

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**  
**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**  
**CORSO DI LAUREA IN MAGISTRALE IN MEDICINA E**  
**CHIRURGIA**

Dipartimento di medicina interna e specialità mediche (DIMI)



**LA TELEMEDICINA NELLA GESTIONE**  
**DELL'ACROMEGALIA: MONITORAGGIO ATTIVO**  
**DEL PAZIENTE IN EPOCA COVID**

**Relatore:**

*Chiar.mo Professor Diego Ferone*

**Correlatore:**

*Dottor Federico Gatto*

**Candidato:**

*Lorenzo Mattioli*

Anno accademico 2020-2021

## INDICE

<b>1) INTRODUZIONE.....</b>	<b>4</b>
1.1. Acromegalia: Definizione.....	4
1.2. Epidemiologia.....	6
1.3. Clinica.....	7
1.4. Diagnosi.....	12
1.5. Trattamento.....	16
<b>2) SCOPO DELLO STUDIO.....</b>	<b>22</b>
<b>3) MATERIALI E METODI.....</b>	<b>24</b>
3.1. Pazienti: Caratteristiche ed arruolamento.....	24
3.2. Raccolta dati.....	25
1. Misurazione dei parametri vitali.....	25
2. Invio messaggi alert e/o motivazionali al paziente.....	25
3. Questionari al paziente:.....	28
Questionario di verifica assunzione terapia.....	29
Questionario di aderenza terapeutica.....	30
Questionario di regolarità di assunzione della/e terapia/e per deficit ormonali.....	30

Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACRO-QOL).....	32
Patient-Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire (PASQ)...	33
3.3. Materiale educativo.....	34
<b>4) RISULTATI.....</b>	<b>35</b>
4.1. Pazienti.....	35
4.2. Coinvolgimento pazienti.....	36
4.3. Completezza dati.....	37
4.4. Giorni di accesso al sistema.....	38
4.5. Utilizzo del sistema da parte dei pazienti.....	39
4.6. Frequenza di misurazione dei parametri vitali.....	40
4.7. Verifica assunzione della terapia.....	41
4.8. Aderenza terapeutica.....	42
4.9. Regolarità di assunzione della terapia per deficit ormonali.....	43
4.10. Compromissione osteoarticolare.....	45
4.11. Sintomatologia acro-specifica.....	46
4.12. Qualità della vita.....	47
<b>5) DISCUSSIONE.....</b>	<b>48</b>
<b>6) CONCLUSIONE.....</b>	<b>54</b>
<b>7) BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>55</b>

## **1. INTRODUZIONE**

### **1.1. Acromegalia: Definizione**

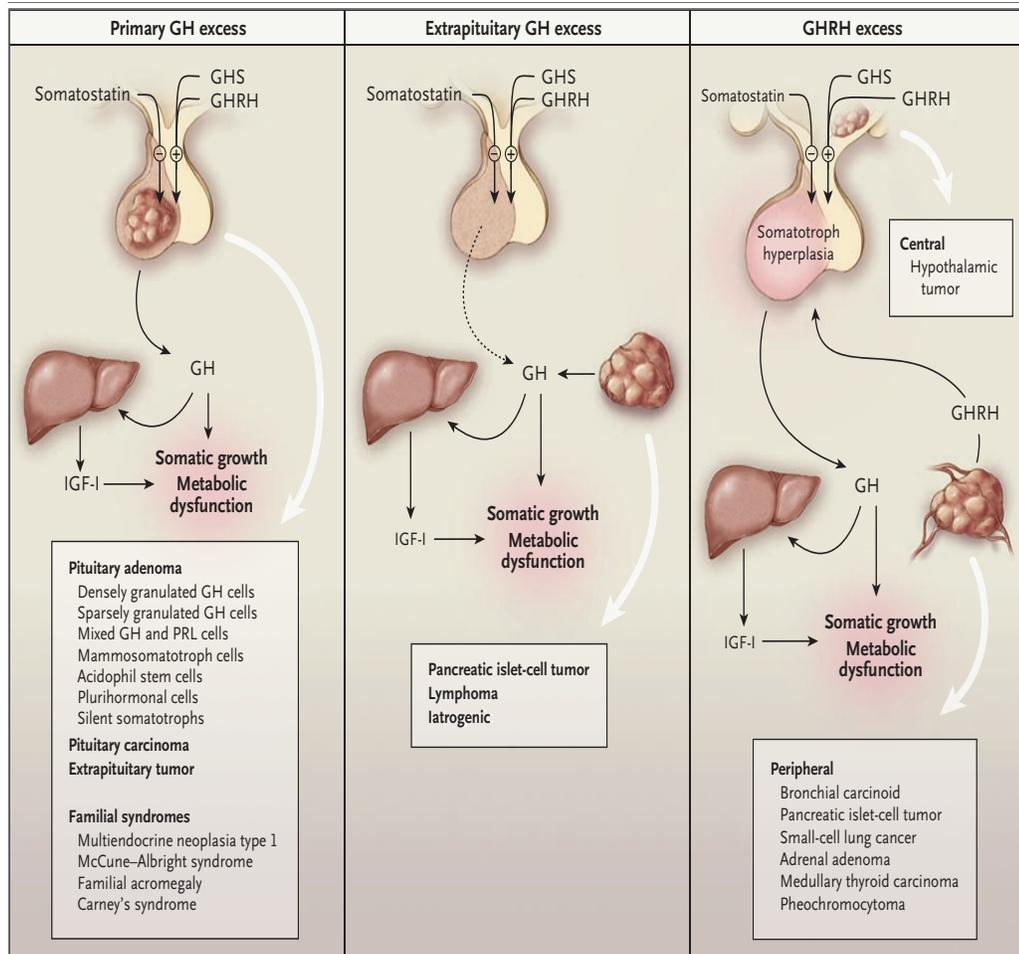
La acromegalia è una sindrome dovuta all'esposizione prolungata e costante ad elevati livelli circolanti di ormone somatotropo (GH) e, conseguentemente di *insulin growth-like factor1* (IGF-1) (Shlomo Melmed, 2006).

Generalmente tale incremento di livelli ormonali è dovuto alla presenza di un tumore ipofisario GH-secerne, la cui formazione può essere dovuta o a una cascata molecolare (regolata da fattori influenzanti l'interazione dinamica tra sviluppo delle cellule somatotrope, le loro condizioni trofiche e la secrezione ormonale), o ad alterazioni genetiche cellulari (che si sviluppano su un background di instabilità cromosomica, alterazioni epigenetiche e mutazioni) (Shlomo Melmed, 2006). Generalmente adenomi, i tumori ipofisari si distinguono in diversi istotipi, che si associano a una diversa presentazione ed evoluzione clinica: gli adenomi somatotropi densamente granulati, che si presentano in genere in pazienti di età superiore a 50 anni e crescono lentamente (Shlomo Melmed, 2006); gli adenomi sparsamente granulati, con una crescita più rapida e che si manifestano in pazienti più giovani (Shlomo Melmed, 2006); adenomi mammo-somatotropi che secernono sia GH sia prolattina e rappresentano circa il 25% dei casi (Shlomo Melmed, 2006). Causa estremamente rara di acromegalia è, invece, il carcinoma a cellule somatotrope (Shlomo Melmed, 2020).

Sebbene tale patologia sia data da un macroadenoma ipofisario GH-secerne

nel 70% dei casi, ci sono altre patologie o situazioni che possono comportare un aumento patologico di questi ormoni

. Le principali cause di acromegalia sono riportate in figura 1:



**Figura 1: Etiologia dell'Acromegalia (Shlomo Melmed, 2006).**

## **1.2 Epidemiologia**

L'acromegalia è una patologia rara, con un'incidenza di circa 3-10 casi/ 1 mln di abitanti / anno, ed una prevalenza di circa 7 casi per 100,000 abitanti (Gatto et al., 2018). Tali valori, tuttavia, sono variabili a seconda del luogo in cui è avvenuto lo studio epidemiologico (Holdaway & Rajasoorya, 1999);(Fernandez et al., 2010);(Burton et al., 2016)(Colao et al., 2004).

L'aumento di GH e IGF-1 sono correlati a disfunzioni sia somatiche che metaboliche che insorgono in modo progressivo nel tempo. Infatti, la malattia ha generalmente un ritardo diagnostico di 7-10 anni rispetto all'insorgenza dei sintomi (Shlomo Melmed, 2006) (Iannotti & Parker, 2013; J. Larry Jameson; A. S. FAuci, 2015)

## **1.3 Clinica**

Poiché l'azione dell'IGF-1 è pressoché ubiquitaria, si ha un interessamento multisistemico, con un'ampia gamma di segni e sintomi non facilmente intellegibili (Shlomo Melmed, 2006)

Tra gli effetti di un eccesso cronico di GH rientrano un'eccessiva crescita delle porzioni acrali e dei tessuti molli, una progressiva mal-occlusione dentale, bozze frontali prominenti, un'artrite degenerativa correlata all'eccessiva crescita dei tessuti condrale e sinoviale all'interno delle articolazioni, voce cavernosa, cefalea, iperidrosi maleodorante, cute oleosa, ipertrofia perineurale che provoca intrappolamento dei nervi, ipotonia muscolare prossimale, intolleranza ai carboidrati, ipertensione, neoplasie del colon, apnea istruttiva del sonno e disfunzioni cardiache (Shlomo Melmed, 2006). Nel caso in cui l'eccesso di ormone sussista in bambini o adolescenti in cui non è ancora avvenuta la saldatura dei dischi epifisari, si parlerà allora di Gigantismo (J. Larry Jameson; A. S. FAuci, 2015)

Gli effetti massa sono simili a quelli di altri macroadenomi ipofisari (maggiore di 10mm) e comprendono difetti del campo visivo, paresi dei nervi oculomotori, cefalee e insufficienza ipofisaria (Shlomo Melmed, 2006).

Spesso i pazienti sono costretti ad aumentare in modo progressivo la misura di scarpe, guanti, anelli o cappelli; queste modifiche possono verificarsi gradualmente ed è possibile che i pazienti, i familiari e il medico non le individuino. Un confronto con vecchie fotografie del paziente può essere utile per confermare il sospetto clinico di acromegalia (Iannotti & Parker, 2013)

Non trascurabili inoltre le numerose comorbidità cui l'Acromegalia può associarsi (Maione et al., 2017) (tabella 1): Comorbidità cardiovascolari. L'acromegalia non trattata per un periodo protratto è in grado di determinare una ipertrofia concentrica del miocardio con conseguente insufficienza cardiaca di tipo diastolico (Shlomo Melmed, 2006). Ipertensione, valvulopatie, aritmie e disfunzione endoteliale vascolare rappresentano ulteriori rilevanti complicanze cardiovascolari, le quali, insieme alle complicanze respiratorie e metaboliche, contribuiscono allo sviluppo e/o al peggioramento della patologia cardiaca e all'aumento del rischio cardiovascolare nell'acromegalia (Pivonello et al., 2017). Non a caso l'ipertensione è una delle comorbidità più comuni nell'acromegalia (Pivonello et al., 2017).

Comorbidità respiratorie. La seconda comorbidità più rilevante è quella a carico dell'apparato respiratorio. Le complicanze respiratorie, associate ad acromegalia, includono principalmente disturbi respiratori del sonno, in genere rappresentati dalla sindrome delle apnee notturne, e insufficienza respiratoria (Pivonello et al., 2017).

Complicanze osteo-articolari. L'acromegalia si associa a specifiche alterazioni articolari indotte da GH e IGF-1, che aumentano il rischio di artropatia (Giustina et al., 2014): in particolar modo, fino al 70% dei pazienti acromegalici hanno artropatia assiale e delle grandi articolazioni (Shlomo Melmed, 2006). Tali alterazioni, insieme alle modificazioni muscolo-scheletriche, risultano dovute a

ipertrofia cartilaginea, lassità tendinea, formazione di osteofiti e/o di calcificazioni periarticolari e sinovite, le quali contribuiscono a una riduzione dello spazio articolare, che potrebbe essere inizialmente reversibile (Giustina et al., 2014; Katznelson et al., 2014a; Shlomo Melmed, 2006), fino a giungere alla degenerazione articolare (Katznelson et al., 2014a), la quale potrebbe progredire nonostante il controllo biochimico della malattia. Il dolore dell'artropatia è uno dei sintomi più evidenti (Giustina et al., 2014) e può giustificare un significativo deterioramento funzionale nel tempo, conferendo un impatto negativo alla qualità di vita (QoL) dei pazienti con acromegalia (Giustina et al., 2014; Shlomo Melmed, 2006). L'acromegalia potrebbe associarsi a un aumentato rischio di fratture da compressione vertebrale malgrado una normale densità ossea (Katznelson et al., 2014a). L'eccesso di GH e di IGF-1, i quali giocano un ruolo chiave nel metabolismo osseo, porta ad aumentato ricambio osseo e a deterioramento della struttura ossea corticale e trabecolare; di conseguenza, il rischio di frattura è molto elevato in pazienti con acromegalia attiva di vecchia data (Giustina et al., 2014).

Frequentemente presenti sono le neuropatie periferiche associate a disturbi sensitivi a livello di mani e piedi, con sindrome del tunnel carpale nel 20-64% dei casi (Katznelson et al., 2014a).

Comorbidità metabolico-endocrine. Le comorbidità metaboliche associate ad acromegalia comprendono alterazioni del metabolismo glucidico e di quello

lipidico. Tra le prime sono incluse alterata tolleranza glucidica (IGT), alterata glicemia a digiuno (IFG) e diabete mellito tipo II (DM2) (Pivonello et al., 2017).

Le alterazioni del metabolismo lipidico associate ad acromegalia, invece, includono ipertrigliceridemia (Katznelson et al., 2014a; Pivonello et al., 2017) e riduzione dei livelli di colesterolo HDL (Giustina et al., 2014; Pivonello et al., 2017).

Inoltre, l'acromegalia si associa anche ad alterazione del metabolismo delle lipoproteine (Pivonello et al., 2017), in particolare con un aumento dei livelli circolanti di Lipoproteina-a (Lp-a) (Katznelson et al., 2014a; Pivonello et al., 2017). Apo A-1 e Apo E, coinvolte nel trasporto di trigliceridi e colesterolo (Pivonello et al., 2017), oltre a particelle piccole e dense di LDL (Katznelson et al., 2014a; Pivonello et al., 2017).

L'ipogonadismo viene rilevato in circa il 50% dei pazienti (Katznelson et al., 2014a; S Melmed et al., 2013), compromettendo la funzione sessuale, la fertilità, la composizione del corpo, il benessere e l'omeostasi ossea. L'ipogonadismo deriva dall'effetto massa del tumore (Giustina et al., 2014) e/o dalla concomitante iperprolattinemia (Giustina et al., 2014; S Melmed et al., 2013); tuttavia, spesso è reversibile, a meno che non si sia verificata una distruzione gonadotropa (S Melmed et al., 2013).

**Tabella 1: Manifestazioni cliniche dell'Acromegalia (Shlomo Melmed, 2006).**

<b>Local tumor effects</b>	<b>Visceromegaly</b>
Pituitary enlargement	Tongue
Visual-field defects	Thyroid gland
Cranial-nerve palsy	Salivary glands
Headache	Liver
<b>Somatic systems</b>	Spleen
Acral enlargement, including thickness of soft tissue of hands and feet	Kidney
Musculoskeletal system	Prostate
Gigantism	<b>Endocrine and metabolic systems</b>
Prognathism	Reproduction
Jaw malocclusion	Menstrual abnormalities
Arthralgias and arthritis	Galactorrhea
Carpal tunnel syndrome	Decreased libido, impotence, low levels of sex hormone-binding globulin
Acroparesthesia	Multiple endocrine neoplasia type 1
Proximal myopathy	Hyperparathyroidism
Hypertrophy of frontal bones	Pancreatic islet-cell tumors
<b>Skin and gastrointestinal system</b>	Carbohydrate
Hyperhidrosis	Impaired glucose tolerance
Oily texture	Insulin resistance and hyperinsulinemia
Skin tags	Diabetes mellitus
Colon polyps	Lipid
<b>Cardiovascular system</b>	Hypertriglyceridemia
Left ventricular hypertrophy	Mineral
Asymmetric septal hypertrophy	Hypercalciuria, increased levels of 25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub>
Cardiomyopathy	Urinary hydroxyproline
Hypertension	Electrolyte
Congestive heart failure	Low renin levels
<b>Pulmonary system</b>	Increased aldosterone levels
Sleep disturbances	Thyroid
Sleep apnea (central and obstructive)	Low thyroxine-binding-globulin levels
Narcolepsy	Goiter

## 1.4 Diagnosi

La maggior parte dei pazienti si presenta con sintomi di malattia conclamata (Shlomo Melmed, 2006) che quindi pongono un sospetto diagnostico (Figura 2).

La misurazione dei livelli di IGF-1 è raccomandata in pazienti con tipiche manifestazioni cliniche dell'acromegalia, specialmente alterazioni acrali e fisionomiche. Il dosaggio di IGF-1 è inoltre consigliato in presenza di alcune di queste condizioni associate: sindrome delle apnee notturne, diabete mellito di tipo 2, artrite debilitante, sindrome del tunnel carpale, iperidrosi ed ipertensione (Katznelson et al., 2014a, 2014b; Lavrentaki et al., 2017).

La diagnosi dell'acromegalia si basa su due criteri: (Shlomo Melmed, 2020)

- mancata soppressione a valori minimi di 0,4 µg/dL dei livelli di GH dopo 2 ore dal carico orale di glucosio (75 g)
- un aumento della concentrazione sierica del fattore di crescita insulino-simile (IGF-1), compreso in un range di normalità aggiustato per età e per sesso.

Secondo le recenti linee guida internazionali, per escludere una diagnosi di acromegalia è necessario un nadir di GH sierico <0.4 µg/L dopo un carico orale di glucosio; tuttavia, sebbene le attuali metodiche di dosaggio del GH abbiano migliorato la sensibilità, molti dosaggi non hanno un'accuratezza sufficiente per valori di GH <1 µg/L), quindi un cut-off di GH <1 µg/L dopo carico di glucosio risulta sufficiente per escludere la diagnosi) (Katznelson et al., 2014a). Nonostante un livello di GH random elevato possa essere suggestivo di acromegalia, singole misurazioni di GH random non sono solitamente

raccomandate (Katznelson et al., 2014a) a causa della caratteristica secrezione pulsatile di GH sia dall'ipofisi normale sia da quella adenomatosa (Katznelson et al., 2014a; Shlomo Melmed, 2006), della sensibilità della secrezione ormonale al sonno e delle modificazioni ormonali compatibili con l'età e con lo stato nutrizionale del paziente (Shlomo Melmed, 2006).

Le indagini di laboratorio per la diagnosi di acromegalia devono essere integrate con la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) dell'ipofisi e l'esame del campo visivo mediante campimetria quantitativa (Iannotti & Parker, 2013)

Se la risonanza magnetica non evidenzia la presenza di un adenoma, è indicata la misurazione delle concentrazioni plasmatiche del GHRH e l'esecuzione di una TC del torace e dell'addome per escludere la presenza di un tumore secernente GHRH (ad esempio un tumore pancreatico o un tumore polmonare a piccole cellule) (Iannotti & Parker, 2013)

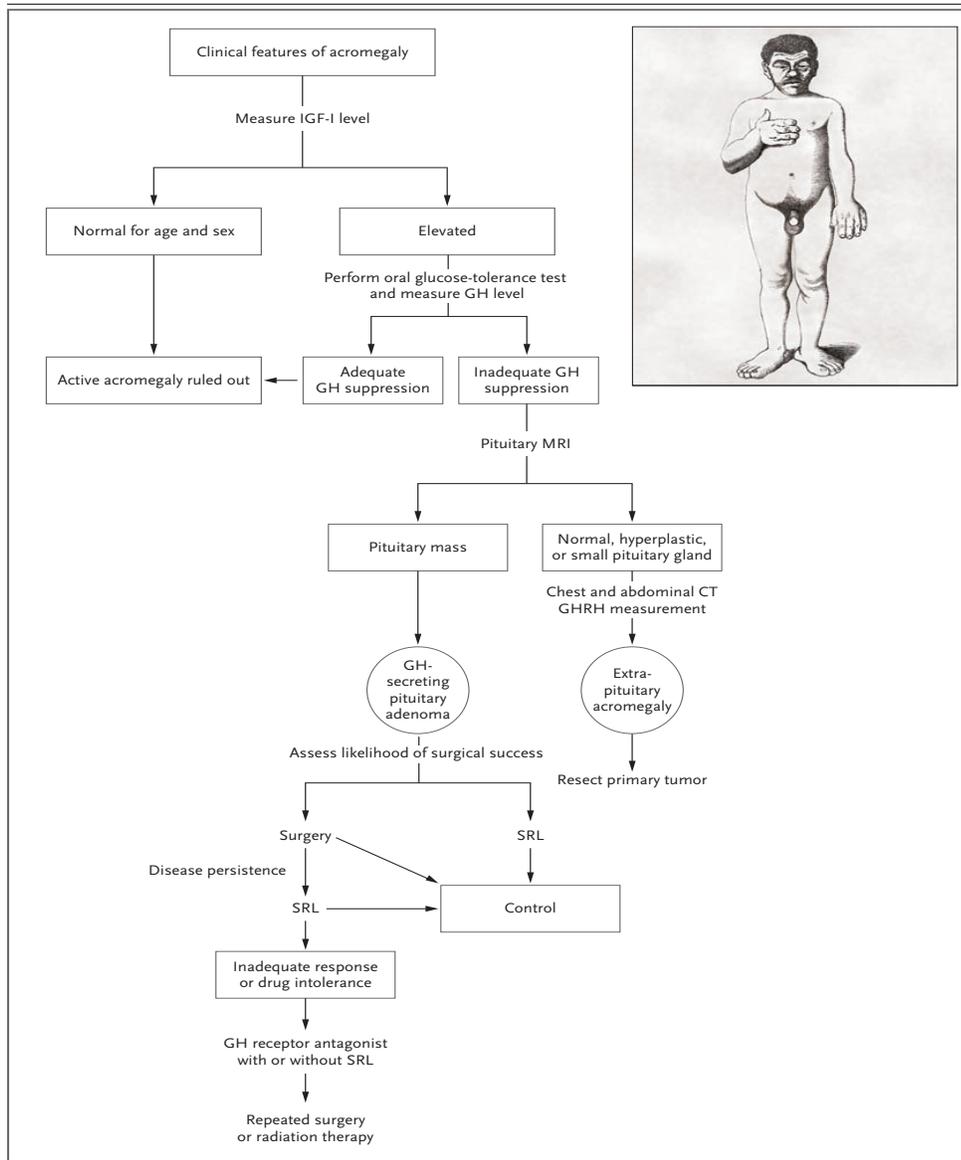
Sebbene la definizione di acromegalia sia strettamente correlata con l'aumento dell'ormone GH, un suo incremento non ha valore diagnostico perché:

- l'ormone GH è secreto in modo pulsatile nel corso della giornata
- la secrezione dell'ormone GH è variabile in relazione alle ore di sonno
- vi sono modifiche della concentrazione plasmatica di ormone Gh in relazione all'età ed allo stato nutrizione del soggetto
- i suoi livelli basali sono facilmente incrementati in corso di altre patologie assai comuni, ad esempio: diabete mellito scompensato, insufficienza renale e/o

epatica cronica o anche condizioni caratterizzate da malnutrizione proteico-calorica come l'anoressia.

-vi è una non-uniformità nelle varie strumentazioni impiegate nella valutazione di tale ormone (Shlomo Melmed, 2006).

Al contrario, i livelli di IGF-1 sono di rado falsamente elevati (risultano aumentati in gravidanza, con valori raddoppiati o triplicati rispetto al limite superiore del range di normalità) (Iannotti & Parker, 2013)



**Figura 2: Iter diagnostico dell'Acromegalia (Shlomo Melmed, 2006).**

La diagnosi inizia con il sospetto clinico che dovrà essere confermato da un aumento patologico dei valori di IGF-1e da una anomala risposta al test di stimolo con OGTT.

Per completezza, l'iter diagnostico si avvale di tecniche di imaging per la diagnosi eziologica. La tecnica di scelta è la RM della sella turcica per la ricerca di una neoplasia ipofisaria. Nel caso in cui essa fosse negativa allora, si amplia lo studio radiologico per la ricerca di cause extra- pituitarie di acromegalia.

A seguito della diagnosi segue un iniziale approccio terapeutico, chirurgico e/o medico.(Shlomo Melmed, 2006)

### **1.5 Trattamento**

Il trattamento è indicato per tutti i pazienti con acromegalia (Iannotti & Parker, 2013).

Gli obiettivi terapeutici sono (J. Larry Jameson; A. S. FAuci, 2015).

- Rimozione della massa sellare o controllo della crescita tumorale
- Controllo della secrezione di GH e IGF-1
- Risoluzione dei sintomi da compressione
- Conservazione dei tessuti e delle funzioni ipofisarie normali
- Trattamento di patologie coesistenti
- Prevenzione e trattamento di disordini metabolici
- Prevenzione della morte

Le opzioni terapeutiche comprendono la chirurgia, la radioterapia e la terapia farmacologica (Shlomo Melmed, 2006) e sono riassunte in figura 3

## **Terapia chirurgica**

La chirurgia transfenoidale è una metodica potenzialmente curativa e si considera il trattamento d'elezione nei microadenomi e macroadenomi resecabili. Nei macroadenomi con ampia estensione extrasellare, sebbene non curativa, la chirurgia può migliorare la risposta al trattamento medico. Il tasso di risoluzione è minore del 50% nei macroadenomi, mentre è superiore dell'80% quando si tratta di un microadenoma (Shlomo Melmed, 2006).

## **Radioterapia**

Si utilizza nei pazienti che non hanno risposto completamente al trattamento chirurgico, o nei casi in cui sia controindicato il trattamento medico (Shlomo Melmed, 2006). Attualmente è un trattamento di seconda o terza scelta. Diversi centri ora eseguono radiochirurgia stereotassica mediante gamma-knife. Questa tecnica richiede una precisa localizzazione della massa tumorale e il suo utilizzo è limitato dalla vulnerabilità delle strutture adiacenti, compreso il nervo ottico. I livelli di IGF-1si riducono molto lentamente dopo radioterapia ed il controllo della malattia può richiedere più di 15 anni. Non si utilizza nei pazienti con estensione soprasellare. Il rischio di ipopituitarismo a 10 anni è intorno al 20-50% (Shlomo Melmed, 2006).

## **Trattamento medico**

Il trattamento medico di scelta dell'acromegalia è costituito dagli **analoghi della somatostatina**, che normalizzano le concentrazioni di GH e IGF-1 nel 70% dei casi, e in un 50% dei pazienti determinano una regressione moderata del tumore (Shlomo Melmed, 2006)

-OCTREOTIDE. Si applica per via sottocutanea, con dosi giornaliere ripetute. Esistono anche formulazioni a lento rilascio (Octreotide LAR) in dose unica ogni 28 giorni.

-LANREOTIDE. Via intramuscolare o sottocutanea profonda, in dose unica, ogni 14 giorni, o 28 in caso di formulazioni a lento rilascio (Lanreotide autogel).

-PASIREOTIDE. È un analogo della somatostatina di seconda generazione che ha dimostrato di essere maggiormente efficace rispetto agli analoghi di prima generazione (Kasuki et al., 2018). Si somministra per via sottocutanea ogni 28 giorni, e il suo effetto collaterale più rilevante è l'iperglicemia.

Il PEGVISIOMAT è un farmaco che agisce come **antagonista del recettore del GH** e che ha dimostrato di normalizzare i livelli di IGF-1 in più del 95% dei casi, ma non ha alcuna azione sulle dimensioni del tumore, in quanto non riduce la secrezione dell'ormone GH (Kopchick et al., 2002). Si somministra in dosi giornaliere, per via sottocutanea. È indicato come trattamento di seconda scelta dopo gli analoghi della somatostatina, in caso in cui non si raggiungano gli

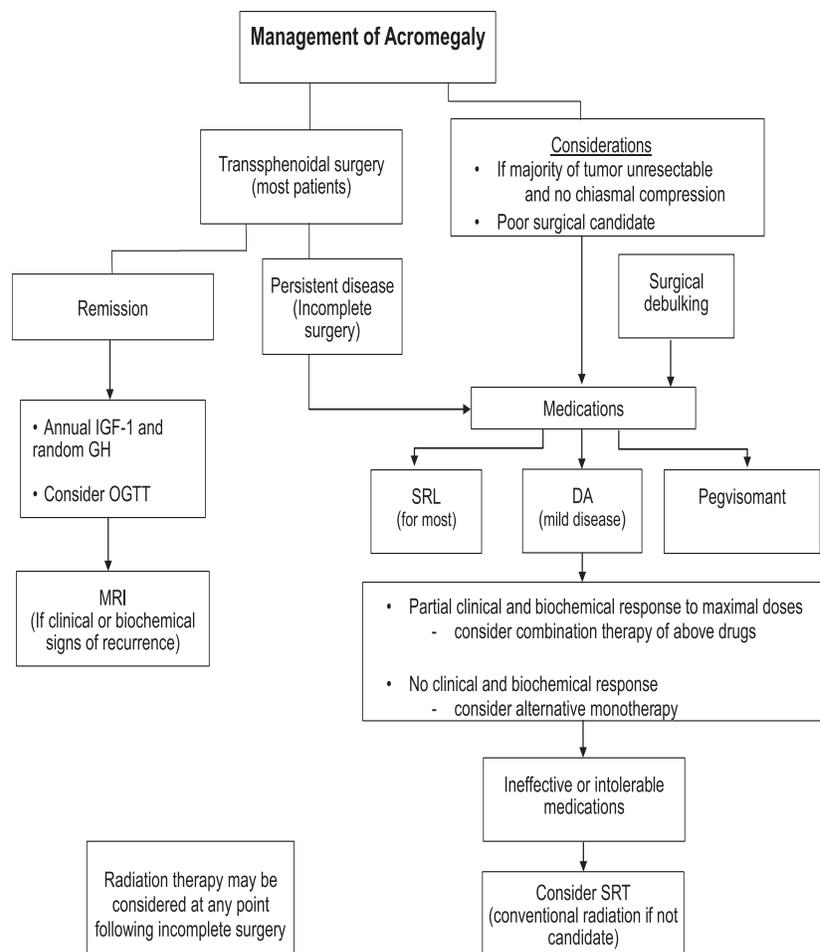
obiettivi di guarigione con questi farmaci, o qualora compaiano effetti secondari gravi. Alcuni effetti collaterali associati a questo farmaco sono: l'elevazione degli enzimi epatici, che richiede un monitoraggio periodico e la comparsa di lipodistrofia nel sito di somministrazione o a distanza da questo. (Katznelson et al., 2014a).

**Gli agonisti dopaminergici**, fondamentalmente la CABERGOLINA, possono essere utilizzati come trattamento coadiuvante in dosi superiori a quelle usate per il prolattinoma. Sono più efficaci in pazienti che presentano secrezione di PRL. Si usano solitamente in combinazione con gli agonisti della somatostatina in pazienti con risposta non ottimale a questi ultimi (Katznelson et al., 2014a).

La combinazione di terapie mediche può migliorare l'efficacia, ridurre gli effetti collaterali associati a un singolo farmaco, diminuire la frequenza delle iniezioni e la dose totale del farmaco e, potenzialmente, offrire un vantaggio in termini di costi e una migliore compliance durante il trattamento a lungo termine (Neggers et al., 2009).

A seconda della risposta terapeutica potremmo avere: un completo controllo della patologia (definito con un valore di GH  $<1$   $\mu\text{g/L}$  e valori di IGF-1 nella norma per età); un controllo parziale dell'acromegalia (riduzione dei valori di GH e/o di IGF-1  $>50\%$  rispetto ai valori basali senza una normalizzazione); un mancato controllo della patologia acromegalica (riduzione dei valori di GH e/o di IGF-1  $<50\%$  rispetto ai valori basali) (Colao et al., 2011).

Tutti i pazienti acromegalici necessitano di follow-up a lungo termine mediante dosaggio di IGF-1 per rilevare una eventuale recidiva. (Shlomo Melmed, 2006)



**Figura 3: Approccio terapeutico dell'Acromegalia** (Katznelson et al., 2014a).

Questo approccio si riferisce alla gestione di un paziente con adenoma ipofisario.

Dalla figura si può osservare come la prima scelta terapeutica sia l'approccio chirurgico. La terapia medica può essere utilizzata in prima linea dove la chirurgia non sia indicata, ma è soprattutto utilizzata in quei casi in cui la malattia persista anche dopo l'intervento.

La radioterapia è invece una terapia di terza scelta.(Katznelson et al., 2014a)

## **2. SCOPO DELLO STUDIO:**

Non sempre l'acromegalia può essere curata con un intervento chirurgico, ma può invece necessitare di un trattamento cronico. Tuttavia, l'aspettativa di vita delle persone con acromegalia ben controllata è paragonabile a quella della popolazione generale. Interrompendo l'assunzione del medicinale prescritto, i livelli di IGF-1 aumentano. Ciò significa che i sintomi si ripresenteranno e aumenterà il rischio di sviluppare complicanze a lungo termine, come malattie cardiovascolari, metaboliche, articolari ecc. Pertanto, è molto importante continuare ad assumere il trattamento prescritto e far presente al medico eventuali perplessità o dubbi. Attraverso il giusto trattamento può migliorare la qualità della vita del paziente riducendo l'impatto dell'acromegalia sulle attività quotidiane come il lavoro.

Lo studio ha come obiettivo quello di rendere immediato, semplice e preciso il follow-up dei pazienti affetti da acromegalia. Il paziente è facilitato nel ricordarsi di seguire correttamente la terapia assegnata non dimenticandosi la puntuale assunzione dei farmaci; inoltre, il medico ottiene dallo stesso paziente informazioni sullo stato di salute attraverso le risposte ai vari questionari trasmessi per via telematica ed alle misurazioni dei principali parametri vitali - pressione arteriosa, frequenza cardiaca e glicemia - effettuati dal paziente stesso. L'obiettivo di questo studio è quindi valutare l'impatto della telemedicina sul management complessivo dei pazienti affetti da acromegalia. In particolare, il

progetto si focalizza sulla valutazione dell'efficacia del monitoraggio effettuato anche per via telematica rispetto al follow-up standard.

L'importanza della telemedicina è particolarmente incrementata peraltro in questo periodo storico, ove, oltre ad aiutare medico e paziente nel management della patologia, riduce il rischio di esposizione a rischi di contagio in pazienti particolarmente fragili.

### **3. MATERIALI E METODI**

#### **3.1 Pazienti: caratteristiche arruolamento**

I pazienti con Acromegalia coinvolti nel progetto, della durata di 6 mesi, sono 30 in linea con il numero di dispositivi Motiva messi a disposizione da Philips per il progetto.

Sono stati arruolati nel mese di marzo 2020, raggiungendo il numero completo il giorno 19. Al 31 agosto 2020 dei 30 pazienti coinvolti 3 stanno completando il sesto mese di progetto mentre 27 hanno già concluso l'ultimo mese, rispettivamente 11 pazienti nel mese di luglio e 16 nel mese di agosto.

I pazienti sono stati arruolati secondo i seguenti criteri:

- pazienti in trattamento con farmaci indicati per la patologia (**Gruppo 1**: pazienti trattati con antagonisti dell'ormone della crescita; **Gruppo 2**: pazienti trattati con analoghi della somatostatina) oppure in remissione da più di 3 anni (**Gruppo 3**).
- compatibilità con la tecnologia digitale, per poter garantire un corretto utilizzo del tablet e del sistema informatico Motiva.

### **3.2 Raccolta dati:**

All'interno della soluzione Motiva sono state raccolte le seguenti informazioni.

**1. Misurazione parametri vitali:** compilati direttamente dal paziente o dal caregiver. I parametri registrati sono stati:

-Pressione: registrazione di due valori numerici rispettivamente per la pressione sistolica e diastolica, misurati in mmHg.

-Frequenza cardiaca: registrazione di un valore numerico corrispondente al numero di battiti del cuore al minuto (bpm).

-Glicemia: registrazione di un valore numerico corrispondente alla concentrazione di glucosio nel sangue (mg/dl).

**2. Invio messaggi alert e messaggi motivazionali al paziente:** questi messaggi vengono visualizzati direttamente sullo schermo del tablet. Essi sono stati configurati per poter essere inviati in modo programmato e automatico oppure sono stati inviati manualmente dai clinici di riferimento che hanno in cura il paziente. Sono stati configurati in base alle esigenze dei clinici, con l'obiettivo di rispondere alle loro necessità e andando incontro ai bisogni dei pazienti. È stato possibile creare dei messaggi standard da usare per più pazienti e/o inviare manualmente messaggi ad hoc ad un singolo paziente. Vengono di seguito riportati i contenuti proposti nel presente progetto:

-Reminder misurazioni non effettuate: invio di messaggi di testo con l'obiettivo di ricordare al paziente di misurare alcuni parametri.

-Alert parametri sopra soglia: invio di messaggi (di testo, accompagnati anche da suoni di alert) nel caso in cui la misurazione dei parametri, appena inserita, sia al di fuori di alcuni limiti soglia preimpostati. Ad esempio, in caso di Pressione sistolica > 180 mmHg e/o diastolica > 110 mmHg.

-Messaggi educazionali/motivazionali: invio di messaggi, programmati per un invio automatico o personalizzati per il singolo paziente dai clinici di riferimento, per formare il paziente su alcune caratteristiche della sua malattia, sulle cure oppure per motivare il paziente ad essere costante nell'assunzione dei farmaci e nell'aderenza alla terapia. È possibile inviare un messaggio che informa il paziente della presenza di video specifici nella relativa sezione.

Sono proposti i seguenti messaggi, validi per tutti i pazienti tranne quelli in remissione.

**Tabella 2: Esempi di messaggi motivazionali.**

<b>Messaggio</b>	<b>Orario</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Tipologia di segnale</b>	<b>Modalità di spegnimento dell'allarme</b>
“Seguire la terapia e attenersi alla prescrizione è molto importante anche se non avverti nessun sintomo”	9:30	Mensile (Giorno 1, 31, 61, 91, 121, 151)	Suoneria e vibrazione della durata di qualche secondo, con una ripetizione ogni 9 minuti	L'allarme verrà spento solo quando il paziente visualizza il messaggio
“Per maggiori informazioni sull'acromegalia, consulta la sezione video”	9:30	Mensile (Giorno 8, Giorno 38, ...)	Suoneria e vibrazione della durata di qualche secondo, con una ripetizione ogni 9 minuti	L'allarme verrà spento solo quando il paziente visualizza il messaggio

“Segui le indicazioni del medico: se ti è stato detto di misurare pressione e frequenza cardiaca oppure la glicemia, ricordati di farlo”	11:00	Ogni 7 giorni	Suoneria e vibrazione della durata di qualche secondo, con una ripetizione ogni 9 minuti.	L’allarme verrà spento solo quando il paziente visualizza il messaggio
--	-------	---------------	---	--

Il medico ha avuto la possibilità di impostare l’invio di messaggi al singolo paziente, sia con modalità d’invio immediata sia programmata per una specifica data e ora. Questa funzionalità è stata utilizzata dal medico per inviare, per esempio, il reminder di una visita prestabilita, scegliendo il testo del messaggio e il momento specifico in cui il sistema avrebbe inviato il messaggio sul tablet del paziente. Il messaggio è stato arricchito con informazioni relative alle modalità di preparazione alla visita o ai documenti da portare.

**3. Questionari al paziente:** vengono proposti i seguenti questionari:

**-Questionario di verifica assunzione terapia,** per pazienti del **Gruppo 1** (pazienti in trattamento con antagonisti dell’ormone della crescita).

Settimanalmente è stata inviata la seguente domanda a tutti i pazienti: “Negli

ultimi 7 giorni ti sei mai dimenticato di assumere i farmaci per l'acromegalia?"

con la possibilità di rispondere:

-questa settimana non era prevista nessuna somministrazione

-Non mi sono mai dimenticato

-Mi sono dimenticato 1 volta

-Mi sono dimenticato 2 volte

-Mi sono dimenticato 3 volte

-Mi sono dimenticato 4 volte

-Mi sono dimenticato 5 volte

-Mi sono dimenticato 6 volte

-Mi sono dimenticato 7 volte

**-Questionario di verifica assunzione terapia**, per pazienti del **Gruppo 2**

(pazienti in trattamento con analoghi della somatostatina). Mensilmente viene

inviata la seguente domanda a tutti i pazienti: "Nell'ultimo mese ti sei mai

dimenticato di assumere i farmaci per l'acromegalia?" con la possibilità di

rispondere:

-Questa mese non era prevista nessuna somministrazione

-Non mi sono mai dimenticato

-Mi sono dimenticato 1 volta

-Mi sono dimenticato 2 volte

**-Questionario di aderenza terapeutica:** relativamente alla terapia primaria, è stato inviato un questionario che misura l'aderenza terapeutica sulla base del self report mediante risposte a quattro domande chiuse:

1. Si è mai dimenticato di assumere/autosomministrarsi i farmaci per l'acromegalia?
2. A volte è poco attento nell'assunzione/autosomministrazione dei farmaci per l'acromegalia?
3. Quando si sente meglio, a volte, interrompe la terapia per l'acromegalia?
4. Quando si sente peggio, a volte, interrompe la terapia per l'acromegalia?

Il sistema segnala un alert al clinico se l'utente ha risposto "sì" a due o più domande. Ogni risposta positiva ha un punteggio di 0 ed ogni negativa di 1. I pazienti con un punteggio di 0-2 sono considerati non aderenti, quelli con punteggio di 3-4 sono considerati aderenti. Il questionario viene inviato con frequenza differenziata per diversi gruppi di pazienti e definita in base ai criteri riportati nella tabella seguente.

**-Questionario di regolarità di assunzione della/e terapia/e per deficit ormonali:** questionario che misura la regolarità di assunzione della/e terapia/e per deficit ormonali.

Settimanalmente viene inviata la seguente domanda a tutti i pazienti: “Quale terapia assumi per deficit ormonali?” con la possibilità di rispondere:

- Nessuna terapia
- Terapia per ipotiroidismo
- Terapia per ipocorticosurrenalismo
- Terapia per ipogonadismo

Se il paziente dichiara di assumere una determinata terapia, viene inviata una domanda successiva: “Indicare quante volte, negli ultimi 7 giorni, NON è stata assunta (es. per errore, dimenticanza, ecc.) la terapia” con la possibilità di rispondere:

- Questa settimana non era prevista nessuna somministrazione
- Non mi sono mai dimenticato
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- Non so

Per valutare la regolarità di assunzione di eventuali altre terapie oltre a quella già indicata, viene inviata nuovamente la domanda: “Assumi altre terapie per deficit ormonale oltre a quella precedentemente indicata?” con sempre la possibilità di rispondere:

- Nessun'altra terapia
- Terapia per ipotiroidismo
- Terapia per ipocorticosurrenalismo
- Terapia per ipogonadismo

**-Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACRO-QOL):** richiesto ogni 28 giorni a tutti i pazienti (anche quelli in remissione) per rilevare la percezione di salute del paziente ed eventuali limitazioni nelle attività quotidiane. I domini considerati importanti nella valutazione della percezione della salute del paziente nell'acromegalia sono: fisico, psicologico, sociale, la capacità di svolgere le attività quotidiane, i sintomi, le capacità cognitive, la percezione della salute, le anomalie del sonno, la funzione sessuale, l'energia / la vitalità, il dolore e la percezione del proprio corpo. (Badia et al., 2004).

**-Patient-Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire (PASQ):** richiesto settimanalmente a tutti i pazienti (anche quelli in remissione). Consiste di 5 sintomi correlati all'acromegalia (gonfiore dei tessuti molli, artralgia, mal di testa, sudorazione eccessiva e affaticamento), misurati su una scala da 0 a 8 punti (ad un punteggio più alto corrispondono sintomi più gravi) e anche attraverso un punteggio cumulativo (scala da 0 a 40 punti) che può essere calcolato sommando i singoli componenti (Broersen et al., 2021)

La seguente tabella riporta i questionari proposti e la frequenza di raccolta dei dati:

**Tabella 3: questionari proposti e frequenza raccolta dati.**

Questionario	Destinatari	Frequenza di somministrazione
Verifica assunzione terapia	Pazienti	Gruppo 1: settimanale Gruppo 2: mensile Gruppo 3: nessuna somministrazione
Questionario di aderenza terapeutica	Pazienti	Gruppo 1: settimanale Gruppo 2: mensile Gruppo 3: nessuna somministrazione
Regolarità di assunzione della/e terapia/e per deficit ormonali	Pazienti	Settimanale
Questionario di sintomatologia per	Pazienti	Mensile

valutare sintomi acro-specifici		
Questionario di sintomatologia per valutare la compromissione osteoarticolare	Pazienti	Bimestrale
Qualità della vita	Pazienti	Mensile

Se non diversamente indicato, tutti i questionari vengono inviati automaticamente alle 11:00.

**3.3 Materiale educativo:** video che forniscono alcuni dettagli relativi all'acromegalia, con lo scopo di formare i pazienti e i caregiver sulla patologia, affinché sia più consapevole della propria situazione clinica supportandolo lungo tutto il percorso di cura.

## **4. RISULTATI**

### **4.1 Pazienti:**

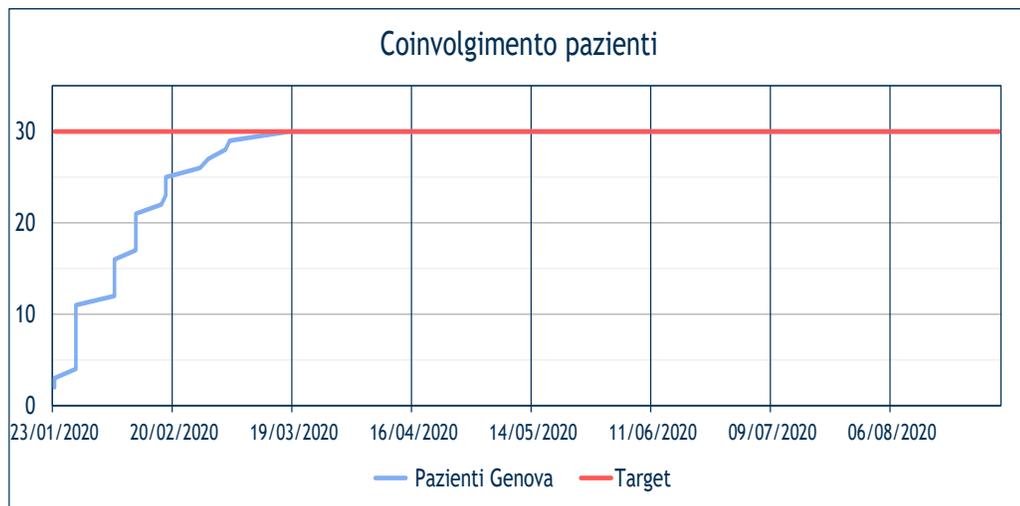
Su trenta pazienti, 17 erano donne e 13 uomini. La media dell'età dei pazienti all'inizio dello studio era di  $55 \pm 11,7$  anni. I pazienti che presentavano un macroadenoma ipofisario erano 11 (37%). 8 pazienti facevano parte del gruppo 1, 18 pazienti al gruppo 2 e 4 pazienti al gruppo 3. All'inizio dello studio, 5 pazienti stavano assumendo Pasireotide, 4 pazienti Sandostatina, 6 pazienti Ipstyl, 4 pazienti Ipsyl+Somavert, 3 pazienti Sandostatina+Somavert, 1 paziente o Sandostatina+Dostinex e 1 Ipstyl+Dostinex. Su trenta pazienti, 23 avevano effettuato neurochirurgia (23%).

Il valore medio di GH all'inizio dello studio era di  $2,12 \pm 3,03$ . Il valore medio di IGF-1 era di  $184,5 \pm 65,9$  (87-415)  $\mu\text{g/L}$  con un IGF-1 xULN (upper limit of normality) di  $0,83 \pm 0,3$  (0,4-1,98). Venticinque pazienti avevano un IGF-1  $\leq 1$  xULN, 5 pazienti presentavano un valore maggiore di 1 (1,00-1,98).

#### 4.2 Coinvolgimento pazienti:

Il reclutamento dei pazienti ha avuto inizio il 23/01/2020 e, nel mese di marzo, il numero dei pazienti coinvolti ha raggiunto il target di 30 (figura 4).

Al termine del progetto solo un paziente ha usato poco il tablet attuando meno di 5 accessi.



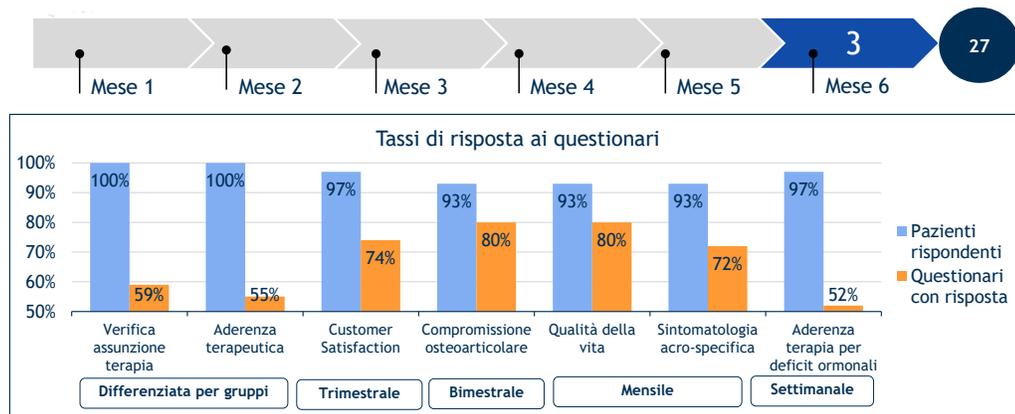
**Figura 4. Coinvolgimento dei pazienti nel tempo.**

### 4.3 Completezza dei dati:

Al 31 Agosto 2020, 3 pazienti stavano completando il sesto mese di progetto mentre i restanti 27 avevano già completato l'ultimo mese, rispettivamente 11 pazienti a Luglio e 16 ad Agosto.

Quasi tutti i pazienti hanno risposto a tutti i questionari almeno una volta ad eccezione di uno solo che invece non ha mai risposto ad alcun questionario (figura 5).

Il tasso di risposta più basso si è registrato nel questionario settimanale inerente all'aderenza terapeutica per i deficit ormonali.

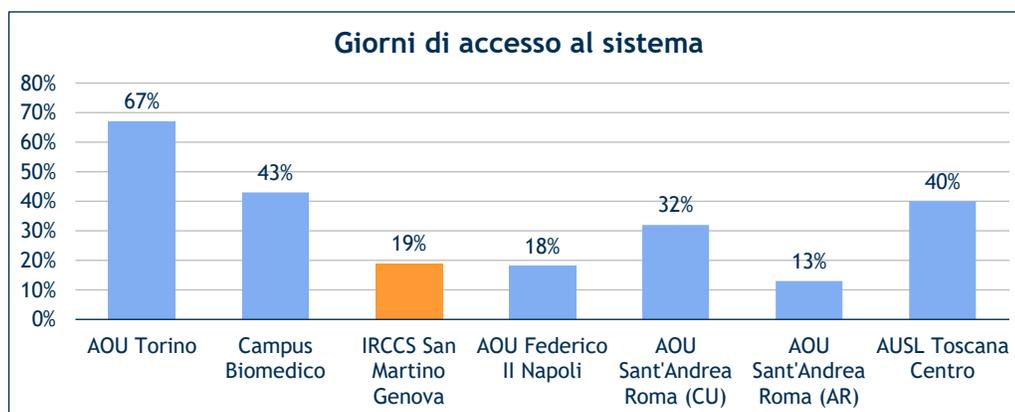


**Figura 5. Tasso di risposta ai questionari posti.** Sull'asse delle ordinate è riportata la percentuale di risposta e di compilazione dei questionari.

#### 4.4 Giorni di accesso al sistema

I pazienti hanno utilizzato il tablet fornito per lo studio per il 19 % (in media) del tempo totale dello studio (6 mesi). Il tempo di utilizzo del tablet è stato rapportato iconograficamente con il tempo di utilizzo medio del tablet in altri studi di altri centri (figura 6).

Nel grafico è riportata la percentuale media di giorni in cui ogni paziente ha effettuato almeno un accesso al sistema. Nel grafico sono riportati anche i dati d'accesso di altri studi clinici condotti in regioni diverse.



**Figura 6. Giorni di accesso.** Nel grafico è riportata la percentuale media di giorni in cui ogni paziente ha effettuato almeno un accesso al sistema. Nel grafico sono riportati anche i dati d'accesso di altri studi clinici condotti in regioni diverse.

#### 4.5 Utilizzo del sistema da parte dei pazienti

I pazienti hanno effettuato l'accesso al tablet con una frequenza molto variabile. Il grafico mostra la percentuale di giorni di utilizzo per ogni paziente registrate durante tutta la durata dello studio. Dal grafico si può osservare come la maggior parte dei paziente abbia eseguito una percentuale significativa di accessi; solo un paziente ne ha eseguiti pochi (figura 4).

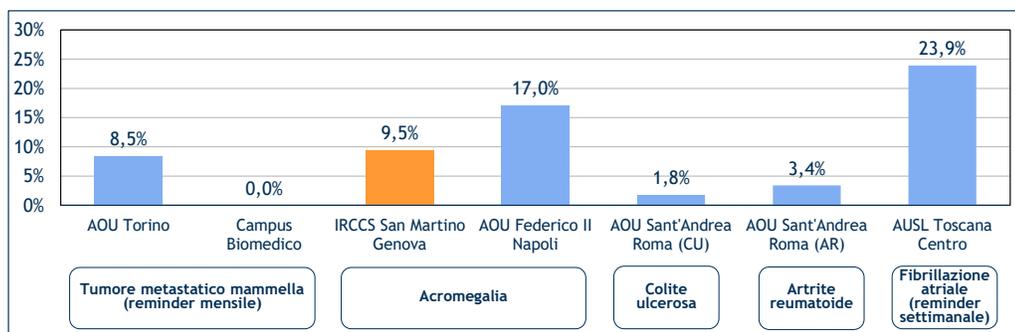


**Figura 7. Percentuale di giorni con almeno un accesso per ogni paziente.** Nel grafico sono riportati, nell'asse delle ordinate, il numero in percentuale dei giorni d'accesso al sistema; nell'asse delle ascisse, i singoli pazienti.

#### 4.6 Frequenza di misurazione dei parametri vitali

I pazienti reclutati nello studio condotto all'interno dell'IRCCS San Martino Genova mediamente hanno misurato almeno un parametro vitale (pressione, frequenza cardiaca e glicemia) nel 9,5% dei giorni totali da quando gli è stato consegnato il tablet.

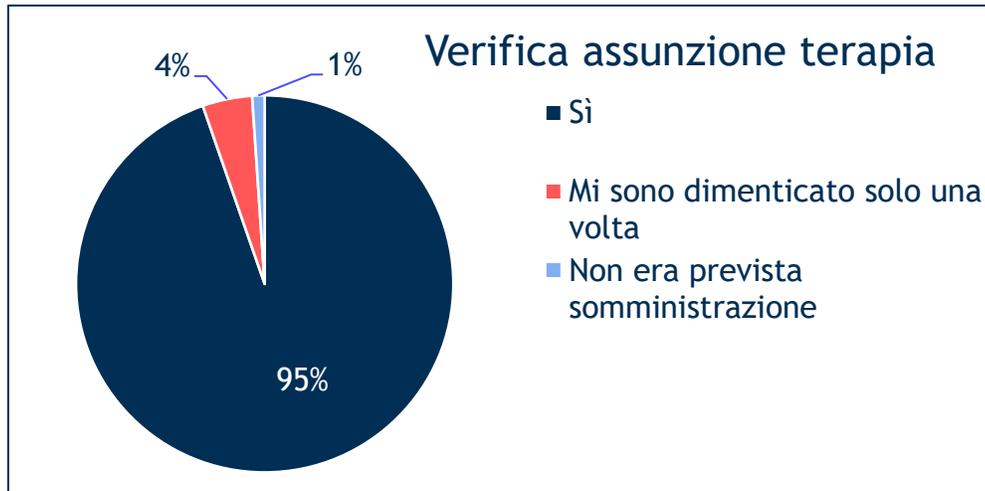
Tale percentuale è stata rapportata a quella di altri diversi studi incentrati su diverse patologie di pertinenza specialistica (figura 8).



**Figura 8. Misurazione dei parametri vitali.** Nel grafico è riportata la percentuale di giorni in cui un paziente misura almeno uno dei propri parametri vitali.

#### 4.7 Verifica assunzione terapia

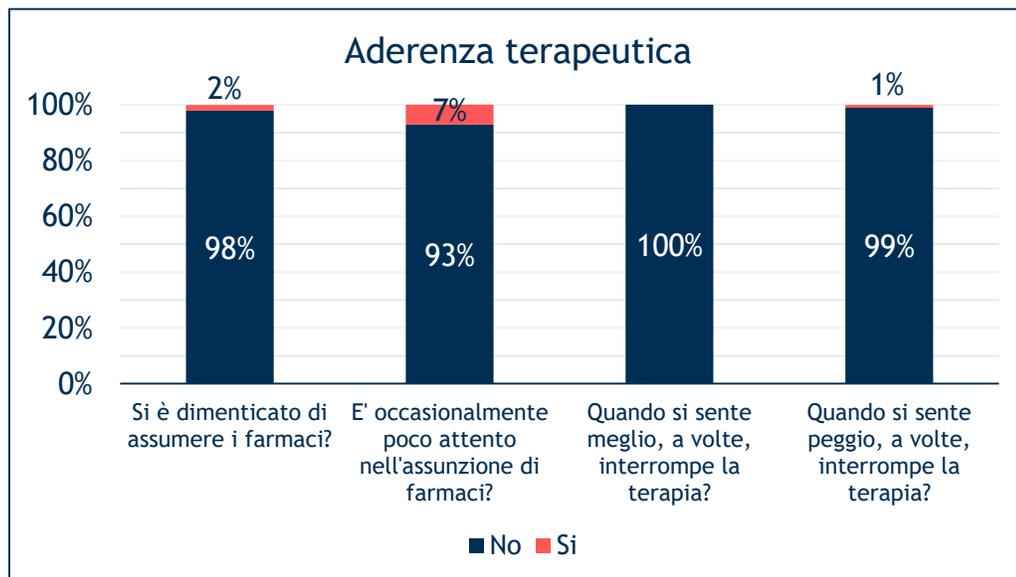
Il 95% dei pazienti ha assunto la terapia con regolarità, il quattro per cento ha dimenticato solo una volta la terapia e nell'uno per cento dei casi nessuna somministrazione farmacologica era prevista (figura 9).



**Figura 9. Assunzione della terapia.** Nel grafico a torta sono mostrate le percentuali di risposta circa la domanda: “Nell’ultimo mese ti sei mai dimenticato di assumere i farmaci per l’acromegalia?”

#### 4.8 Aderenza terapeutica

Il 2% dei pazienti si è dimenticato di assumere i farmaci, il 7% dei pazienti dichiara di essere occasionalmente poco attento nell'assunzione dei farmaci, nessun paziente ha mai interrotto la terapia nel momento in cui la sintomatologia clinica risultasse più attenuata e solo l'1% dei pazienti ha interrotto la terapia in concomitanza ad un eventuale peggioramento della sintomatologia clinica (figura 10).

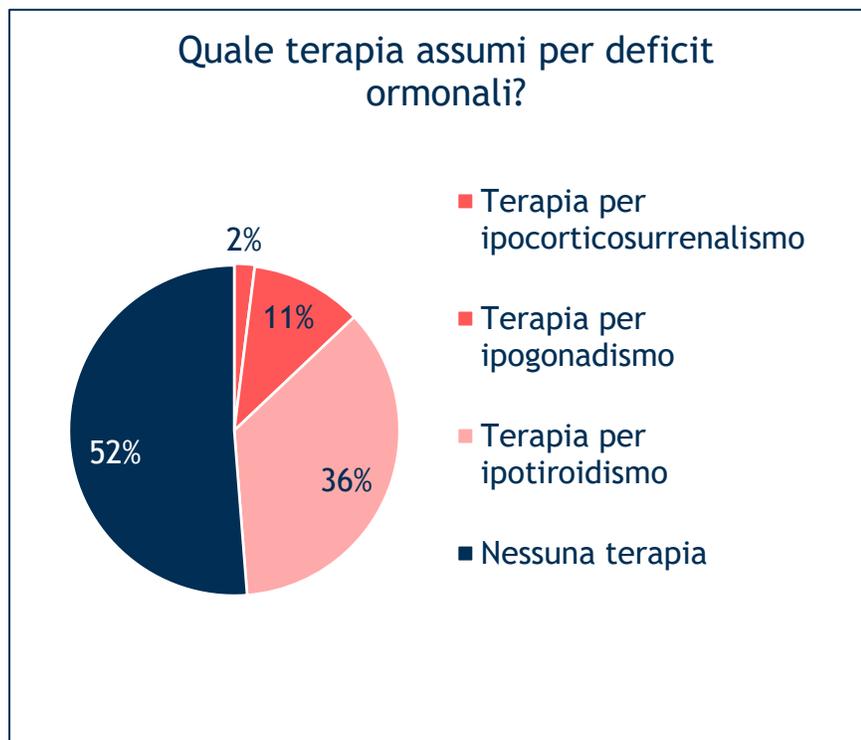


**Figura 10. Aderenza alla terapia.**

#### 4.9 Regolarità di assunzione della terapia per deficit ormonali

Venti-nove pazienti hanno compilato almeno una volta il questionario di regolarità di assunzione delle terapie per deficit ormonali: 15 dei rispondenti assume terapie per deficit ormonali.

In particolare, il 2% dei pazienti assume terapia sostitutiva per ipocorticosurrenalismo, l'11% assume terapia per ipogonadismo, il 36% assume terapia per ipotiroidismo ed il 52% dei pazienti non assume terapia per deficit ormonali (figura 11).



**Figura 11. Terapia ormonale sostitutiva.** Nel grafico a torta sono riportate le percentuali di assunzione della terapia sostitutiva.

Del 48% dei pazienti che assumono terapia sostitutiva, l'89% non si è mai dimenticato della assunzione della terapia nell'ultima settimana, il 5% dei pazienti riferisce di non aver assunto la terapia da 1 a 6 volte negli ultimi sette giorni ed il 6% riferisce che in quella settimana non avrebbe dovuto effettuare alcuna somministrazione (figura 12).

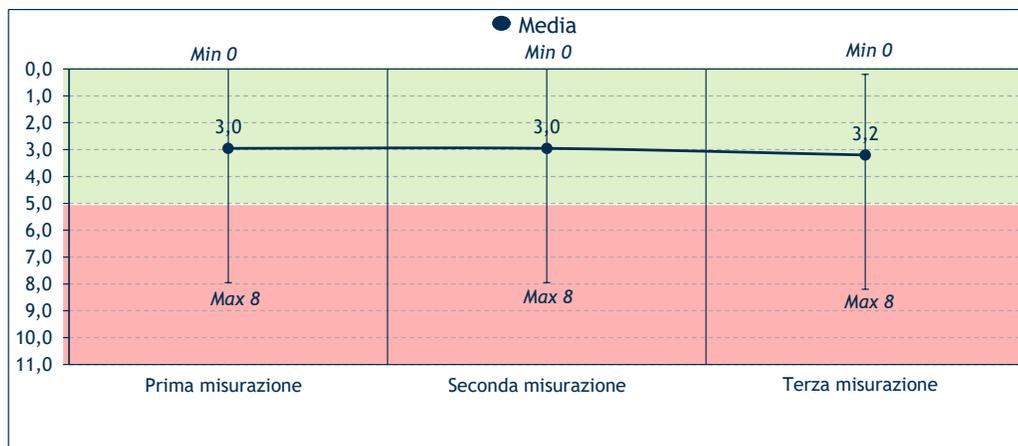


**Figura 12 Aderenza settimanale alla terapia.**

#### 4.10 Compromissione osteoarticolare

Venti pazienti su 30 hanno compilato i questionari riguardanti il coinvolgimento delle articolazioni.

I pazienti hanno mostrato in media una compromissione di 3 distretti corporei (min 0; max 11), tuttavia il 40% ha superato almeno una volta i 5 distretti compromessi, soglia impostata per generare l'alert automatico visualizzabile dal personale clinico (figura 13).



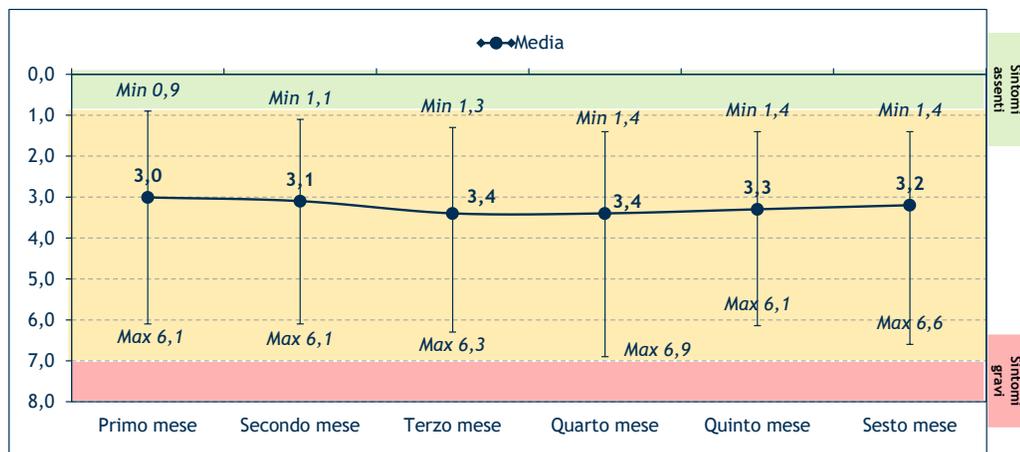
**Figura 13 Compromissione osteoarticolare.** Nel grafico sono riportati, nell'asse delle ordinate, il numero assoluto di articolazioni coinvolte; nell'asse delle ascisse, le valutazioni della compromissione articolare (cadenza bimestrale).

#### 4.11 Sintomatologia acro-specifica

Diciassette pazienti su 30 hanno compilato i questionari a loro disposizione sulla sintomatologia acro-specifica.

In media i pazienti hanno ottenuto un punteggio al PASQ pari a 3,2 (min 0,9; max 6,9).

Il 47% dei pazienti ha superato almeno una volta la soglia di 7, impostata per generare l'alert automatico visualizzabile dal personale clinico (figura 14).



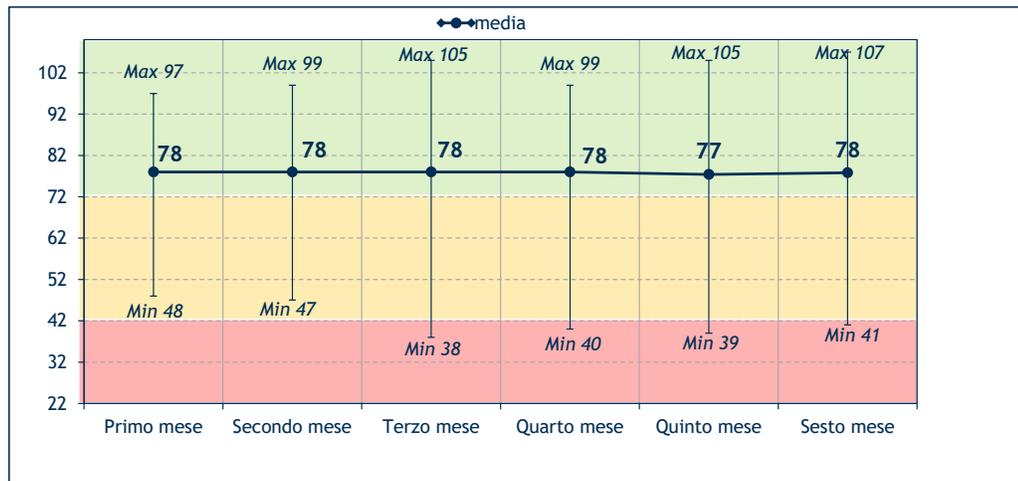
**Figura 14. Patient-Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire (PASQ)**

Nel grafico vengono riportati sull'asse delle ordinate il punteggio ottenuto al questionario; sull'asse delle ascisse, la cadenza delle osservazioni (mensile).

#### 4.12 Qualità della vita

Diciassette pazienti su 30 hanno compilato i questionari a loro disposizione sulla qualità di vita.

La media punteggio ottenuto al questionario ACRO-QOL si è mantenuta costante ad ogni osservazione programmata (78), tuttavia si segnala una importante variabilità tra l'osservazione dei vari pazienti (figura 15).



**Figura 15. Qualità della vita.** Nel grafico vengono riportati sull'asse delle ordinate il punteggio ottenuto al questionario ACRO-QOL; sull'asse delle ascisse, la cadenza delle osservazioni (mensile).

## 5. DISCUSSIONE

L'obiettivo di questo studio è valutare l'impatto della telemedicina nella gestione dell'acromegalia. In particolare, i principali items di questo studio sono l'aderenza terapeutica, la qualità di vita e la clinica del paziente.

L'acromegalia è una patologia cronica caratterizzata da un elevato tasso di comorbidità che richiede una terapia specifica da mantenere nel tempo (Maione et al., 2017).

Proprio per questo motivo, è importante l'impatto della telemedicina sul management complessivo dei pazienti affetti da acromegalia. In particolare, il progetto si focalizza sulla valutazione dell'efficacia del monitoraggio effettuato anche per via telematica rispetto al follow-up standard.

Recenti studi hanno comprovato l'efficacia della telemedicina in svariati campi specialistici, ad esempio, in oncologia (Shirke et al., 2020), in diabetologia (McDonnell, 2018), nelle malattie infiammatorie intestinali (Quinn et al., 2019), nella fibrillazione atriale (*Mobile Photoplethysmographic Technology to Detect Atrial Fibrillation | Elsevier Enhanced Reader*, n.d.) e nell'ambito della Antimicrobial stewardship (dos Santos et al., 2019).

Soprattutto nel periodo Covid-19, si è notata l'importanza di poter limitare l'accesso dei pazienti nelle strutture sanitarie e di conseguenza anche la probabilità di contagio. Al contrario si sono notate delle criticità nell'attuazione di tale metodica come, ad esempio, problemi inerenti i costi (Flodgren et al., 2015), alle capacità tecniche dei pazienti nel saper utilizzare i device e, in alcuni

casi, riguardo l'efficacia della telemedicina sul monitoraggio clinico del paziente (McDonnell, 2018).

Per ridurre il bias dell'incapacità di utilizzo dei dispositivi, la selezione dei pazienti che sono stati arruolati per il nostro studio prevedeva l'uso quotidiano di smartphone, non solo al fine di eseguire telefonate. In tal modo sono stati selezionati esclusivamente pazienti con le capacità tecniche di base necessarie al fine di completare i questionari e le richieste proposte dal tablet.

I risultati dello studio sono stati influenzati positivamente dal periodo covid in quanto è verosimile che il periodo di quarantena abbia favorito ancora di più l'utilizzo del tablet. Infatti, la quasi totalità dei pazienti ha utilizzato in maniera corretta il dispositivo: su 30 pazienti arruolati, solo uno non ha attuato un significativo utilizzo del tablet.

Questo dato, aggiunto al fatto che sono stati arruolati soggetti con un'età media di 55 (23-73) anni, ci fa intendere come in realtà la possibilità di utilizzare tale dispositivo sia alla portata di tutti senza grosse limitazioni. Tale risultato, tuttavia, necessita di conferma da parte di studi più ampi ed eventualmente multicentrici.

Un altro dato molto importante è la continuità dell'uso del tablet nei 6 mesi in cui è avvenuto lo studio. Questo progetto è stato paragonato ad altri condotti in diverse regioni italiane ed inerenti ad altre patologie croniche: l'artrite reumatoide, la colite ulcerosa, fibrillazione atriale ed il tumore metastatico della mammella. Sebbene la percentuale di accessi possa risultare minore rispetto alla maggior parte degli altri studi (maggiore solo rispetto allo studio condotto

all'AOU Federico II di Napoli (acromegalia) e AOU Toscana Centro (FA) bisogna considerare che l'acromegalia è una patologia rara. Peraltro, nel presente studio non sono state richieste rilevazioni giornaliere, ciò-nonostante si registra comunque un buon livello di ingaggio. Tuttavia, i tassi di accesso sono risultati molto eterogenei tra i diversi pazienti calando nel corso dei mesi.

Dato estremamente importante è l'aderenza alla terapia. Si considerano sia la terapia della patologia di base sia i farmaci che devono essere assunti per i deficit ormonali o le comorbilità presenti.

Sebbene la terapia di prima linea dell'acromegalia sia chirurgia, una significativa percentuale (circa 40% (Shlomo Melmed, 2020) di pz sono costretti a continuare con una terapia farmacologica per il mantenimento del controllo della patologia stessa (Katznelson et al., 2014a). Infatti, dei 30 pazienti arruolati solo 4 appartenevano al Gruppo 3 ovvero quelli che all'inizio dello studio non assumevano alcuna terapia.

Ventinueve pazienti hanno compilato almeno una volta il questionario sulla regolarità di assunzione della terapia per i deficit ormonali, il 52% non assumeva terapia. Alla luce di questi dati si può capire che la presenza dei deficit ormonali è estremamente frequente (circa il 50%) e questo comporta l'aggiunta di farmaci che il paziente acromegalico deve ricordarsi di assumere.

Analizzando anche le altre comorbilità, si può notare come gran parte dei pazienti abbia anche altre patologie come il diabete, l'ipertensione o ipercolesterolemia che richiedono trattamenti aggiuntivi. Questi dati non si discostano da ciò che è

stato già precedentemente descritto in letteratura (dallo studio condotto da Maione et al).

Nel nostro studio, si è registrata una quasi completa aderenza terapeutica dei pazienti. In particolare, è stato possibile osservare che l'89% dei pazienti non si sia mai dimenticato di assumere la terapia settimanale. Si può quindi ritenere che il tablet abbia funzionato come reminder sull'assunzione della terapia.

All'inizio dell'arruolamento, i pazienti presentavano un tasso di controllo di malattia dell'80% secondo i valori di IGF-1. Questo dato è in linea con alcuni studi in letteratura. IN particolare Carmichael JD e col riportavano che l'82,5% dei pazienti acromegalici, raggiungevano il controllo biochimico dopo aver intrapreso terapia chirurgica e/o medica (Neggers et al., 2009). Lo studio basato sul registro tedesco dell'acromegalia riportava un tasso di successo secondo IGF-1 del 76,9% (Schöfl et al., 2013). Sesmilo e col invece riportavano un tasso di controllo biochimico dell'IGF-1 del 76% (Sesmilo et al., 2013).

Sarà sicuramente molto interessante andare a valutare in un futuro studio a lungo termine se l'utilizzo dei tablet possa favorire un ulteriore miglioramento del controllo della malattia e della sintomatologia ad essa correlata, sia nei pazienti con valori biochimici ottimali, ma soprattutto in quelli nei quali la patologia non era ancora controllata.

Oltre l'obiettivo principale dell'aderenza terapeutica e del monitoraggio a distanza, un altro obiettivo fondamentale è stato verificare se la sintomatologia dei pazienti si sia modificata positivamente dopo l'utilizzo del tablet.

Nel presente lavoro sono stati proposti vari questionari tra cui il Patient-Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire (PASQ), questionari sulla sintomatologia osteo-articolare e questionari sulla qualità della vita nel paziente acromegalico come l'ACRO-QOL.

Su trenta pazienti, 20 hanno compilato i questionari riguardanti il coinvolgimento osteo-articolare. In media hanno mostrato un coinvolgimento di 3 distretti corporei (min 0; max 11), tuttavia il 40% ha superato almeno una volta i 5 distretti compromessi, soglia impostata per generare l>alert automatico visualizzabile dal personale clinico.

Il questionario PASQ richiesto settimanalmente a tutti i pazienti (anche quelli in remissione) consisteva nella valutazione di 5 sintomi correlati all'acromegalia (gonfiore dei tessuti molli, artralgia, mal di testa, sudorazione eccessiva e affaticamento), misurati su una scala da 0 a 8 punti (ad un punteggio più alto corrispondono sintomi più gravi) e anche attraverso un punteggio cumulativo (scala da 0 a 40 punti) che poteva essere calcolato sommando i singoli componenti (Broersen et al., 2021). Diciassette pazienti su 30 hanno compilato il questionario e, in media, hanno ottenuto un punteggio pari a 3,2 (min 0,9; max 6,9); il 47% ha superato la soglia di 7, impostata per generare l>alert automatico.

L'ultimo questionario proposto è l'ACRO-QOL, richiesto ogni 28 giorni a tutti i pazienti (anche quelli in remissione) per rilevare la percezione di salute del paziente ed eventuali limitazioni nelle attività quotidiane. I domini considerati

nella valutazione della percezione della salute del paziente nell'acromegalia sono: fisico, psicologico, sociale, la capacità di svolgere le attività quotidiane, i sintomi, le capacità cognitive, la percezione della salute, le anomalie del sonno, la funzione sessuale, l'energia / la vitalità, il dolore e la percezione del proprio corpo (Badia et al., 2004). Diciassette pazienti su 30 hanno compilato il questionario a loro disposizione e il punteggio medio ottenuto è di 78 (min 38; max 107). Mediamente i pazienti hanno mostrato una buona qualità della vita, con un punteggio medio che rimane costante, tuttavia si evidenzia un'elevata variabilità interpaziente nel corso dei mesi analizzati.

Alla luce dei dati ricavati dagli ultimi tre questionari (questionario riguardante la sintomatologia osteo-articolare, PASQ e ACRO-QOL) si può dedurre come tale studio non abbia apportato una significativa riduzione della sintomatologia acrospecifica, della sintomatologia osteo-articolare o della qualità di vita in sé. Ha tuttavia permesso una comunicazione più rapida di tali sintomi ai propri dottori così da poter analizzare in tempo reale le esigenze del singolo paziente e agire di conseguenza.

È tuttavia importante contestualizzare tale sintomatologia nel periodo storico in cui è stato effettuato lo studio. Infatti, i mesi di quarantena intercorsi durante pandemia Covid-19 hanno verosimilmente influenzato negativamente la salute psicologica dei candidati potendo così alterare la percezione soggettiva della sintomatologia specificatamente legata alla malattia acromegalica.

## **6. CONCLUSIONE**

L'uso del tablet si è rivelato essere valido nell'aiutare il paziente nell'assunzione puntuale della terapia sia della patologia di base sia delle comorbidità.

L'ottantanove per cento dei pazienti non si è mai dimenticato di assumere la terapia, quindi il tablet è stato verosimilmente efficace.

I questionari proposti hanno permesso una più rapida comunicazione dei sintomi così da poter analizzare in tempo reale le esigenze del paziente ed intervenire di conseguenza.

E' necessario considerare tuttavia che il periodo Covid-19 ha verosimilmente influenzato negativamente la percezione soggettiva della sintomatologia legata alla malattia acromegalica.

I risultati di questo studio sottolineano l'importanza dell'utilizzo della telemedicina nell'ambito delle patologie croniche completando l'assistenza *de visu*, che rimane da considerarsi il cardine del rapporto tra medico e paziente.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- Badia, X., Webb, S. M., Prieto, L., & Lara, N. (2004). Acromegaly quality of life questionnaire (AcroQoL). In *Health and Quality of Life Outcomes* (Vol. 2, p. 13). <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-13>
- Broersen, L. H. A., Zamanipoor Najafabadi, A. H., Pereira, A. M., Dekkers, O. M., van Furth, W. R., & Biermasz, N. R. (2021). Improvement in Symptoms and Health-Related Quality of Life in Acromegaly Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *106*(2), 577–587. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa868>
- Burton, T., Le Nestour, E., Neary, M., & Ludlam, W. H. (2016). Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary*, *19*(3), 262–267. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0701-2>
- Colao, A., Auriemma, R. S., Lombardi, G., & Pivonello, R. (2011). Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. In *Endocrine Reviews* (Vol. 32, Issue 2, pp. 247–271). <https://doi.org/10.1210/er.2010-0002>
- Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P., & Lombardi, G. (2004). Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. In *Endocrine Reviews* (Vol. 25, Issue 1, pp. 102–152). <https://doi.org/10.1210/er.2002-0022>
- dos Santos, R. P., Dalmora, C. H., Lukasewicz, S. A., Carvalho, O., Deutschendorf, C., Lima, R., Leitzke, T., Correa, N. C., & Gambetta, M.

- V. (2019). Antimicrobial stewardship through telemedicine and its impact on multi-drug resistance. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 25(5), 294–300. <https://doi.org/10.1177/1357633X18767702>
- Fernandez, A., Karavitaki, N., & Wass, J. A. H. (2010). Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical Endocrinology*, 72(3), 377–382. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x>
- Flodgren, G., Rachas, A., Farmer, A. J., Inzitari, M., & Shepperd, S. (2015). Interactive telemedicine: Effects on professional practice and health care outcomes. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2015, Issue 9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002098.pub2>
- Gatto, F., Trifirò, G., Lapi, F., Cocchiara, F., Campana, C., Dell'Aquila, C., Ferrajolo, C., Arvigo, M., Cricelli, C., Giusti, M., & Ferone, D. (2018). Epidemiology of acromegaly in Italy: analysis from a large longitudinal primary care database. *Endocrine*, 61(3), 533–541. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1630-4>
- Giustina, A., Chanson, P., Kleinberg, D., Bronstein, M. D., Clemmons, D. R., Klibanski, A., Van Der Lely, A. J., Strasburger, C. J., Lamberts, S. W., Ho, K. K. Y., Casanueva, F. F., & Melmed, S. (2014). Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(4), 243–248. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.21>
- Holdaway, I. M., & Rajasoorya, C. (1999). Epidemiology of Acromegaly.

- Pituitary*, 2(1), 29–41. <https://doi.org/10.1023/A:1009965803750>
- Iannotti, J. P., & Parker, R. D. (2013). *Netter. Atlante di anatomia. Fisiopatologia e clinica. Apparato locomotore, Volume 2.*
- J. Larry Jameson; A. S. FAuci. (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e* (20e ed.).
- Kasuki, L., Wildemberg, L. E., & Gadelha, M. R. (2018). Personalized medicine in the treatment of acromegaly. In *European Journal of Endocrinology* (Vol. 178, Issue 3, pp. R89–R100). <https://doi.org/10.1530/EJE-17-1006>
- Katznelson, L., Laws, E. R., Melmed, S., Molitch, M. E., Murad, M. H., Utz, A., & Wass, J. A. H. (2014a). Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(11), 3933–3951. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
- Katznelson, L., Laws, E. R., Melmed, S., Molitch, M. E., Murad, M. H., Utz, A., & Wass, J. A. H. (2014b). Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 99, Issue 11, pp. 3933–3951). Mayo Clinic. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
- Kopchick, J. J., Parkinson, C., Stevens, E. C., & Trainer, P. J. (2002). Growth hormone receptor antagonists: Discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocrine Reviews*, 23(5), 623–646. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0022>
- Lavrentaki, A., Paluzzi, A., Wass, J. A. H., & Karavitaki, N. (2017).

- Epidemiology of acromegaly: review of population studies. In *Pituitary* (Vol. 20, Issue 1, pp. 4–9). <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0754-x>
- Maione, L., Brue, T., Beckers, A., Delemer, B., Petrossians, P., Borson-Chazot, F., Chabre, O., François, P., Bertherat, J., Cortet-Rudelli, C., & Chanson, P. (2017). Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: The French acromegaly registry. *European Journal of Endocrinology*, *176*(5), 645–655. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1064>
- McDonnell, M. E. (2018). Telemedicine in Complex Diabetes Management. In *Current Diabetes Reports* (Vol. 18, Issue 7). <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1015-3>
- Melmed, S., Casanueva, F. F., Klibanski, A., Bronstein, M. D., Chanson, P., Lamberts, S. W., Strasburger, C. J., Wass, J. A. H., & Giustina, A. (2013). A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*, *16*(3), 294–302. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0420-x>
- Melmed, Shlomo. (2006). Acromegaly. *The New England Journal of Medicine*, *355*:(3), 2558–2573. <https://doi.org/10.1056/NEJMra062453>
- Melmed, Shlomo. (2020). Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *New England Journal of Medicine*, *382*(10), 937–950. <https://doi.org/10.1056/nejmra1810772>
- Mobile Photoplethysmographic Technology to Detect Atrial Fibrillation | Elsevier Enhanced Reader.* (n.d.).
- Neggers, S. J. C. M. M., de Herder, W. W., Janssen, J. A. M. J. L., Feelders, R. A., & van der Lely, A. J. (2009). Combined treatment for acromegaly with

long-acting somatostatin analogs and pegvisomant: Long-term safety for up to 4.5 years (median 2.2 years) of follow-up in 86 patients. In *European Journal of Endocrinology* (Vol. 160, Issue 4, pp. 529–533).

<https://doi.org/10.1530/EJE-08-0843>

Pivonello, R., Auriemma, R. S., Grasso, L. F. S., Pivonello, C., Simeoli, C., Patalano, R., Galdiero, M., & Colao, A. (2017). Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. In *Pituitary* (Vol. 20, Issue 1, pp. 46–62). Springer New York LLC.

<https://doi.org/10.1007/s11102-017-0797-7>

Quinn, C. C., Chard, S., Roth, E. G., Kevin Eckert, J., Russman, K. M., & Cross, R. K. (2019). The Telemedicine for Patients with inflammatory bowel disease (TELE-IBD) clinical trial: Qualitative assessment of participants' perceptions. *Journal of Medical Internet Research*, 21(6).

<https://doi.org/10.2196/14165>

Schöfl, C., Franz, H., Grussendorf, M., Honegger, J., Jaursch-Hancke, C., Mayr, B., Schopohl, J., Badenhop, K., Bender, G., Berg, C., Biering, H., Bogner, U., Bornstein, S. R., Cissewski, K., Demtröder, F., Droste, M., Engelbach, M., Feldkamp, J., Finke, R., ... Zumbusch, K. (2013). Long-term outcome in patients with acromegaly: Analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register. *European Journal of Endocrinology*, 168(1), 39–47. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0602>

Sesnilo, G., Gaztambide, S., Venegas, E., Picó, A., Del Pozo, C., Blanco, C., Torres, E., Álvarez-Escolà, C., Fajardo, C., García, R., Cámara, R.,

Bernabeu, I., Soto, A., Villabona, C., Serraclara, A., Halperin, I., Alcázar, V., Palomera, E., & Webb, S. M. (2013). Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: Analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary*, *16*(1), 115–121. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0384-x>

Shirke, M. M., Shaikh, S. A., & Harky, A. (2020). Implications of telemedicine in oncology during the COVID-19 pandemic. In *Acta Biomedica* (Vol. 91, Issue 3, pp. 1–7). <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.9849>