottolineando la necessità di un equo bilanciamento con altri diritti parimenti inviolabili e potenzialmente in conflitto come quello di tutela dell’onore e reputazione altrui. La libertà di diffusione del pensiero è tale da integrare una causa di giustificazione solo ove ricorra un interesse sui fatti da parte dell’opinione pubblica (principio di pertinenza), la correttezza di esposizione di tali fatti rispetto ai minimi requisiti di forma (principio di contenenza) e la corrispondenza tra fatti accaduti e fatti narrati (principio di verità oggettiva) (Tribunale Milano Sez. I, 20/11/2012).

A LIFE OF POSSIBILITIES

Da 10 anni al fianco degli specialisti per la salute della donna

Da 10 anni offriamo alle donne soluzioni terapeutiche innovative di alta qualità e alla portata di tutte, dalla contraccezione ai prodotti per il trattamento dell'endometriosi, dei fibromi uterini, dell'infertilità, dell'osteoporosi, dei disturbi del basso tratto genitale, fino alla linea dedicata alla menopausa.

Da 10 anni ci impegniamo ogni giorno per mantenere la nostra promessa: garantire alle donne di tutte le età "A life of possibilities", una vita vissuta appieno e in tutte le sue fasi riconoscendo tutte le possibilità che offre.

Una promessa che ci ha guidati fin qui e che si rinnova oggi, consapevoli che la cura migliore è fare promesse che possiamo mantenere.



www.gedeonrichter.it



GEDEON RICHTER
10 years in Italy