

Medicina Italia

Internal
and
Emergency
Medicine

L'Ottawa Statement: principi per la registrazione degli studi clinici

Lorenzo MOJA

L'Ottawa Statement è un documento di consenso nato dall'iniziativa di un gruppo internazionale di ricercatori, molti dei quali sono coinvolti nelle attività della *Cochrane Collaboration*. L'obiettivo di questo documento è dare indicazioni di principio e operative riguardanti il processo di registrazione degli studi clinici a livello internazionale. Questa proposta si affianca ad altre iniziative a sostegno della registrazione degli studi, quali quelle del Comitato Internazionale degli Editori delle Riviste Mediche e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Queste tre iniziative e il panorama italiano riguardante la registrazione degli studi sono stati presentati in un editoriale pubblicato recentemente dalla rivista *Internal and Emergency Medicine* [1]. L'Ottawa Statement sostiene che l'accesso libero alle informazioni sugli studi in campo sanitario è alla base dell'integrità etica e scientifica della ricerca medica. Di seguito presentiamo la traduzione dell'Ottawa Statement - Parte 1, che delinea i principi fondamentali per la registrazione degli studi. La Parte 2, di cui è disponibile una versione non definitiva, elenca le azioni pratiche che sottendono ai principi della Parte 1. L'Ottawa Statement può essere sottoscritto da singoli individui o da organizzazioni appartenenti a diverso titolo alla comunità scientifica. Per sottoscrivere la Parte 1 o 2 (o entrambe) siete invitati a visitare il sito <http://ottawagroup.ohri.ca>. Il Centro Cochrane Italiano sostiene i principi alla base dell'Ottawa Statement e attraverso le sue attività contribuisce allo sviluppo di un dialogo internazionale per l'affermazione di un libero accesso alle informazioni sugli studi clinici.

Bibliografia

1. Moja L, Moschetti I, Liberati A, Gensini GF (2006) Renaissance of a *res publica* clinical research: global access to trial registers. *Intern and Emerg Med* 1:310-311

Ottawa Statement: principi per la registrazione internazionale dei protocolli di studio e dei risultati delle sperimentazioni di interventi sanitari condotte sull'uomo

Karmela Krleža-Jerić, An-Wen Chan, Kay Dickersin, Ida Sim, Jeremy Grimshaw, Christian Gluud, per il Gruppo di Ottawa¹

¹La lista completa delle persone che formalmente sostengono l'Ottawa Statement-Parte 1 è consultabile all'indirizzo web: <http://ottawagroup.ohri.ca/signatories.html>.

Documenti originali:

Krleža-Jeric K, Chan A-W, Dickersin K et al (2006) The Ottawa Group. Ottawa Statement in trial registration. Available: <http://ottawagroup.ohri.ca/statement>. Accessed 1 October 2006

Krleža-Jeric K, Chan A-W, Dickersin K et al (2005) Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1). *BMJ* 330:956-958

Traduzione italiana:

Enrico Costa, Lorenzo Moja, Valeria Sala, Ivan Moschetti e Alessandro Liberati (Centro Cochrane Italiano, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano, Italia)

Questo documento può essere citato come:

Karmela Krleža-Jerić, An-Wen Chan, Kay Dickersin, Ida Sim, Jeremy Grimshaw, Christian Gluud, per il gruppo di Ottawa. Ottawa Statement: Principi per la registrazione internazionale dei protocolli di studio e dei risultati delle sperimentazioni umane di interventi sanitari - Versione Italiana. Accessibile a: <http://ottawagroup.ohri.ca/docs/Dichiarazione-di-Ottawa-Parte-1.pdf>

Parte Prima: Principi

A. Obiettivo

L'Ottawa Statement si propone di stabilire i principi relativi alla registrazione dei *trial* riconosciuti in ambito internazionale (Parte 1), nonché le modalità operative per una loro efficace applicazione (Parte 2) [1].

B. Definizioni

Il termine *trial* si riferisce a uno studio di ricerca prospettico, controllato o non, che valuta gli effetti di uno o più interventi sanitari effettuati su persone. Un *trial* per esempio, può indagare interventi relativi a uno o più dei seguenti campi: prevenzione, promozione della salute, *screening*, diagnosi, trattamento, riabilitazione oppure organizzazione ed efficienza dei servizi sanitari.

Intervento si riferisce a un comportamento intenzionale rivolto a un individuo o a un gruppo di individui. Gli interventi legati alla salute includono, ma non si limitano, all'uso di prodotti farmaceutici, biologici, interventi chirurgici, procedure, terapie radianti, presidi, interventi educativi, supporto psicologico e comportamentale, utilizzo di interventi di medicina non convenzionale e dei meccanismi di rimborso e finanziamento dei servizi sanitari.

Per *Registrazione di un trial* si intende l'assegnazione di un unico codice identificativo, la disponibilità ed il pubblico accesso alle informazioni contenute nel protocollo, nonché la disponibilità ed il pubblico accesso ai risultati del *trial* stesso.

Il termine *Protocollo* si riferisce ad un documento scritto prima di dare inizio al reclutamento dei partecipanti, nel quale vengono descritti obiettivi, metodi, analisi statistica, organizzazione e i dettagli amministrativi del *trial*.

Internazionale indica l'applicabilità dei principi contenuti in questo documento ai *trial* condotti in qualsiasi paese o nazione del mondo.

Sponsor è definito come un singolo, un'azienda, un'istituzione oppure un'organizzazione che si assume la responsabilità dell'attivazione, il *management*, e/o il finanziamento del *trial*. Lo sponsor non conduce in prima persona l'indagine, a meno che non sia uno sponsor-sperimentatore.

Sperimentatore principale è la persona che ha la responsabilità ultima del *trial* e del suo sviluppo.

C. Razionale per la registrazione internazionale

C.1 Razionale etico

C.1.1. La registrazione internazionale dei *trial* è assolutamente necessaria per rispondere ai doveri etici contratti nei confronti dei partecipanti. Quando in una società il singolo individuo decide di partecipare a un *trial*, la sua decisione è motivata dal desiderio di contribuire all'incremento della conoscenza scientifica collettiva. È quindi eticamente inaccettabile condurre ricerche scientifiche su esseri umani senza assicurare un'accurata e corretta descrizione del *trial* e dei suoi risultati. Questi inoltre devono essere resi disponibili ed accessibili a qualunque pubblico.

C.1.2. I potenziali partecipanti al *trial*, gli operatori sanitari, i ricercatori, i comitati etici e i comitati istituzionali di valutazione, e gli sponsor, dovrebbero avere libero accesso alle informazioni riguardanti *trial* analoghi condotti precedentemente.

C.1.3. I potenziali partecipanti al *trial*, gli operatori sanitari, i ricercatori, le commissioni istituzionali di vigilanza, i comitati etici indipendenti e gli sponsor dovrebbero avere accesso alle informazioni riguardanti i *trial* in fase di reclutamento.

C.1.4. Le informazioni imparziali riguardanti tutti i *trial* in fase di reclutamento rese disponibili aumentano il libero accesso al sapere, che è un bene collettivo.

C.2 Razionale scientifico

Il pubblico accesso alle informazioni contenute nei protocolli (così come approvati dai comitati etici) e ai risultati aiuterà a:

C.2.1. Minimizzare i rischi noti e prevenire i potenziali danni derivanti dall'esposizione non necessaria a trattamenti già testati in precedenza.

C.2.2. Accelerare la ricerca rendendo disponibile le conoscenze riguardanti precedenti esperienze analoghe.

C.2.3. Identificare e contrastare la duplicazione non necessaria di ricerche e pubblicazioni.

C.2.4. Identificare e contrastare il rapporto selettivo della ricerca (*reporting bias*).

C.2.5. Permettere il confronto tra il protocollo originale così come approvato dai comitati etici e l'effettivo svolgimento dello studio.

C.2.6. Potenziare la collaborazione tra ricercatori, informandoli sull'attiva presenza di *trial* simili.

D. Principi riguardanti l'ambito e la natura della registrazione internazionale dei *trial*

D.1 Tipologia di trial per cui è obbligatoria la registrazione

Le informazioni sul protocollo (D.4) e sui risultati (D.5) di tutti i *trial* riguardanti la salute o la sua tutela –indipendentemente dall’argomento, dal disegno, dall’esito, dalle condizioni di approvazione degli interventi esaminati– dovrebbero essere registrati e resi pubblicamente disponibili.

D.2 Elementi di registrazione

La registrazione di ogni *trial* comprende tre azioni distinte:

- ottenere un unico codice identificativo internazionale (D.3);
- registrare il protocollo approvato dai comitati etici accompagnandolo con gli eventuali emendamenti successivi (D.4);
- registrare i risultati dei *trial* (D.5).

La sequenza di queste attività di registrazione è riportata in Figura 1.

D.3 Principi relativi ad un unico codice identificativo

D.3.1. Assegnazione del codice identificativo unico

Ogni *trial* dovrebbe avere un unico codice identificativo assegnato da una singola fonte internazionale prima del reclutamento dei partecipanti. Il codice identificativo dovrebbe essere verificabile e rispondere a una logica interna per l’individuazione di errori.

D.3.2. Applicazione del codice identificativo unico

Il codice identificativo unico dovrebbe apparire su ogni documento del *trial*, inclusi il modulo di consenso informato e le successive presentazioni e pubblicazioni.

D.4 Principi relativi alla registrazione del protocollo

D.4.1. Definizione delle informazioni incluse nel protocollo che devono essere registrate

Le informazioni incluse nel protocollo da riportare nel registro dovrebbero includere: (1) un *set* minimo di elementi rilevanti, standardizzati e strutturati, estratti dal protocollo approvato dal comitato etico (“*set* minimo di elementi del protocollo”); (2) modulo di consenso approvato dal comitato etico; (3) ogni emendamento successivo all’approvazione del protocollo. Le informazioni relative al protocollo riguardanti i tre punti precedenti dovranno essere irreversibilmente registrate e indicare la data di sottomissione al registro (D.4.2).

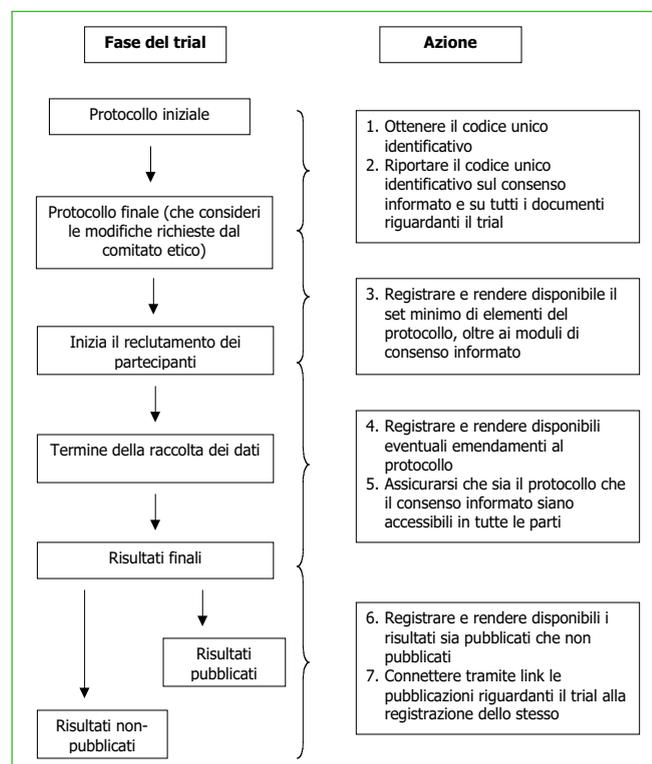


Fig. 1. Tappe del processo di registrazione di un *trial*

Il *set* minimo di elementi rilevanti registrati dovrebbe essere sufficiente per valutare in modo critico la metodologia e le analisi statistiche del *trial*. Inoltre, il protocollo completo approvato dai comitati etici e il modulo di raccolta dati, dovrebbero essere disponibili e accessibili al pubblico per consentire l’interpretazione dei risultati del *trial*.

D.4.2. Tempistica per la registrazione del set minimo di elementi del protocollo

La registrazione del *set* minimo di elementi contenuti nel protocollo e il modulo di consenso informato dovrebbero aver luogo prima del reclutamento dei partecipanti al *trial*. Gli emendamenti rispetto alle informazioni contenute nel primo protocollo dovrebbero riportare la data di modificazione ed essere registrati progressivamente.

D.4.3. Tempistica per la disponibilità pubblica delle informazioni

Il pubblico dovrebbe avere libero accesso ai codici identificativi unici, al *set* minimo di elementi del protocollo ed al modulo del consenso informato prima del reclutamento dei partecipanti. Gli emendamenti registrati dovrebbero essere resi disponibili pubblicamente al momento in cui si rendono necessari. Il protocollo completo, così come approvato dai comitati etici, ed i moduli di raccolta dei dati dovrebbero essere resi pubblici il più presto possibile e, comunque, non più tardi della data di completamento dell’analisi dei dati.

D.5. Principi relativi alla registrazione dei risultati dei trial

D.5.1. Definizione dei risultati dei trial da registrare

La soluzione minima prevede che i risultati degli esiti e delle analisi specificati nel protocollo (come approvato dai comitati etici), oltre che i dati sugli effetti avversi, siano registrati, indipendentemente dalla loro pubblicazione. Se un *trial* viene terminato prematuramente, ogni risultato disponibile dovrebbe essere registrato insieme con le ragioni alla base della sua interruzione.

La sintesi dei risultati registrati per ogni esito dovrebbe essere sufficiente per un’interpretazione corretta e non dovrebbe consentire l’identificazione di nessuno dei partecipanti al *trial*.

I riferimenti bibliografici completi delle pubblicazioni relative al *trial* dovrebbero essere registrati non appena disponibili. Tuttavia, il solo elenco delle pubblicazioni dello studio non costituisce un’adeguata registrazione dei risultati.

D.5.2. Tempistica per la registrazione dei risultati dei trial

I risultati dei *trial* dovrebbero essere registrati non appena completate e verificate le analisi.

D.5.3. Tempistica per la disponibilità pubblica dei risultati registrati

Gli sperimentatori dovrebbero avere a disposizione un tempo sufficiente a garantire la pubblicazione delle loro scoperte su una rivista *peer reviewed*, sia essa elettronica o cartacea, prima che i risultati registrati siano resi pubblici. Comunque, l’opportunità di un accesso pubblico gratuito ai risultati dovrebbe in definitiva essere assicurato a dispetto del loro stato di pubblicazione.

D.6 Organizzazione e linguaggio dei registri

La fonte che assegna il codice identificativo unico può essere autonoma rispetto ai registri che contengono le informazioni relative al protocollo e ai risultati del *trial*. In ogni caso, ognuno di questi tre componenti (codice identificativo unico, informazioni relative al protocollo, risultati del *trial*) deve chiaramente riportare agli altri.

Per facilitare efficienti ricerche, più registri nazionali e regionali dovrebbero essere tra loro collegati. Inoltre, le informazioni registrate dovrebbero essere presentate sempre in inglese e preferibilmente anche nella lingua più importante della regione/nazione dove ha luogo lo studio.

E. Responsabilità delle parti coinvolte

E.1 Gli sponsor

Lo *sponsor* del *trial* ha la responsabilità ultima per l’ottenimento del numero identificativo unico (D.3), così come per la registrazione delle informazioni relative al protocollo (D.4) e dei risultati (D.5).

Lo *sponsor* dovrebbe inoltre assicurarsi che l’intero protocollo, così come

approvato dai comitati etici, ed i moduli di raccolta dati, siano resi di pubblico dominio.

E.2 Gli sperimentatori

Lo sperimentatore principale si deve assicurare che lo *sponsor* ottenga il codice identificativo unico e che vengano registrate le informazioni per mettersi in contatto con i centri di ricerca e gli sperimentatori, le informazioni relative al protocollo (D.4) e i risultati del *trial* (D.5). Lo sperimentatore ha inoltre la responsabilità di eseguire le analisi nei modi e nei tempi appropriati, di sottoporre i risultati a riviste *peer reviewed* elettroniche o cartacee perché vengano pubblicati.

E.3 Comitati etici e comitati istituzionali di valutazione

I comitati etici e comitati istituzionali di valutazione hanno la responsabilità di assicurare che i *trial* approvati abbiano un codice identificativo unico; che il *set* minimo di elementi del protocollo e il modulo di consenso informato, come approvato dal comitato etico, siano registrati prima del

reclutamento dei partecipanti. È inoltre responsabile che i successivi emendamenti al protocollo siano riportati e registrati. I comitati etici devono anche assicurarsi che il codice identificativo unico sia chiaramente indicato sul modulo di consenso informato. Inoltre, dovrebbero incoraggiare la pubblicazione dei risultati del *trial* su una rivista *peer-reviewed* elettronica o cartacea. Quando un *trial* riceve l'approvazione da più comitati etici, ognuno di questi si deve assicurare che i controlli siano eseguiti.

E.4 Editori

Gli editori delle riviste hanno la responsabilità di promuovere la registrazione dei *trial* vincolandone la pubblicazione alla presenza del codice identificativo unico e includendo il codice identificativo in ogni pubblicazione relativa.

E.5 Vigilanza e sanzioni

La registrazione dovrebbe essere un requisito legale, con l'applicazione di sanzioni significative per coloro colti in violazione.

La malattia celiaca

Gino Roberto CORAZZA, Federico BIAGI, Rachele CICCOCIOPPA, Antonio DI SABATINO

Clinica Medica I, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia

La malattia celiaca (MC) è una enteropatia cronica immunomediata che si sviluppa in individui geneticamente predisposti a seguito dell'assunzione del glutine, la componente proteica della farina di frumento e di altri cereali. In questa condizione si riscontrano delle lesioni intestinali caratteristiche, ma non specifiche, che nel tratto coinvolto ostacolano l'assorbimento dei nutrienti e migliorano eliminando il glutine dalla dieta. A motivo dell'elevata frequenza (la prevalenza si avvicina all'1% nella popolazione occidentale) [1], della severità delle lesioni intestinali, della complessità dei meccanismi patogenetici, della variabilità del quadro clinico e della possibilità di gravi complicanze, è forse la più importante e studiata malattia del piccolo intestino.

Meccanismi di lesione

È ormai chiaro che nel determinismo delle lesioni intestinali della MC interviene una combinazione di fattori genetici (associazione con aplotipi HLA), ambientali (glutine) e immunologici (abnorme risposta immunitaria mucosale di tipo T-helper 1).

Il fatto che la MC sia caratterizzata da un'aumentata prevalenza familiare (familiari di I grado di celiaci hanno una prevalenza di MC pari a circa il 10%) e che sia strettamente associata a geni del sistema HLA (nei fratelli HLA-identici la prevalenza di MC sale al 30%) suggerisce che la suscettibilità nei confronti del glutine sia geneticamente determinata. Più del 90% dei celiaci presenta l'aplotipo HLA-DQ2, mentre i restanti hanno l'aplotipo HLA-DQ8. La diversa concordanza tra gemelli omozigoti e fratelli HLA identici (70% vs. 30%) suggerisce, tuttavia, che anche geni non appartenenti al complesso di istocompatibilità debbano essere implicati nella patogenesi di tale condizione.

Per ciò che concerne i fattori ambientali, la frazione tossica del glutine di frumento è rappresentata da gliadine e glutenine a basso e alto peso molecolare. Tra le gliadine, che costituiscono la componente alcool-solubile del glutine, l' α -gliadina è quella che sembra essere provvista di maggiore tossicità. Da una sua sottofrazione di 266 aminoacidi, la A-gliadina, sono state ottenute sequenze oligopeptidiche che mantengono inalterato il potenziale lesivo dell'intera molecola e che, riconosciute da linfociti T intestinali gliadina-specifici e HLA-DQ2-ristretti, sono in grado di innescare le complesse reazioni immunologiche che inducono l'atrofia dei villi intestinali. Tra queste, il

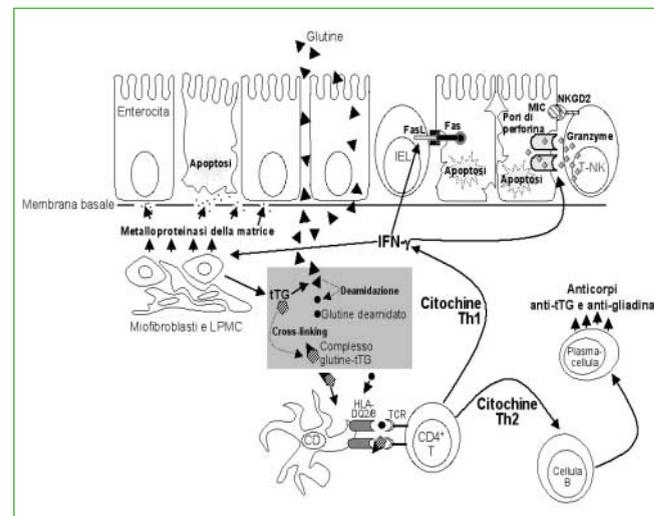


Fig. 1 Meccanismi di danno mucosale nella malattia celiaca (MC). Il glutine viene trasportato attraverso l'epitelio intestinale sia in via paracellulare -in conseguenza della perdita di integrità della barriera mucosale- che transcellulare. La deamidazione o il *crosslinking* del glutine a opera dell'enzima transglutaminasi tissutale (tTG) (pannello in grigio) potenzia la presentazione dei peptidi gliadinici da parte di cellule dendritiche (CD) al recettore per l'antigene (TCR) posto sui linfociti T CD4+ della lamina propria nel contesto delle molecole HLA-DQ2 o HLA-DQ8. In conseguenza di ciò, i linfociti T CD4+ glutine-reattivi producono elevati livelli di citochine proinfiammatorie, così inducendo una risposta di tipo T helper (Th)1 dominata dall'interferone (IFN)- γ . A loro volta, le citochine proinfiammatorie promuovono l'attivazione di meccanismi effettori di danno intestinale, quali la produzione di metalloproteinasi della matrice da parte di miofibroblasti subepiteliali o di cellule mononucleate della lamina propria (LPMC), responsabili della degradazione della matrice extracellulare e della membrana basale, e l'aumentata citotossicità dei linfociti intraepiteliali (IEL) o di cellule T Natural Killer (NK). Questi ultimi facilitano la morte per apoptosi degli enterociti attraverso il sistema Fas/Fas ligando o i *pathway* di citotossicità perforina-granzyme e NKG2D/MIC, così contribuendo alla genesi della tipica lesione di questa condizione. Inoltre, cellule T CD4+ attivate, attraverso la produzione di citochine Th2, guidano l'attivazione e l'espansione clonale delle cellule B che si differenziano in plasmacellule produttrici anticorpi anti-gliadina e anticorpi anti-tTG.

frammento 33-mer della A-gliadina (p56-88), resistente alla proteolisi gastrointestinale e ricco di residui prolinici, si è rivelato particolarmente immunogenico dal momento che contiene sei epitopi HLA-DQ2 ristretti.

Le molecole HLA-DQ2 e HLA-DQ8 svolgono un ruolo cruciale nella presentazione preferenziale, a opera delle cellule antigene-presentanti della lamina propria, dei peptidi del glutine previamente deamidati dalla transglutaminasi tissutale (tTG) al recettore per l'antigene dei linfociti T (TCR) CD4+. La tTG, un enzima calcio-dipendente ubiquitario, è riconosciuto come l'auto-antigene della MC nei confronti del quale è rivolta una reazione anticorpale (anticorpi antiendomio e anticorpi anti-tTG, ambedue noti come *marker* sierologici di MC). La tTG svolge un'azione enzimatica deamidante, attraverso cui viene amplificato l'effetto immuno-stimolatorio del glutine. Quest'ultimo, che ha anche un elevato contenuto di residui glutamici, rappresenta un ottimo substrato per la tTG. Sulla base dell'elevata affinità tra tTG e gliadina, è stato suggerito che dal legame tra queste due molecole e/o dalla deamidazione della gliadina scaturisca la generazione di un vasto repertorio di neopeptidi dotati di una elevata affinità per le molecole HLA-DQ2 e HLA-DQ8, e quindi in grado di innescare quella risposta immune che è alla base della MC stessa [2].

Il riconoscimento dei peptidi gliadici tTG-deamidati da parte dei linfociti T CD4+ della lamina propria induce la loro attivazione e la conseguente produzione di citochine con innesco dei meccanismi effettori di danno intestinale (Fig. 1). Alcune citochine derivanti dalle cellule T helper 2, quali l'interleuchina (IL)-10 e l'IL-4, guidano l'attivazione e l'espansione clonale delle cellule B con la conseguente produzione di anticorpi anti-gliadina ed anticorpi anti-tTG di tipo IgA. Altre citochine derivanti da cellule T helper 1 (IFN- γ , IFN- α , IL-2, IL-6, IL-15 e IL-18) promuovono una marcata risposta infiammatoria e sostengono l'iperattivazione linfocitaria nella lamina propria, l'aumentata attivazione e maturazione delle cellule dendritiche che svolgono un ruolo cruciale nella presentazione dei peptidi gliadici e la maggiore sopravvivenza e citotossicità dei linfociti intraepiteliali. A ciò consegue l'innesco di vari meccanismi effettori di danno mucosale, quali l'iperproduzione di metalloproteinasi della matrice da parte dei miofibroblasti subepiteliali con aumentata degradazione della matrice extracellulare e l'aumentata citotossicità sia Fas ligando- che perforino-mediata dei linfociti intraepiteliali, con

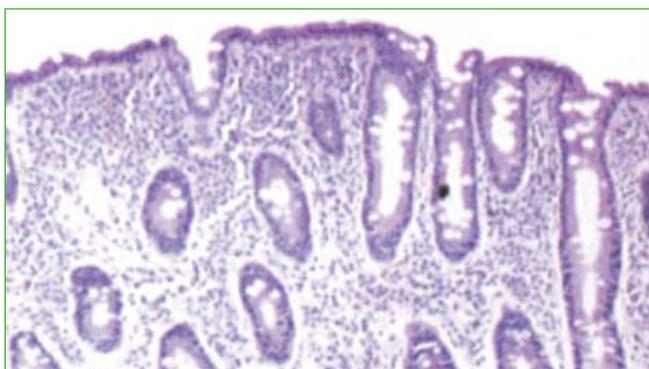


Fig. 2 Biopsia intestinale prelevata da un paziente con malattia celiaca attiva. Sono evidenti l'atrofia dei villi, l'ipertrofia/iperplasia delle cripte di Lieberkühn e l'aumento dell'infiltrato infiammatorio.

Tabella 1. Sintomi, segni ed alterazioni di laboratorio in corso di malattia celiaca

SINTOMI E SEGNI GASTROENTEROLOGICI	
– Diarrea, steatorrea, meteorismo, dolore addominale, anoressia, nausea, vomito	
SINTOMI E SEGNI SISTEMICI	
– Calo ponderale, astenia, edemi declivi, dolori ossei, parestesia, crampi muscolari, tetania, menarca tardivo, amenorrea, menopausa precoce, infertilità, secchezza cutanea, clubbing ungueale	
ALTERAZIONI DI LABORATORIO	
– Anemia, microcitemia, iposideremia, ipoferritinemia, incremento RDW, riduzione del tempo di Quick, ipoalbuminemia, ipokaliemia, ipocalcemia	

aumentata apoptosi enterocitaria. L'iperproduzione di citochine proinfiammatorie, inoltre, può danneggiare direttamente l'epitelio di rivestimento (apoptosi enterocitaria IFN- γ -mediata) oppure indebolire le giunzioni inter-enterocitarie, facilitando l'ingresso del glutine ed amplificando così i meccanismi di lesione. Tutto ciò porta alla tipica lesione caratterizzata da atrofia dei villi intestinali, ipertrofia/iperplasia delle cripte di Lieberkühn e aumento dei linfociti della lamina propria e intraepiteliali (Fig. 2).

Presentazione clinica e diagnosi

Sebbene diarrea, steatorrea e marcata perdita di peso siano state considerate per molti anni caratteristiche cliniche necessarie per diagnosticare la MC dell'adulto, oggi sappiamo che la MC si presenta con un ampio spettro clinico che comprende manifestazioni gastrointestinali e sistemiche (Tabella 1). La diarrea è il principale sintomo gastrointestinale. Può essere continua o periodica e alternarsi a fasi di normalità. A volte può riscontrarsi steatorrea. Il dolore addominale, se presente, è solitamente lieve e, in concomitanza con la diarrea, può assumere le caratteristiche di dolore colico. Un dolore severo, di tipo subocclusivo, è invece insolito e, soprattutto se accompagnato da un peggioramento dei sintomi, da febbre o da linfoadenopatia, deve far sospettare lo sviluppo di complicanze. L'anoressia è un sintomo riscontrato in circa un terzo dei casi e, a volte, può essere accompagnato da nausea e vomito.

Tra i sintomi e i segni sistemici, l'astenia è uno dei più comuni e può essere accompagnato da anemia e, delle volte, da ipotensione. Il calo ponderale può essere di entità variabile. Si deve comunque sottolineare che una franca malnutrizione è presente solo nel 67% dei pazienti che presentano sintomi di malassorbimento e solo nel 31% dei celiaci con sintomi subclinici: tra questi ultimi, il 37% è addirittura sovrappeso. Non si può quindi escludere la MC sulla base di un peso corporeo normale oppure aumentato. Edemi declivi sostenuti da ipoproteinemia possono essere presenti nei casi con grave malassorbimento. A livello scheletrico, è riconoscibile un'osteopatia metabolica dovuta principalmente al malassorbimento di calcio. Circa il 75% dei celiaci adulti presenta valori ridotti di densità ossea [3]. Essa si manifesta con dolore osseo localizzato soprattutto a livello lombare, alla gabbia toracica, alla pelvi. Sono state anche descritte fratture patologiche, soprattutto fratture di Colles. La deplezione di calcio e magnesio può causare parestesie, crampi muscolari e tetania franca. Il deficit di vitamina D può essere responsabile di una caratteristica miopatia che si manifesta con debolezza muscolare prossimale, andatura anserina, difficoltà a salire le scale. Le donne affette da MC possono lamentare menarca tardivo, amenorrea, menopausa precoce, infertilità, aborti spontanei ricorrenti e ritardo di crescita intrauterina. Le manifestazioni cutanee in corso di MC sono varie e comprendono secchezza cutanea, vasculiti, pioderma gangrenoso, e *clubbing* ungueale.

Numerose sono le alterazioni di laboratorio. Il deficit di ferro è frequentissimo in quanto il duodeno, sede esclusiva di assorbimento di tale elemento, è sempre colpito in questa condizione. A questo meccanismo va ricondotta la frequente anemia microcitica, pur potendosi ritrovare, a volte, una forma dimorfica dovuta al concomitante malassorbimento di folati nel digiuno superiore. Porpora e emorragie possono essere sostenute da deficit di vitamina K ed aggravare la preesistente anemia. Nello striscio di sangue periferico è possibile riscontrare *pitted cells* e corpi di Howell-Jolly, indicativi di ridotto funzionamento e/o atrofia della milza.

Molte malattie, la maggior parte delle quali di natura autoimmune, sono state osservate in associazione alla MC. È molto importante conoscere tali condizioni perché il loro riscontro rappresenta un'utile indicazione all'esecuzione di test di *screening* per ricercare una MC concomitante e per iniziare quanto prima una dieta priva di glutine. Sono stati, infatti, osservati alcuni casi di franco miglioramento della condizione associata, dovuti probabilmente non solo al migliorato assorbimento dei farmaci attraverso la mucosa intestinale, ma forse anche ad un'azione diretta della dieta agluti-

nata. Sindrome di Sjögren, diabete mellito insulino-dipendente, morbo di Addison, psoriasi, epatopatie e tireopatie autoimmuni, nefropatia da IgA, alopecia, dermatite erpetiforme, epilessia con calcificazioni occipitali, cardiomiopatia dilatativa, ipoplasia dello smalto dentale, stomatite aftosa ricorrente, deficit selettivo di IgA, sindrome di Down ed emosiderosi polmonare idiopatica sono tra le patologie associate alla MC.

È noto da anni che esistono alcuni aspetti endoscopici suggestivi per MC. Sebbene questi non siano specifici della condizione, il loro riconoscimento è fondamentale quando l'esame endoscopico viene effettuato per altri motivi e senza un sospetto di MC. I rilievi endoscopici potrebbero essere infatti gli unici segni della condizione. È questo il caso della riduzione di altezza o scomparsa delle pliche di Kerckring e dello *scalloping*, cioè la presenza di incisive visibili sul bordo della plica duodenale [4].

Sul piano diagnostico gli anticorpi antigliadina sono stati i primi a essere impiegati nello *screening* della MC. I loro livelli di specificità e sensibilità sono però inferiori a quelli degli anticorpi antiendomio. Gli anticorpi antiendomio di classe IgA, testati in immunofluorescenza indiretta, hanno infatti sensibilità molto alta (>95%) e specificità assoluta. La scoperta che la tTG è l'antigene degli anticorpi antiendomio ha portato allo sviluppo di un test ELISA (anticorpi anti-tTG).

Sebbene lo *screening* sierologico permetta di selezionare i pazienti a maggior rischio di MC, la biopsia duodenale è ancora assolutamente necessaria per la diagnosi. Biopsie multiple devono essere eseguite in due occasioni: le prime, precedenti all'introduzione della dieta priva di glutine, devono mostrare lesioni intestinali compatibili con MC e cioè atrofia dei villi di vario grado, ipertrofia delle cripte e aumento dell'infiltrato linfocitario intraepiteliale (Fig. 2). Le seconde, eseguite almeno un anno dopo, dovranno mostrarne il successivo miglioramento.

Decorso clinico e prognosi

Nei casi in cui la MC venga tempestivamente diagnosticata e scrupolosamente trattata, il rischio di andare incontro a complicanze è praticamente assente. Viceversa, la MC diagnosticata in avanzata età adulta è gravata da una mortalità doppia rispetto alla popolazione generale, che sale a 3,8 volte nel caso di ritardo diagnostico superiore a 10 anni e a 6 volte nel caso di mancata aderenza alla dieta aglutinata [5]. Studi condotti presso Centri di Riferimento hanno dimostrato che il linfoma intestinale T cellulare rappresenta la prima causa di morte e la prognosi è peggiore rispetto ai casi in cui tale condizione non è associata alla MC. Proprio recentemente sono stati chiariti i rapporti fisiopatologici tra la MC e le sue complicanze quali, oltre al succitato linfoma, la MC refrattaria e la digiunoileite ulcerativa. Fino a pochi anni fa, infatti, esse venivano considerate situazioni clinico-patologiche distinte, mentre attualmente si ritiene che possano costituire tre fasi di un unico spettro evolutivo a prognosi infausta. Dal punto di vista clinico, tutte e tre le condizioni sono caratterizzate dalla persistenza o dalla ricorrenza di una sindrome da malassorbimento e delle lesioni intestinali, nonostante la rigorosa dieta priva di glutine. È opportuno, tuttavia, precisare che in molti casi la mancata remissione di sintomi e lesioni è legata alla continua (consapevole o inconsapevole) ingestione di glutine, oppure all'aver fin dall'inizio erroneamente attribuito il quadro istologico alla MC. Per ciò che riguarda la possibile persistenza del sintomo diarrea, è necessario precisare che può dipendere da altre condizioni frequentemente associate alla MC e non responsive per loro natura alla dieta aglutinata (insufficienza pancreatica, contaminazione batterica del tenue, deficit di lattasi, colite microscopica, sindrome dell'intestino irritabile, malattie infiammatorie croniche intestinali, diabete, disordini tiroidei). Solo in un ristretto numero di pazienti ci si trova di fronte a una vera refrattarietà e, quindi, si pone l'indicazione all'esecuzione di indagini più approfondite, quali l'esplorazione morfologica

di tutto l'intestino mediante capsula endoscopica o l'enteroscopia con "doppio pallone". Infatti, nel 50% di questi casi, si riscontra una digiunoileite ulcerativa caratterizzata da profonde ulcerazioni della mucosa intestinale che esitano in fibrosi e, quindi, in occlusione intestinale o perforazione. Recenti evidenze hanno chiarito che la maggior parte dei casi di MC refrattaria e digiunoileite ulcerativa è, in realtà, rappresentata da linfomi criptici "a basso grado" di malignità, per la presenza di linfociti intraepiteliali aberranti, pur in assenza di evidenza morfologica di neoplasia [6]. Si tratta però di linfociti che hanno perso le normali caratteristiche immunofenotipiche e presentano un riarrangiamento monoclonale del TCR. Tale abnorme popolazione cellulare prenderebbe origine, nell'ambito di un microambiente favorente la loro cronica attivazione e la loro ridotta apoptosi, da linfociti T citotossici. Queste osservazioni, se dal punto di vista speculativo rappresentano un terreno ideale per lo studio dei processi di linfomagenesi, sul piano clinico sono di fondamentale importanza, in quanto lo studio fenotipico e biomolecolare dei linfociti intraepiteliali comporta la possibilità di identificare pazienti a forte rischio di linfoma.

Il linfoma può presentarsi essenzialmente con due quadri clinici. Il primo caratterizzato da un progressivo deterioramento delle condizioni generali con calo ponderale, febbre, dolore addominale, diarrea e prurito, può rendersi evidente in pazienti già diagnosticati come celiaci e, in precedenza, controllati dalla dieta aglutinata. Il secondo, molto più frequente, caratterizzato da un quadro di addome acuto legato a stenosi e/o perforazione intestinale, in cui il riconoscimento della MC avviene a seguito dell'insorgenza di tale complicanza. Per entrambe le modalità di presentazione, la prognosi è infausta e la mortalità a un anno elevatissima. In questi casi, oltre alle già citate indagini strumentali, la diagnostica per immagini (ecografia delle anse, clisma del tenue, TAC, PET) e la laparotomia esplorativa trovano ampio impiego. Il trattamento attuale si basa, quando possibile, sulla resezione seguita da cicli di chemioterapia. Per quanto riguarda, invece, la forma refrattaria e la digiunoileite ulcerativa, oltre alla classica terapia steroidea, immunosoppressiva e di supporto nutrizionale, le recenti acquisizioni in campo patogenetico hanno aperto la strada al possibile utilizzo di farmaci biologici e terapie cellulari.

Conclusioni

Da quanto esposto emerge chiara l'importanza per il medico di effettuare una diagnosi tempestiva di MC e, per il paziente, di seguire una rigorosa dieta priva di glutine. A tal proposito, una serie di studi consensuali ha dimostrato una crescente dicotomia tra efficacia teorica della dieta senza glutine e la sua scarsa efficienza pratica legata alla possibile contaminazione dei cibi, ai costi elevati e alle restrizioni nella vita sociale che influenzano negativamente la *compliance* dietetica. Le approfondite conoscenze attuali e future sulla patogenesi della condizione costituiscono il razionale per la possibile introduzione di nuove strategie terapeutiche per tale affascinante malattia e le sue complicanze.

Bibliografia

1. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J et al (2003) Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 348:2517-2524
2. Martucci S, Corazza GR (2002) Spreading and focusing of gluten epitopes in celiac disease. *Gastroenterology* 122:2072-2075
3. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L et al (1995) Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 109:122-128
4. Brocchi E, Corazza GR, Caletti G et al (1988) Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease. *N Engl J Med* 319:741-744
5. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V et al (2001) Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 358:356-361
6. Cellier C, Delabesse E, Helmer C et al (2000) Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 356:203-208

Farmacovigilanza e uso razionale dei farmaci: l'esempio degli inibitori della pompa protonica

Francesco LAPI*, Alfredo VANNACCI*, Enrica CECCHI**, Grazia BANCHELLI*, Martina MOSCHINI*, Marina DI PIRRO*, Alessandro MUGELLI*

*Dipartimento di Farmacologia, Università di Firenze; **UO di Emergenza Accettazione, ASL 4 (Prato) e Servizio di Farmacovigilanza della Regione Toscana, Area Vasta Centro (www.farmacovigilanza.toscana.it)

Gli Inibitori di Pompa Protonica (PPI) rappresentano la seconda categoria farmacoterapeutica per numero di prescrizioni in Italia. Negli ultimi anni il loro utilizzo si è decisamente ampliato, fino a diventare una delle maggiori fonti di spesa sanitaria in ambito farmaceutico. L'efficacia di questi farmaci è indubbiamente sostenuta da buone evidenze scientifiche: numerosi studi contro placebo hanno dimostrato come in soggetti trattati con FANS, dosi standard di PPIs determinino una riduzione significativa dell'incidenza di ulcere gastroduodenali diagnosticate per via endoscopica [1, 2].

Tenendo conto delle prove di efficacia e per limitare un possibile uso improprio di questi farmaci, l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), ha redatto nel 2004 due Note limitative. In particolare la Nota 1 riporta indicazioni precise sulle limitazioni di prescrizione dei PPI per la prevenzione delle gastropatie da farmaci: prevenzione di complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore in soggetti in trattamento cronico con FANS non selettivi (non con COXIB) oppure in terapia antiaggregante con aspirina a basse dosi. Devono tuttavia sussistere condizioni di rischio: storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non responsiva alla terapia eradicante, concomitante impiego di anticoagulanti o cortisonici, età oltre i 75 anni [3].

Dati di farmacoutilizzazione e inquadramento del problema

Secondo il rapporto nazionale sull'uso dei farmaci in Italia (rapporto OsMed), i farmaci dell'apparato gastrointestinale si collocano al secondo posto per numero di *Defined Daily Doses* (DDD) prescritte. Nel periodo tra il 2000 ed il 2005, i PPI hanno mostrato il maggiore incremento dei *trend* prescrittivi, passando da 5 DDD/1000 abitanti/die nel 2000 a 30 nel 2005 [5]. Inoltre la più recente analisi OsMed, relativamente al periodo gennaio-settembre 2006, ha rilevato un ulteriore 23% di incremento di prescrizioni di PPI rispetto al 2005 [6]. Alla luce di questi dati è indubbiamente corretto parlare di "sovrautilizzo" (*overuse*).

Relativamente all'appropriatezza d'uso, un recente lavoro italiano ha mostrato che su 834



sogetti ospedalizzati, il 41,5% risultava in terapia acido soppressiva (nel 57,4% dei casi con PPI) in modo non coerente con quanto indicato dalle più recenti Linee Guida. L'uso inappropriato, sia in ambito ospedaliero che in medicina generale, era principalmente legato alla prevenzione dell'ulcera peptica in soggetti a basso rischio [4].

Come conseguenza dell'ampio utilizzo a livello mondiale dei PPI, sono comparse segnalazioni spontanee di reazioni avverse (ADR) inattese, anche molto gravi. Clark e Strandell hanno analizzato 292 *reports* di miopatia associata all'uso di PPI presenti nel *database* dell'OMS (*Vigibase*), e hanno descritto 27 segnalazioni di sospetta miosite e polimiosite attribuibili ai PPIs. Tre *index cases* sono stati ampiamente documentati e, per due di questi, è stato determinato un livello di imputabilità "possibile" e rispettivamente "certo" con positività al

rechallenge [7]. Sempre nell'ambito dell'uso cronico, è recentemente emersa l'evidenza di un aumentato rischio di infezioni intestinali da *Clostridium difficile*, acquisite in comunità, associate all'uso dei PPI. L'associazione non è stata ancora confermata con certezza. Se da un lato, infatti, questa condizione sembra essere maggiormente frequente nei soggetti precedentemente esposti a terapia antibiotica (nei 90 giorni precedenti all'assunzione di PPI) [8], un recente studio su soggetti ultrasessantacinquenni non ha confermato l'associazione tra PPI e ospedalizzazione per infezione da *C. difficile* [9] (non sono state però valutate le infezioni che non necessitavano del ricovero ospedaliero).

Il *C. difficile* rappresenta una delle principali cause di diarrea infettiva. L'aumento del pH gastrico, nonché l'effetto deprimente dei PPI sulla funzionalità leucocitaria, potrebbero concorrere ad un aumentato rischio di infezioni batteriche a livello gastroenterico. Il maggior rischio associato all'impiego recente di antibiotici è invece riconducibile ad alterazioni della microflora intestinale [8].

Altre condizioni di rilevanza clinica sono state riportate rispettivamente sul NEJM [10] e su JAMA [11]. Nel *case report* descritto da Epstein et al. [10], viene descritta l'associazione tra ipoparatiroidismo con ipomagnesemia ed uso di PPI. Gli Autori concludono che è necessa-

Tabella 1. Reazioni avverse descritte con l'uso dei PPI

Frequenti	Rare	Di recente individuazione
diarrea (3-3.7%); dolore addominale (2.4-5.4%); nausea (2.2%-4%); emesi (1.5%-3.2%); reflusso gastro-esofageo (1.9%); stipsi (1.1%-1.5%).	dolore al torace ed angina (<1%); tachicardia e bradicardia (<1%); edema periferico (<1%).	polimiosite infezioni da <i>C. difficile</i> ipomagnesemia frattura all'anca

Tabella 2. Potenziali interazioni associate all'uso di PPI. (Modificato da [13])

Fonte di informazione	Pantoprazolo	Lansoprazolo	Omeprazolo	Esomeprazolo	Rabeprazolo
RCP	Ketoconazolo	Ampicillina Ferro (formulazioni orali) Ketoconazolo Contraccettivi orali Fenitoina Warfarin	Claritromicina Itraconazolo Ketoconazolo Fenitoina Warfarin	Citalopram Imipramina Itraconazolo Ketoconazolo Fenitoina Warfarin	Digossina Ketoconazolo Ampicillina Ampicillina /sulbactam Digossina Ferro (formulazioni orali)
Drug Reax	Ampicillina Ampicillina /sulbactam Ferro (formulazioni orali) Carbamazepina Itraconazolo Ketoconazolo	Alluminio e magnesio idrossido Ampicillina Digossina Ampicillina/sulbactam Ferro (formulazioni orali) Claritromicina Digossina Ferro (formulazioni orali) Itraconazolo Ketoconazolo Sucralfato Teofilina Warfarin	Ampicillina Ampicillina /sulbactam Ketoconazolo Warfarin Cianocobalamina Ciclosporina Digossina Disulfiram Fluvastatina Ferro (formulazioni orali) Itraconazolo Ketoconazolo Metotrexato Fenitoina Tacrolimus Warfarin	Atorvastatina Ketoconazolo	Itraconazolo

RCP: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

rio porre particolare attenzione alla rilevazione dell'anamnesi farmacologica nel soggetto con ipomagnesemia, senza ricondurre immediatamente la diagnosi ad un ipoparatiroidismo "idiopatico" [10]. Nella seconda pubblicazione, uno studio caso-controllo su una casistica di 13556 soggetti, è invece riportata una relazione positiva tra terapia a lungo termine con PPI, in particolare a elevato dosaggio, e possibile rischio di frattura all'anca. Questo studio, condotto attraverso l'analisi del database inglese di medicina generale (GPRD), ha messo in evidenza un incremento significativo del rischio dei casi rispetto ai controlli in relazione a determinati tempi di esposizione: l'esposizione a PPI per la durata di 1, 2, 3, 4 anni ha determinato un aumento del rischio relativo (espresso come *odds ratio*) di frattura all'anca, rispettivamente del 22, 41, 54, 80% [11].

Un ulteriore aspetto riguarda il rischio di interazione farmacocinetica. I PPI sono substrato, ma anche potenziali inibitori dell'attività metabolica di alcune isoforme dei citocromi P450. L'omeprazolo, ad esempio, è un inibitore del CYP2C19, citocromo che è implicato nel metabolismo della simvastatina; l'uso concomitante aumenta il rischio di ADR da simvastatina, in quanto le sue concentrazioni plasmatiche risultano aumentate per un rallentamento del metabolismo [12]. Il rischio di interazioni tra PPI e altri farmaci è potenzialmente aumentato dal fatto che non esistono fonti informative del tutto adeguate: ad esempio, un confronto tra quanto presente nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e uno dei database maggiormente diffusi (Drug Reax-Micromedex) per la valutazione delle interazioni farmacologiche ha messo in luce numerose discrepanze [13] (vedi Tabella 2). Pertanto, nonostante la diffusa convinzione, anche tra gli utilizzatori, che i PPI siano una categoria farmacoterapeutica praticamente priva di rischio [14], il loro ampio uso sta mettendo in risalto effetti avversi precedentemente non conosciuti.

ADR a PPI: "attese" e "di recente individuazione"

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, le ADR descritte sono riportate in Tabella 1.

Cosa fare?

Possibili strategie per impiegare i PPI in modo razionale:

- attenersi alle indicazioni presenti nelle Note 1 e 48 o comunque alle Linee Guida vigenti presenti in letteratura;
- valutare, nel caso di regimi polifarmacoterapeutici, le potenziali interazioni, consultando le RCP integrate dall'impiego di strumenti informatici *ad hoc* (vedi Tabella 2); eventualmente consultare un centro di Farmacovigilanza per reperire queste informazioni;
- segnalare le ADR facendo particolare attenzione ai quadri sintomatologici più recentemente descritti (mialgia, modificazioni dei livelli di transaminasi e/o CPK e di magnesio, diarrea o comunque sintomi riconducibili ad infezioni intestinali), che, nel-

l'uso cronico, possono essere indicatori di patologie importanti (polimiosite, infezioni da *Clostridium difficile* e, sebbene molto rara, rabdomiolisi).

Bibliografia

1. Lanza FL (1998) A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 93:2037-2046
2. Koch M, Dezi A, Ferrario F et al (1996) Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 156:2321-2332
3. Bollettino di Informazione sul Farmaco (BIF). Le nuove Note AIFA 2004. ANNO XI, N. 3-4, 2004 www.agenziafarmaco.it
4. Scagliarini R, Magnani E, Pratico A et al (2005) Inadequate use of acid-suppressive therapy in hospitalized patients and its implications for general practice. *Dig Dis Sci* 50:2307-2311
5. Il consumo dei Farmaci in Italia. Rapporto OsMed 2005 www.agenziafarmaco.it
6. Il consumo dei Farmaci in Italia. Rapporto OsMed Gennaio-Settembre 2006. www.agenziafarmaco.it
7. Clark DW, Strandell J (2006) Myopathy including polymyositis: a likely class adverse effect of proton pump inhibitors? *Eur J Clin Pharmacol* 62:473-479
8. Dial S, Delaney JA, Barkun AN et al (2005) Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 294:2989-2995
9. Lowe DO, Mamdani MM, Kopp A et al (2006) Proton pump inhibitors and hospitalization for *Clostridium difficile*-associated disease: a population-based study. *Clin Infect Dis* 43:1272-1276
10. Epstein M, McGrath S, Law F (2006) Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 355:1834-1836
11. Yang YX, Lewis JD, Epstein S et al (2006) Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *JAMA* 296:2947-2953
12. Blume H, Donath F, Warnke A et al (2006) Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf* 29:769-784
13. Trifiro G, Corrao S, Alacqua M et al (2006) Interaction risk with proton pump inhibitors in general practice: significant disagreement between different drug-related information sources. *Br J Clin Pharmacol* 62:582-590
14. Cullen G, Kelly E, Murray FE (2006) Patients' knowledge of adverse reactions to current medications. *Br J Clin Pharmacol* 62:232-236



SENSEMAKING, LAVORO QUOTIDIANO E SICUREZZA DEL PAZIENTE

Per migliorare la sicurezza del paziente, piuttosto che concentrarsi solo sull'analisi degli errori, è opportuno comprendere quali siano gli elementi che concorrono a realizzare *performance* di successo.

La costruzione di un senso condiviso (*sensemaking*) della situazione e dei casi clinici da parte degli operatori sanitari è una delle abilità che contribuisce a migliorare la sicurezza del paziente. Il *sensemaking* è il processo sociale attraverso il quale i componenti di una *team* sviluppano, attraverso la cooperazione e lo scambio comunicativo, una visione comune dei casi clinici che hanno in carico. Questa visione comune favorisce la collaborazione fra gli operatori sanitari coinvolti e un'azione congiunta più efficace.

Il *sensemaking* è uno dei meccanismi sociali e organizzativi che favorisce la realizzazione di prestazioni assistenziali di successo e più sicure.

Diversi studi di letteratura sottolineano come il cardine del problema degli errori in medicina non stia nella mancanza di competenze tecniche da parte degli operatori. Piuttosto è da ricercarsi nell'organizzazione e soprattutto nelle interazioni fra le diverse componenti delle organizzazioni sanitarie (persone, organizzazione, tecnologie, contesto fisico socio-politico). "Gli eventi avversi si costruiscono lungo queste interdipendenze" [1]. In questo interessante articolo Karl Weick affronta il problema della relazione fra gli errori in medicina e i livelli di attenzione collettiva sviluppati nei sistemi sanitari. L'autore mostra, attraverso un'acuta e originale argomentazione, come gli errori siano generati non da disattenzione dei singoli, ma piuttosto da livelli di attenzione dell'intera organizzazione bassi.

Se, ad esempio, la collaborazione fra i diversi operatori non è adeguata, anche le persone competenti possono realizzare prestazioni insicure. La cooperazione e l'attenzione condivisa sono elementi chiave per la sicurezza del paziente. La costruzione di un senso condiviso fra i membri di una *team* (*sensemaking*) è la premessa allo sviluppo di tali elementi.

Il collasso del *sensemaking* nelle organizzazioni sanitarie: il caso del Bristol Royal Infirmary Hospital

La mancanza della costruzione di una visione condivisa della situazione o lo sviluppo di una visione condivisa non corretta possono essere fonte di vere e proprie catastrofi all'interno delle organizzazioni sanitarie [2]. Ne è un esempio emblematico il caso dell'Ospedale Universitario Bristol Royal Infirmary (BRI).

Il Bristol Royal Infirmary è un ospedale universitario associato alla Bristol University's Medical School situata nel sud est dell'Inghilterra. Nel 1984, era stato designato come uno dei 9 centri

"Ciascuno ascolta solo ciò che comprende"
(Johann Wolfgang von Goethe)

del sistema sanitario regionale deputati a realizzare interventi cardiocirurgici su neonati. Tra il 1988 e 1994 l'indice di mortalità per le operazioni a cuore aperto nei bambini con età inferiore a un anno risultò essere circa il doppio di quello di tutti gli altri centri per cinque dei sette anni di riferimento. All'inizio l'indice era simile, ma poi è andato peggiorando negli anni. Bristol aveva fallito nel progredire. Gli indizi che la situazione nel tempo stava peggiorando erano molti. La situazione è esplosa quando all'inizio del 1995 è morto un bambino, Joshua Love Day, a seguito di un intervento chirurgico che tutti avrebbero preferito non fare tranne i due chirurghi che l'avevano realizzato. I genitori chiesero un'inchiesta nel 1996.

Un'analisi dei processi di *sensemaking* caratteristici dell'ospedale in quegli anni ha messo in evidenza che le spiegazioni date dal *team* dei clinici ai loro risultati non soddisfacenti non era "stiamo facendo qualcosa di sbagliato e abbiamo bisogno di migliorare" ma piuttosto "sono pazienti difficili... e noi abbiamo fatto del nostro meglio". La giustificazione agli eventi avversi che si focalizza sulla complessità dei casi ha costruito un senso condiviso della realtà non corretto ma tenace, persistente, spiegato dal fatto che questo tipo di visione permette di ridurre l'incertezza e di non mettere in discussione l'esistente.

Questo tipo di visione forte rende difficile all'organizzazione di apprendere e ancora più complicato intercettare le informazioni e i segnali di rischio che, seppur fondamentali per intraprendere azioni che migliorano i livelli di sicurezza, non confermano la validità della visione condivisa. Tale processo sociale di base è comune a tutte le organizzazioni ed è fondamentale conoscerlo per realizzare attività di formazione dei *team* orientate a sviluppare visioni condivise affidabili.

Lecture consigliate

Weick K (2002) The Reduction of Medical Errors Through Mindful Interdependence. In Rosenthal MM, Sutcliffe KM (eds) *Medical Error. What do we know? What do we do?*, Jossey Bass, San Francisco, pp. 197

Weick K (1995), *Sensemaking in Organizations*. United Kingdom, Sage Publications, Inc.

Albolino S, Cook R (2005) Making sense of risks: a field study in an intensive care unit. *Healthcare Ergonomics and Patient Safety. Proceedings of the International conference HEPS2005, March 30-April 2, 2005, Taylor and Francis, UK*

Klein G (1989) *Sources of power: how people make decisions*. MIT press, Boston

Weick K, Sutcliffe M (2001) *Managing the Unexpected: Assuring High Performance in an Age of Complexity*. John Wiley & Son, San Francisco, CA

Weick KE, Sutcliffe KM (2003) Hospitals as cultures entrapment: a re-analysis of the Bristol Royal Infirmary. *California Management Review*, Vol 45, n 2, pp 73-84