

Medicina Italia

Internal
and
Emergency
Medicine

La Malattia di Fabry: una malattia rara di interesse internistico

G. FABIO, E. CASSINERIO, M.D. CAPPELLINI

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Milano e Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena

La patologia

La Malattia di Fabry, conosciuta anche come Malattia di Anderson-Fabry, è una patologia ereditaria del metabolismo dei glicosfolipidi, causata da un deficit dell'enzima lisosomiale alfa-galattosidasi A, la cui trasmissione recessiva è legata al cromosoma X [1].

Il difetto enzimatico determina la deposizione progressiva e prevalente del substrato metabolico globotriaosilceramide (Gb-3) non degradato nei tessuti e nel plasma. L'accumulo nelle cellule endoteliali provoca l'occlusione dei vasi e uno stato pretrombotico. Il coinvolgimento delle cellule renali, fra cui i podociti, si manifesta come proteinuria e insufficienza renale. L'accumulo nelle cellule muscolari provoca la cardiomiopatia e la disfunzione dei muscoli striati. Altre cellule colpite sono quelle dei muscoli lisci, delle ghiandole sudoripare, i macrofagi, i neuroni di alcune aree del SNC e dei gangli gastrointestinali, gli astrociti e le cellule meningee.

La conseguenza è una malattia da accumulo multiviscerale, caratterizzata da sintomi cardiaci (ipertrofia ventricolare sinistra), renali (proteinuria, insufficienza renale), neurologici (ictus e accidenti cerebrovascolari, ipoacusia). Sono state recentemente descritte anche varianti della malattia rispetto alla forma classica, i cui sintomi sono esclusivamente cardiaci o renali.

La prevalenza della Malattia di Fabry è stata stimata in 1 caso su 40 000–117 000, anche se recenti studi hanno evidenziato una prevalenza superiore, sino ad 1 caso su 3100 nati vivi [2], con distribuzione pan-etnica.

La malattia ha una progressione lenta ma costante. Benché la morte per complicanze correlate alla malattia sia molto rara prima dell'età adulta, la maggior parte dei maschi affetti muore entro la sesta decade di vita.

Circa il 70% delle donne eterozigoti, portatrici della malattia, manifesta i sintomi che insorgono di solito più tardivamente rispetto ai maschi affetti, con

alcune eccezioni. La minor gravità e la variabilità della malattia nelle donne è quasi certamente dovuta all'inattivazione del cromosoma X [3].

La scarsa conoscenza della Malattia di Fabry può ritardare la diagnosi che avviene anche 10 anni dopo l'esordio dei sintomi, quando si è ormai instaurato un danno d'organo irreparabile [4–6].

Poiché da alcuni anni è disponibile la terapia enzimatica sostitutiva, la diagnosi e il successivo avvio precoce alla terapia risultano determinanti per ritardare o addirittura evitare il danno d'organo. Poiché il danno che deriva dall'accumulo dei glicosfolipidi coinvolge più organi vitali causando una malattia multisistemica, l'attività dell'Internista è fondamentale nella diagnosi, nel trattamento e nel *follow-up* di questi pazienti.

Le manifestazioni cliniche

La diagnosi della Malattia di Fabry avviene mediante il dosaggio enzimatico su semplice prelievo di sangue periferico, tuttavia tale test non è comunemente disponibile [1].

Per tale motivo diventa fondamentale il sospetto diagnostico che nasce dall'attenta osservazione e ricerca dei sintomi, unitamente all'anamnesi e alla valutazione clinica complessiva del paziente.

La malattia può manifestarsi in molti modi diversi: con eventi ischemici vascolari, aritmie o insufficienza cardiaca, alterazioni della funzione renale, con sintomi gastrointestinali o di neuropatia periferica con dolori urenti o acroparestesie (Fig. 1). La malattia è progressiva e multisistemica, caratterizzata da due differenti aspetti: i sintomi precoci e le complicanze tardive. Le manifestazioni cliniche più evidenti sono precedute da un'insidiosa progressione a livello subclinico per molti anni (Fig. 2).

Sistema di organi colpito	Manifestazione
vascolare	eventi cardio-ischemici o cerebrovascolari
cardiaco	grave aritmia con ipertrofia del ventricolo sinistro
renale	insufficienza renale cronica, malattia renale all'ultimo stadio (ESRD)
neurologico	neuropatia dolorosa, demenza multiinfartuale, ictus

Fig. 1. Sintomi della Malattia di Fabry.

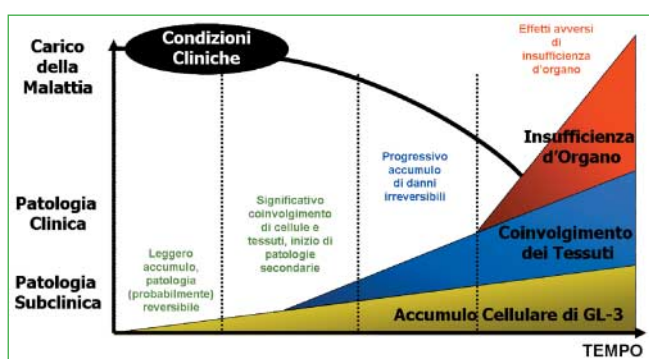


Fig. 2. Evoluzione della Malattia di Fabry [7].

I primi sintomi si presentano durante l'infanzia o l'adolescenza e consistono prevalentemente in attacchi di dolore, presenza di angiocheratomi e di cornea verticillata.

La natura bizzarra, intermittente e transitoria delle acroparestesie, l'assenza di segni fisici rilevanti e la mancanza di consapevolezza della Malattia di Fabry possono ritardare la diagnosi di decenni, quando il danno di organi vitali si è ormai instaurato e il paziente si presenta con i sintomi a questi correlati di cui non sempre viene riconosciuta la causa principale.

La Malattia di Fabry dovrebbe essere presa in considerazione nella diagnosi differenziali delle numerose manifestazioni cliniche che condivide con altre patologie, inclusi il dolore (uno dei primi sintomi) o gli eventi cardiaci, renali o cerebro-vascolari (complicazioni tardive).

Le **manifestazioni cliniche [7] a esordio precoce** (in età giovanile e sino alla terza decade di vita) comprendono (Fig. 3):

- **manifestazioni neurologiche** tipo acroparestesia (dolore costante e urente, formicolio a mani e piedi, non responsivo agli antidolorifici generici, qualche volta scatenato da febbre, esercizio fisico, caldo, fatica, stress e cambiamenti climatici), l'intolleranza al caldo e le "crisi di Fabry" (dolore intenso centripeto che inizia alle mani e ai piedi, di durata transitoria o prolungato per settimane, responsivo agli analgesici generici);
- **manifestazioni cutanee** (angiocheratomi): caratteristiche lesioni cutanee causate dall'accumulo di glicosfingolipidi sulla parete dei piccoli vasi con successiva ectasia e ipercheratosi. localizzate soprattutto allo scroto, al pene e alla zona cutanea compresa tra l'ombelico e le ginocchia, che non impallidiscono alla compressione e appaiono come piccole tumefazioni coniche, di colore che va dal rosso scuro al blu-nero; ipoidrosi o anidrosi;
- **manifestazioni oculari**: pallide striature spiraliformi dell'epitelio corneale, determinanti dei "vortici" visibili con la lampada a fessura (cornea verticillata), cataratta posteriore subcapsulare, opacità del cristallino, dilatazioni aneurismatiche congiuntivali e retiniche;

ETÀ INFANTILE	ETÀ ADULTA
 <ul style="list-style-type: none"> crisi di panico episodiche, acroparestesia ipoidrosi opacità corneale e lenticolare febbre ricorrente intolleranza al caldo e al freddo 	 <ul style="list-style-type: none"> distensione renale complicanze neurologiche malattia cerebrovascolare distensione cardiaca perdita di udito, sordoità angiocheratomi affaticamento crisi di panico episodiche, acroparestesia ipoidrosi opacità corneale e lenticolare febbre ricorrente intolleranza al caldo e al freddo
ADOLESCENZA	
 <ul style="list-style-type: none"> angiocheratomi affaticamento crisi di panico episodiche, acroparestesia ipoidrosi opacità corneale e lenticolare febbre ricorrente intolleranza al caldo e al freddo 	

Fig. 3. Sintesi delle manifestazioni cliniche ad esordio precoce e tardivo.

- **manifestazioni gastrointestinali**: diarrea, dolore e gonfiore post-prandiale, sazietà precoce, nausea, vomito e calo ponderale, causate dall'accumulo di Gb-3 nei gangli autonomi dell'intestino e nei vasi intestinali.

Le **manifestazioni cliniche a esordio tardivo** (prevalentemente nel corso della terza e quarta decade di vita) che riflettono la progressione della malattia nei reni, nel cuore e a livello cerebrovascolare determinano la morbilità e la mortalità nei pazienti affetti dalla malattia di Fabry e comprendono (Fig. 3):

- **manifestazioni renali**: proteinuria con un progressivo declino della funzione renale sino all'insufficienza renale grave e ipertensione;
- **manifestazioni cardiache**: ipertrofia del ventricolo sinistro tipicamente concentrica, miocardiopatia ischemica, lesioni valvolari (in particolare insufficienza mitralica), anomalie di conduzione, aritmie, compromissione della funzione diastolica e insufficienza cardiaca congestizia;
- **manifestazioni neurologiche**: attacchi ischemici transitori o ictus dovuti a malattia dei vasi cerebrali e a fenomeni cardioembolici.

Come diagnosticare la Malattia di Fabry?

Si può porre una **diagnosi presuntiva** della malattia basandosi su anamnesi, obiettività e valutazione della sintomatologia clinica. L'ulteriore supporto alla diagnosi proviene dall'anamnesi familiare: sintomi simili (o addirittura una diagnosi di Malattia di Fabry) lamentati da altri componenti della famiglia e/o malattia renale precoce e problemi di cardiopatie tra i familiari. La **diagnosi definitiva** viene posta con la dimostrazione di un deficit di attività di alfa-galattosidasi A nel plasma, nei leucociti o nel campione bioptico, solitamente renale, e successiva conferma genetica mediante ricerca della mutazione. In alcune donne con un'attività alfa-galattosidasi A normale (anche nei leucociti, dove il test è più sensibile [$>80\%$] che nel plasma), è necessaria l'analisi del DNA per identificare in modo certo le pazienti eterozigoti [8]. Un valido test diagnostico alternativo nelle donne è la misurazione dei livelli di Gb-3 nelle urine, che sembra essere più sensibile del dosaggio enzimatico, ma che non può essere usato nelle pazienti senza alcuna funzione renale residua. Un'altra alternativa è l'analisi del follicolo pilifero che tuttavia nella maggior parte dei paesi non è disponibile.

Il trattamento terapeutico

La Malattia di Fabry è una malattia multisistemica il cui trattamento richiede un approccio globale. Tutti gli apparati devono essere valutati, trattati e seguiti con regolarità, poiché gli organi coinvolti e la progressione del coinvolgimento non sono costanti. Fondamentali sono la terapia del dolore e l'attenzione a prevenire e ridurre le complicanze e a trattare eventuali comorbidità. Linee guida per il **follow-up** di tali pazienti sono state stilate nel 2006 da un gruppo di esperti internazionali [9]. Il **follow-up** dei pazienti dovrebbe essere affidato a un gruppo di esperti di tale patologia di differenti discipline specialistiche: nefrologo, neurologo, cardiologo, internista, consulente genetico ed esperto di patologie del metabolismo. La terapia specifica per la Malattia di Anderson-Fabry è la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con enzima ricombinante alfa-galattosidasi A, la cui efficacia e buona tolleranza è stata dimostrata in diverse sperimentazioni cliniche. Il trattamento è da alcuni anni disponibile in Italia e nei principali Paesi europei e del mondo. In Europa due farmaci hanno ottenuto l'autorizzazione alla commercializzazione da parte dell'EMA nel 2001, dopo presentazione dei risultati della ricerca clinica

[10–13]: agalsidasi alfa Replagal®, (Shire Human Genetic Therapies, Inc.) e agalsidasi beta (Fabrazyme®, Genzyme Corporation), mentre negli USA solamente agalsidasi beta è in commercio (autorizzazione FDA nel 2003).

Agalsidasi alfa è biosintetizzato per attivazione genica in cellule umane, mentre agalsidasi beta è un enzima ricombinante prodotto in cellule di ovaio di criceto (CHO). Il trattamento con agalsidasi alfa e agalsidasi beta è risultato efficace nel ridurre il livello di Gb-3, con benefici clinici sulla funzionalità renale [14, 15], cardiaca [14, 16] e cerebrovascolare.

Nei pazienti con funzione renale normale o lievemente deteriorata la ERT porta a risultati incoraggianti [17]. Tali dati sono stati confermati dallo studio di fase IV di agalsidasi beta, dove la ERT si è dimostrata efficace nel ridurre del 61% il rischio di eventi avversi composti di tipo renale, cardiaco, cerebrovascolare o morte [18].

È importante iniziare precocemente la terapia enzimatica, dal momento che gli effetti benefici su filtrazione glomerulare e creatinina serica sono più marcati nei pazienti con minore progressione della patologia renale.

La ERT è in grado di ridurre l'accumulo di Gb-3 anche a livello del miocardio con riduzione della massa ventricolare sinistra e miglioramento della conduzione intracardiaca [19].

Evidenze ecocardiografiche e RMN confermano che la ERT determina una regressione dell'ipertrofia ventricolare, con un miglioramento della funzionalità cardiaca rappresentata da miglioramento delle funzioni radiali e longitudinale del ventricolo sinistro.

La somministrazione avviene ogni due settimane, tramite infusione endovenosa e poiché il deficit enzimatico presente nei pazienti Fabry è cronico, il trattamento con ERT va proseguito per tutta la vita, al fine di prevenire o arrestare per quanto possibile il decorso progressivo e ingravescente della patologia e, in modo particolare, il danno d'organo.

I principali effetti collaterali della ERT sono rappresentati dalle reazioni acute durante l'infusione (febbre e brivido) dovute alla comparsa di anticorpi IgG diretti contro l'enzima, in grado di attivare il complemento. Tali reazioni sono di solito facilmente gestibili riducendo la velocità di infusione e con la somministrazione di antifebbrili e antistaminici e si riducono di frequenza nel tempo. Gli anticorpi non interferiscono invece con l'attività enzimatica. L'interruzione della terapia o una complessa procedura di desensibilizzazione sono state necessarie in pochissimi pazienti in cui sono comparsi anche anticorpi IgE, causa di gravi reazioni anafilattiche.

Nel 2001 è stato istituito il Registro Internazionale della Malattia di Fabry per giungere a una migliore conoscenza della storia naturale della malattia, sviluppare un percorso di *follow-up* comune e condiviso al fine di ottimizzare la cura del paziente, e valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia enzimatica attualmente in uso (www.fabryregistry.com).

In conclusione, la Malattia di Fabry è una patologia degenerativa e disabilitante associata a molteplici e gravi problemi di salute. Oggi è possibile per i pazienti accedere più agevolmente che in passato a un percorso diagnostico,

terapeutico e di *follow-up* grazie a una consapevole collaborazione specialistica multidisciplinare, dove il ruolo dell'Internista può essere centrale nel porre il sospetto diagnostico e nel coordinare l'assistenza specialistica.

Bibliografia

1. Desnick RJ et al (2001) Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR et al (eds) *The Metabolic Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New York pp. 3733–3774
2. Spada M et al (2006) High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 79:31–40
3. European FOS Investigators (2006) Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 43:347–352
4. MacDermot KD et al (2001) Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 38:750–760
5. Galanos J et al (2002) Clinical features of Fabry's disease in Australian patients. *Intern Med J* 32:575–584
6. Mehta A et al (2004) Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 34:236–242
7. Eng CM et al (2007) Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis* 30:184–192
8. Caggana M et al (1997) Fabry disease: molecular carrier detection and prenatal diagnosis by analysis of closely linked polymorphisms at Xq22.1. *Am J Med Genet* 71:329–335
9. Eng CM et al (2006) Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multiorgan system involvement. *Genet Med* 8:539–548
10. Eng CM et al (2001) A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 68:711–722
11. Eng CM et al (2001) Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 345:9–16
12. Ioannou YA et al (2001) Fabry disease: preclinical studies demonstrate the effectiveness of alpha-galactosidase A replacement in enzyme-deficient mice. *Am J Hum Genet* 68:14–25
13. Schiffmann R et al (2001) Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 285:2743–2749
14. Beck M et al (2004) Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 34:838–844
15. Wilcox WR et al (2004) Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 75:65–74
16. Weidemann F et al (2003) Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 108:1299–1301
17. Breunig F et al (2006) Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int* 69:1216–1221
18. Banikazemi M et al (2007) Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146:77–86
19. Spinelli L et al (2004) Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet* 66:158–165

La diagnostica differenziale in medicina interna: la dispnea

R. TARQUINI¹, C. LAZZERI², G.F. GENSINI²

¹Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Università di Firenze; ²Dipartimento di Cardiologia e Vasi, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Università di Firenze

Con il termine *dispnea* si intende la sensazione soggettiva di difficoltà alla respirazione. Questo termine comprende un ventaglio di situazioni cliniche, dalla "sensazione di respirare" al *distress* respiratorio. Questo perché:

- dispnea è un termine soggettivo che ha come unico corrispettivo obiettivo la tachipnea;

- è difficile valutare clinicamente la "dispnea" nel senso di saper fare al letto del malato una diagnostica differenziale: un ruolo importante in questo senso riveste l'esperienza del clinico;
- le osservazioni sperimentali sono state condotte prevalentemente sul soggetto normale o sull'animale da esperimento;

- l'utilizzo da parte dei medici di questo termine nella pratica clinica è molto vario ed è condizionato fondamentalmente dal tipo di paziente con cui sono a contatto (respiratorio vs cardiaco).
- Nella sua soggettività il termine dispnea è la "fusione" di due concetti:
 - L'*input* sensoriale alla corteccia cerebrale da parte di recettori specializzati, soprattutto meccanocettori localizzati a vario livello nell'apparato respiratorio (in particolare vie aeree superiori) e a livello della faccia. La diversa localizzazione dell'attivazione recettoriale si può tradurre in una "diversa" percezione della dispnea. Non è stata identificata un'area specifica a livello corticale che venga attivata durante la sensazione di dispnea. L'*input* (dalle vie aeree, polmoni - via vago -, muscoli respiratori, parete toracica e chemocettori) è processata in modo consecutivo a livello del sistema nervoso (a livello spinale, soprasspinale fino alla corteccia somatomotoria).
 - La percezione della sensazione rimanda sostanzialmente all'interpretazione di questa "informazione" che arriva alla corteccia somatomotoria. L'interpretazione dipende dalla struttura psicologica del soggetto. Vi sono una serie di fattori che possono influenzare l'interpretazione "psicologica" di questa sensazione. Durante il respiro di Kussmaul la sensazione di "fame d'aria" appare evidente a chi osserva il paziente, anche se in genere questi non la lamenta. Al contrario, i pazienti con insufficienza cardiaca frequentemente lamentano una sensazione di fame d'aria. L'ansia, invece, può accentuare la sensazione di dispnea e addirittura può rappresentare una causa di "dispnea sine materia" fino a configurare un quadro caratteristico (determinato sostanzialmente dall'iperventilazione): sensazione di testa vuota, estremità fredde, inversione dell'onda T all'ECG fino alla perdita di coscienza.

La qualità della dispnea può variare sensibilmente. Nei soggetti normali, così come in quelli con patologia toracica, dispnea può semplicemente significare il passaggio da un processo "senza sforzo", quale il respirare, alla "sensazione cosciente" dell'atto respiratorio. L'asmatico descrive la dispnea come "una sensazione di costrizione toracica". Il paziente con Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) lamenta una sensazione di dispnea nettamente inferiore rispetto a quella che ci potremmo attendere in considerazione del quadro obiettivo di ostruzione delle vie aeree (verosimilmente in seguito a un lento e progressivo processo di adattamento al cronico incremento della pCO_2).

Dal punto di vista fisiopatologico

Dal punto di vista storico i tentativi di individuare i meccanismi fisiopatologici responsabili della "dispnea" hanno percorso tre linee fondamentali:

- **Performance ventilatoria.** La dispnea viene interpretata come la conseguenza di uno sproporzionato aumento della ventilazione minuto (identificata come un aumento della frequenza respiratoria) e, in particolare, con una ventilazione minuto eccessiva per l'*uptake* di ossigeno. Più vicina è la ventilazione minuto alla massima capacità respiratoria, più probabile sarà la sensazione di dispnea. Infatti quando la ventilazione raggiunge il 30–40% della capacità massima respiratoria, la dispnea è inevitabile. Tale correlazione è valida nel soggetto normale, ma non nel paziente con BPCO o in quello con insufficienza cardiaca (IC), nei quali non è più presente una relazione tra ventilazione e capacità massima respiratoria.
- **Meccanica della ventilazione.** Considerando la dispnea come la sensazione di "difficoltà respiratoria", questa sensazione può essere vista come

una sorta di avvertimento dell'aumentato costo dell'atto respiratorio. In questo senso si è cercato di identificare un livello critico del lavoro respiratorio al quale compare la dispnea, ma ciò non è stato finora possibile.

- **Chemocettori.** L'ipossia acuta, l'ipercapnia e l'acidosi sono stimoli classici per la ventilazione. Ad esempio, alle grandi altezze l'ipossia acuta può stimolare la ventilazione fino alla sensazione di dispnea. Comunque gli effetti di questi stimoli sulla respirazione tendono a ridursi anche se non corretti.

Dal punto di vista clinico

La dispnea può essere distinta in:

- **Acuta.** Le cause possono essere diverse anche in base all'età del paziente. Nel bambino le cause più frequenti sono: epiglottite, laringite, laringo-tracheo-bronchite e, meno frequentemente, asma. Nell'adulto le cause possono essere le più varie. Tra le più frequenti l'edema polmonare acuto, l'embolia polmonare, le polmoniti e lo pneumotorace spontaneo.
- **Cronica e progressiva.** La dispnea cronica è spesso invariabilmente progressiva. In genere questo tipo di dispnea si presenta in fase iniziale come dispnea da sforzo che, con il tempo, diviene dispnea a riposo. BPCO e insufficienza cardiaca sono le cause più frequenti. L'eziologia più frequente di dispnea accessoria è invece rappresentata dall'asma.

Dal punto di vista clinico, la dispnea può essere distinta anche sulla base della modalità di insorgenza. Avremo quindi la *dispnea parossistica notturna*, l'*ortopnea* e la *dispnea da sforzo*. Quest'ultima domina spesso il quadro clinico in tre affezioni molto comuni:

- **Cardiopatía ischemica:** in presenza di normale funzione sistolica nota, la dispnea viene considerata un equivalente anginoso e può comparire sostanzialmente per due meccanismi:
 - per la presenza di insufficienza diastolica (come nella cardiopatía ipertensiva) nella quale si verifica un ostacolo, da ridotta *compliance*, al riempimento ventricolare con aumento delle pressioni a monte;
 - per la presenza di insufficienza coronarica. In questo caso l'esercizio può determinare una riduzione di flusso coronarico, una disfunzione miocardica e, quindi, una transitoria riduzione della funzione sistolica. Può associarsi o meno a dolore toracico retrosternale, talora irradiato.
- **Insufficienza cardiaca:** presenza di ridotta funzione sistolica a riposo e incapacità a incrementarla durante l'esercizio. L'intolleranza all'esercizio fisico, caratterizzata dalla dispnea da sforzo, è uno dei tratti caratteristici del soggetto con IC. Esiste una serie di test in grado di stimarla in modo soggettivo e/o oggettivo e di ricavare, da alcune misure, informazioni prognostiche, nonché di valutare l'efficacia di un trattamento terapeutico.

Allo scopo di comprendere le alterazioni fisiopatologiche che il soggetto con IC presenta durante l'esercizio, è opportuno ricordare brevemente le normali modificazioni dei principali apparati coinvolti durante attività fisica. Cinque sono i sistemi normalmente coinvolti durante l'esercizio (Tabella 1). In particolare, nel soggetto con IC si documenta:

 - riduzione dello *stroke volume* in condizioni basali (a causa della riduzione della frazione d'eiezione). Durante esercizio non si realizza o comunque solo in parte il fisiologico incremento dello *stroke volume* e della frequenza cardiaca;

Tabella 1. Sistemi normalmente coinvolti nell'esercizio fisico

Sistema	Condizioni Fisiologiche	Scmpenso Cardiaco
Apparato respiratorio	Normale scambio O_2/CO_2	Dispnea/ipossia, edema polmonare con alterazioni negli scambi gassosi
Sanguie	Normale concentrazione di emoglobina con normale legame all'ossigeno	Discrepanza tra la disponibilità di emoglobina e le richieste tissutali di ossigeno
Cardiaco	Aumento dello <i>stroke volume</i> e successivamente della frequenza cardiaca	Alterata risposta dello <i>stroke volume</i> . Alterazione nella risposta cronotropa
Vascolare	Vasodilatazione periferica allo scopo di aumentare il flusso durante l'esercizio	Inappropriata vasocostrizione periferica
Apparato musco-scheletrico	Appropriata estrazione di O_2 da parte delle masse muscolari in esercizio	Anormale estrazione di O_2 a livello periferico Decondizionamento

Tabella 2. Dispnea nell'adulto, diagnostica differenziale, principali condizioni

Malattie polmonari
Embolia polmonare
Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva
Asma
Pneumotorace
Polmonite
Versamento pleurico
Trauma toracico o della parete
Massa polmonare/mediastinica
Inalazione di tossici
Malattie cardiovascolari
Scompenso cardiaco
Edema polmonare
Sindrome coronarica acuta
Aritmia (ex fibrillazione atriale a elevata risposta)
Versamento/tamponamento pericardio
Malattie sistemiche
Anemia
Acidosi
Sepsi
Ostruzioni delle vie aeree
Angioedema
Anafilassi
Corpo estraneo
Compressione esterna (aumento di volume della tiroide)
Malattie neuromuscolari
Malattia cerebrovascolare acuta
Miosite
Miastenia grave
Sindrome di Guillain-Barrè
Malattie psichiatriche
Iperventilazione
Attacco di panico, crisi di ansia

- l'incremento del tono simpatico presente già in condizioni basali non permette in questi soggetti la vasodilatazione indotta dall'esercizio;
 - alterazioni a livello della muscolatura scheletrica (alterazioni che peraltro sono simili a quelle che si osservano nel soggetto normale dopo un periodo di immobilizzazione). Riduzione delle dimensioni delle fibre muscolari con alterazioni della loro composizione (riduzione delle fibre tipo I *endurance* e aumento di quelle *fast-twitch* che facilmente vanno incontro a fatica). Le fibre muscolari presentano inoltre una riduzione significativa della quantità degli enzimi mitocondriali coinvolti nel metabolismo ossidativo.
- **BPCO.** I pazienti con BPCO presentano spesso intolleranza all'esercizio e la dispnea anche per sforzi modesti limita notevolmente le loro attività. Questi pazienti presentano una ventilazione minuto più elevata a parità di carico di lavoro. Tale fenomeno è sostanzialmente da attribuire a un aumento dello spazio morto o meglio a un aumento della ventilazione nello spazio morto. Nell'enfisema di grado severo la diffusione dei gas è diminuita a causa della riduzione della superficie alveolare, condizionando la desaturazione durante esercizio. Nei pazienti con bronchite cronica, invece, la saturazione di ossigeno può addirittura aumentare durante l'esercizio come conseguenza di una migliorata ventilazione in aree con ridotto rapporto ventilazione/perfusione. Il parametro in grado di documentare la capacità di diffusione dei gas è il DLCO (capacità di diffusione polmonare per il monossido carbonio); infatti i soggetti con una DLCO inferiore a 55% di quella predetta presenteranno più facilmente ipossimie durante esercizio fisico.

Nella Tabella 2 sono indicati le principali condizioni patologiche che dovrebbero essere prese in considerazione nella valutazione del paziente con dispnea.

Approccio al paziente con dispnea acuta

La valutazione del paziente con dispnea acuta ha come obiettivi quelli di effettuare rapidamente una stima della gravità del quadro, di identificare la causa e

Tabella 3. Principali cause di dispnea acute ed elementi clinici

Ostruzione della vie aeree	
Corpo estraneo, angioedema	Stridore, afebrile, edema del cavo orale, sibili
Polmonare	
Asma	Tachipnea, sibili
Polmonite	Febbre, tosse, emottisi, dolore toracico
Contusione polmonare	Trauma, dolore, anemia
ARDS	Multifattoriale, sepsi
BPCO riacutizzata	Fumatore, tosse, sibili
Interstiziopatia	Storia di esposizione, lenta progressione
Atelettasia	Ottusità alla percussione
Parete toracica	
Pneumotorace	Dolore toracico, deviazione tracheale, ipotensione
Versamento pleurico	Ipofonesi alle percussione
Trauma	Dolore, ipossia
Vascolari	
Embolia polmonare	Dolore toracico, sincope, trombosi venosa periferica, fattori di rischio
Iperensione polmonare	Comparsa più lenta, anamnesi positiva, fattori di rischio
Cuore	
Scompenso cardiaco	Tachicardia, tosse, edemi
Edema polmonare acuto	Escreato striato di sangue, ortopnea, ansia
Infarto miocardico acuto	Dolore toracico
Aritmia	Palpitazioni, ipotensione
Altre	
Iperventilazione psicogena	Anamnesi positiva, ansia, parestesie periorali e distali
Avvelenamento	Cause precipitanti
Acidosi metabolica	Fattori precipitanti quali il diabete
Anemia	Pallore, facile faticabilità

impostare una prima strategia diagnostica (la più rapida essenziale ed efficace) e quindi una terapia.

Le cause principali di dispnea acuta sono indicate nella Tabella 3.

Un'*anamnesi* accurata e dettagliata è in genere in grado di identificare la condizione morbosa responsabile della dispnea. Questa può essere il risultato di una patologia acuta *ex novo* (ad esempio pneumotorace traumatico), ma anche di un aggravamento di una condizione cronica (BPCO riacutizzata), di una complicazione di patologia cronica (polmonite in scompenso cardiaco) oppure può essere la manifestazione d'esordio di una patologia cronica (edema polmonare acuto in paziente con cardiopatia dilatativa di cui non si era a conoscenza). Alcuni elementi dovranno essere indagati con particolare riguardo:

- la modalità (più o meno rapida) con cui è insorta la dispnea;
 - sintomi associati (quali dolore toracico, tosse e escreato);
 - segni o sintomi di infezione;
 - eventuali traumi o possibile aspirazione. Utile indagare inoltre se il soggetto è venuto in contatto con eventuali agenti tossici per via inalatoria.
- Nella valutazione dell'*obiettività*, si devono innanzitutto ricercare i segni di insufficienza respiratoria acuta imminente (Tabella 4). I parametri per la valutazione della criticità del paziente sono:
- valutazione del sensorio: i pazienti ipossiemici sono generalmente confusi e agitati, mentre la presenza di ipercapnia si associa a obnubilamento del sensorio fino al coma;
 - presenza di stridore: deve far immediatamente sospettare una ostruzione nelle vie aeree superiori;
 - alterazioni acute della frequenza respiratoria inferiore a 8 atti minuto o superiore a 30 atti minuto;
 - saturazione al pulso-ossimetro in ossigenoterapia 10 l/min inferiore a 90%;
 - variazione acuta della frequenza cardiaca: frequenza inferiore a 40 bpm o superiore a 130 bpm;

Tabella 4. Valutazione della funzione respiratoria

Ostruzione delle vie aeree	Mismatch ventilazione/perfusione	Aumento del lavoro respiratorio	Insufficienza ventilatoria
Sibili Iperinsufflazione	Ipossiemia Cianosi centrale Tachicardia Alterazione dello stato di coscienza Aritmia	Tachipnea Impossibilità a parlare Sudorazione Polso paradossoso Ortopnea Distress	Ipercapnia Astenia Coma

– ipotensione (nel senso di variazione acuta della pressione arteriosa) (pressione sistolica inferiore a 90 bpm).

Effettuare un esame obiettivo metodologicamente corretto, rapido e completo può orientare il medico verso una diagnosi specifica. All'ispezione la presenza di cianosi, pallore, fatica respiratoria (utilizzo dei muscoli respiratori accessori) rappresentano segni di gravità del quadro clinico. La disamina della dinamica respiratoria (unitamente alla valutazione dei segni vitali, tra cui la temperatura corporea) può orientare il pensiero diagnostico. Ad esempio, un respiro superficiale e frequente (polipnea) può indurre la ricerca di versamento ascitico. Un decubito ortopnoico, un respiro tachipnoico, la sensazione di "fame d'aria" possono orientare verso un edema polmonare acuto: la presenza di edemi declivi andrà verificata.

La presenza di polso paradossoso (ovvero della riduzione della pressione arteriosa superiore a 10 mmHg durante l'inspirazione) è un segno molto utile, spesso ignorato, anche se la sua valutazione nel paziente tachicardico, dispnoico e/o tachipnoico può essere difficile. La sua presenza ad esempio durante un attacco asmatico è indice di severa ostruzione delle vie aeree.

Il riscontro di deviazione della trachea e di enfisema sottocutaneo sono segni clinici importanti che possono rapidamente orientare verso la presenza di pneumotorace.

L'importanza dell'anamnesi e dell'obiettività è documentata da numerosi studi nei quali si evidenzia come anamnesi ed esame obiettivo siano in grado di formulare una diagnosi corretta nel 70–80% dei casi [1–2].

Esami di laboratorio e strumentali – screening

Gli esami di laboratorio e le indagini strumentali devono essere guidati dall'anamnesi e dall'obiettività perché la loro utilità sia massima e i costi contenuti. Di fronte a un paziente con dispnea acuta, il primo obiettivo della valutazione medica deve essere quello di stimarne la gravità ovvero la gravità dell'insufficienza respiratoria. Pochi parametri quali quelli indicati nella Tabella 4 aiutano a effettuare una stima di criticità: accanto a questi *in primis* la valutazione emogasanalitica (EGA) consentirà di valutare la qualità degli scambi respiratori (pCO_2 , pO_2) e il grado di compenso (pH, BE, HCO_3). Sarà quindi con questi elementi, raccolti in tempo breve, possibile valutare se il paziente necessita di supporto ventilatorio. Ad esempio un quadro di lieve ipossiemia, in assenza di fatica respiratoria consentirà di procedere nella diagnostica e nello screening con relativa tranquillità; il rilievo invece dello stesso grado di ipossiemia in presenza di fatica respiratoria e di acidosi renderà prioritario assistere il paziente dal punto di vista ventilatorio fino a stabilizzare i parametri clinico-emogasanalitici e quindi procedere nella diagnostica.

Dall'EGA è possibile ricavare anche altre informazioni: la glicemia (e individuare un diabete non noto in precedenza) e l'Hb (l'anemia è spesso causa di dispnea, anche nel giovane).

La radiografia del torace è di indubbia utilità: essa consente molto spesso di individuare la causa della dispnea (uno pneumotorace, un addensamento polmonare, il quadro di edema polmonare acuto o comunque di segni più sfumati di ridistribuzione del circolo) ma può anche fornire interessanti elementi nell'orientamento diagnostico (ad esempio, una cardiomegalia unitamente a un versamento pleurico possono orientare verso la genesi cardiaca).

L'ECG rimane un esame semplice, non invasivo, di rapida esecuzione che permette l'esclusione di patologie acute (infarto miocardico ST sopralivella-

to), orienta verso una patologia cardiaca (rilievo di alterazioni della ripolarizzazione – sottolivellamento del tratto ST; alterazioni diffuse della ripolarizzazione da pericardite, rilievo di ipertrofia ventricolare sinistra), dà informazioni su una patologia cardiaca pregressa (onde Q da pregressa necrosi, BBS) o su trattamenti farmacologici, magari omessi involontariamente dal paziente (alterazioni della ripolarizzazione da intossicazione digitalica; allungamento del QT: amiodarone, calcio antagonisti, alcuni antistaminici; blocco AV I grado: betabloccanti, propafenone). L'ECG può anche documentare alterazioni del ritmo, quale la fibrillazione atriale, che possono essere responsabili di per sé dell'insorgenza della dispnea.

Tra gli esami di laboratorio utili nello screening, la creatinina può consentire la diagnosi di insufficienza renale non nota in precedenza e gli enzimi miocardio-specifici possono confermare la genesi cardiaca della dispnea, spesso sospettata sulla base dei dati anamnestici ed ECG. La troponina, talora disponibile anche *bedside*, non solo consente di orientare o dare conferma di un sospetto diagnostico, ma rappresenta anche un importante indice prognostico e di stratificazione di rischio in patologie non solo cardiache, quali l'embolia polmonare. Elevate concentrazioni di CPK possono essere indicative non solo di patologia coronaria, ma anche di patologie muscolari che possono condizionare la dinamica respiratoria.

Una menzione a parte merita il dosaggio del BNP, disponibile *bedside* in molti dipartimenti d'emergenza e la cui utilità nella diagnostica del paziente con dispnea acuta è stata dimostrata da studi osservazionali [3–4]. In tali lavori è stato sottolineato però che la sua interpretazione deve affiancare la valutazione clinica e non può certo sostituirsi a questa. È stato descritto che il rilievo di valori di BNP inferiori a 100 pg/ml possono escludere la presenza di scompenso cardiaco, mentre valori superiori a 400 pg/ml ne indicano la presenza. Valori intermedi (>100 e <400 pg/ml) possono essere espressione sia di patologia polmonare che di cardiopatia. Nella pratica clinica esiste una variabilità tra laboratori che si può tradurre in diversità nei *cutoff*.

EGA, ECG, RX torace ed esami di laboratorio rappresentano le indagini di I livello nella valutazione del paziente con dispnea acuta. Gli elementi che vengono acquisiti da questa prima valutazione orienteranno poi nel richiedere esami di II livello sulla base di precisi quesiti diagnostici. L'ecocardiogramma transtoracico confermerà la sospettata genesi cardiaca della dispnea o porrà il sospetto di embolia polmonare. L'esame Doppler degli arti inferiori potrà rivelare la presenza di trombosi e la TC torace dimostrerà l'embolia polmonare.

Bibliografia

- Horne R, James D, Petrie K et al (2000) Patients' interpretation of symptoms as a cause of delay in reaching hospital during acute myocardial infarction. *Heart* 83:388–393
- Stein PD, Terrin ML, Hales CA et al (1991) Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 100:598–603
- McCullough PA, Nowak RM, McCord J et al (2002) B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 106:416–422
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al (2002) Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347:161–167

La polifarmacoterapia nell'anziano: definizione e rilevanza per la comparsa di reazioni avverse

F. LAPI¹, M. VIETRI¹, E. GALLO¹, A. VANNACCI¹, E. CECCHI², M. MOSCHINI¹, M. DI PIRRO¹, G. BANCHELLI¹, A. MUGELLI¹
¹Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi di Firenze; ²U.O. Emergenza e Accettazione ASL 4 Prato, per il Sistema di FarmacoVigilanza della Regione Toscana Area Vasta Centro (www.farmacovigilanza.toscana.it)

Negli ultimi anni in Italia, come in altri paesi occidentali, si è avuto un significativo aumento della aspettativa di vita (è oggi di 84,0 anni per le donne e di 78,3 anni per gli uomini) con un notevole incremento del numero dei soggetti anziani. Secondo i dati ISTAT, nel 2006 c'erano in Italia 11 615 702 persone di almeno 65 anni (circa il 20% della popolazione italiana) e il 12% di queste (1 258 102) aveva oltre 85 anni. Tra gli ultrasessantacinquenni solo il 15–20% non è affetto da una malattia cronica; circa il 60% dei rimanenti è affetto da tre o più malattie croniche. In tali pazienti è quindi necessario somministrare più farmaci con conseguente aumento del rischio di prescrizioni inappropriate, di interazioni farmaco-farmaco e farmaco-malattia e, quindi, di sviluppo di Reazioni Avverse a Farmaci (ADR).

I farmaci vengono spesso prescritti da specialisti diversi, rendendo così difficile il corretto monitoraggio della terapia. A ciò va poi aggiunta la possibilità di assunzione di prodotti da automedicazione e/o fitoterapici, quasi sempre all'insaputa del curante. È stato infatti documentato da un'indagine negli USA [1] che in questa fascia di età l'81% delle persone assume almeno un farmaco da prescrizione, ma la cifra si avvicina al 100% quando si considerino anche i prodotti da automedicazione e i fitoterapici. Più sorprendentemente, il 44% degli uomini ed il 57% delle donne assume 5 o più farmaci e il 12% di entrambi i sessi ne assume 10 o più. La letteratura internazionale ha chiaramente documentato che l'assunzione concomitante di più farmaci aumenta il rischio di interazioni; l'incidenza di interazioni clinicamente rilevanti è però molto difficile da desumere dagli studi clinici. Più facile (ad esempio avvalendosi di supporti informatici quali Micromedex[®], Thomson Healthcare) prevedere le interazioni potenziali, basandosi sulle proprietà farmacologiche dei farmaci utilizzati contemporaneamente; è stato riportato che quando un paziente viene trattato con 8 farmaci, il rischio di andare incontro a una interazione potenziale è di quasi il 100% [2]. Un altro aspetto da considerare è che l'uso di complessi regimi terapeutici espone la popolazione anziana a un elevato rischio di ricevere trattamenti farmacologici inappropriati, cioè terapie i cui rischi superano i potenziali benefici e, di conseguenza, al rischio di sviluppare reazioni avverse. Beers [3] e un gruppo di esperti hanno elaborato, a partire dal 1991, una lista di farmaci da considerare inappropriati indipendentemente dalla malattia o condizione clinica per cui possono essere utilizzati. Nell'elaborazione di questi criteri ci si è basati sul rischio di ADR e sulla disponibilità di farmaci con un migliore profilo di sicurezza. Esistono oggi criteri di appropriatezza validi per gli anziani in tutti i setting assistenziali.



Una domanda importante per il clinico quindi è: esiste un preciso numero di farmaci la cui assunzione concomitante è particolarmente pericolosa e che deve far scattare una particolare attenzione?

Epidemiologia e impatto clinico

Il numero dei farmaci assunti aumenta al crescere dell'età. Secondo il rapporto OsMed 2007 (www.agenziafarmaco.it), circa il 60% della spesa farmaceutica è di fatto utilizzato da meno del 20% della popolazione (gli ultrasessantacinquenni). Gli studi di farmacoepidemiologia condotti nel contesto italiano riportano un uso medio di 2,2 farmaci e 2,9 farmaci rispettivamente per i sog-

getti anziani ospedalizzati e per quelli residenti in comunità [4, 5].

Gli studi clinici definiscono in genere "polifarmacoterapia" l'assunzione concomitante di 5 o più farmaci; alcuni ricercatori hanno parlato di polifarmacoterapia minore (due farmaci) e maggiore (più di quattro); altri definiscono politerapia l'uso di due farmaci per la stessa patologia. Sebbene non vi sia accordo su una definizione precisa, la presenza di politerapia costituisce sicuramente un fattore di rischio da considerare attentamente, in particolare nel paziente anziano [6].

A tal proposito, un recente studio di Espino e coll. ha riportato per i pazienti anziani (tra i 65 ed i 99 anni di età) in politerapia (≥ 5 farmaci) un aumento del rischio di mortalità (OR=1,27; 95% IC 1,04–1,56); mancanza di associazione con questo esito è stata invece riportata per quanto riguarda l'utilizzo dei farmaci inappropriati secondo i criteri di Beers e le interazioni di grado maggiore e/o moderato [7].

In due studi di popolazione condotti su registri di prescrizione svedesi e volti a caratterizzare le potenziali interazioni farmacologiche, è stato dimostrato come l'incremento delle interazioni gravi fosse linearmente correlato al numero dei farmaci assunti e aumentasse per i soggetti di sesso maschile nelle fasce di età tra i 70 e gli 89 anni. Le interazioni più frequenti riguardavano le associazioni furosemide-digossina, furosemide-ramipril, aspirina-diclofenac, aspirina-warfarin [8, 9].

Nel contesto italiano, Onder e coll. [4] avevano già sottolineato come il rischio di ospedalizzazione per ADR dei soggetti anziani aumentasse con l'incremento del numero dei farmaci (aumento del 18% per ogni farmaco in più). Le ADR risultavano spesso correlate ad un uso improprio del farmaco che, come detto, aumenta con il numero dei farmaci prescritti.

I "farmaci di Beers", in base ai risultati di una recente revisione sistematica, sembrano tuttavia non avere un ruolo predittivo rispetto agli *end-points* ospedalizzazione e mortalità, ma correlano sia con il verificarsi di ADR che con un aumento della spesa sanitaria per il trattamento degli stessi eventi avversi [10]. I soggetti di sesso femminile risultano più a rischio di prescrizione di farmaci inappropriati. Negli studi su pazienti italia-

Tabella 1. Alcuni criteri di inappropriatezza prescrittiva per il paziente anziano ultrasessantenne. Modificato da [11]

Farmaco	Motivazione	Alternative terapeutiche
Indometacina Fenilbutazone Uso concomitante di due FANS	Gravi effetti avversi a carico del SNC Gravi effetti avversi ematologici Assenza di sinergia di efficacia; maggior rischio di effetti dannosi	Altri FANS che non siano fenilbutazone ed indometacina; evitare l'assunzione contemporanea di due FANS
Benzodiazepine a lunga emivita (≥ 20 ore) bromazepam, diazepam, clordiazepossido, prazepam, nitrazepam, clobazam, ecc...	Effetto ipno-sedativo prolungato, rischio di cadute	Benzodiazepine a emivita intermedia-breve; riduzione della metà della dose somministrata al paziente non anziano
Farmaci con proprietà anticolinergiche Antidepressivi triciclici (imipramina, doxepina, clomipramina, ecc...) Antipsicotici (clorpromazina, flufenazina, perfenazina, ecc...) Antistaminici (idrossizina, ciproetidina, prometazina ecc...)	Rischio di cardiotoxicità nel sovradosaggio per il blocco muscarinico sebbene più efficaci dei SSRI Blocco muscarinico; esacerbazione dell'effetto sedativo, rischio di cadute	Uso di SSRI o SNRI Cetirizina, desloratadina, loratadina
Digossina	Dosi $>0,125$ mg potrebbero essere rischiose per maggiore sensibilità nel paziente anziano	Utilizzare dosaggi inferiori a 0,125 mg o comunque mantenere la concentrazione sierica tra gli 0,5–1,2 ng/ml
Ticlopidina	Rischio di danno epatico ed ematico	Clopidogrel, aspirina

ni, i farmaci inappropriati secondo i criteri di Beers maggiormente prescritti risultano clonidina, ketorolac, doxazosina, amiodarone e digossina; sono principalmente responsabili di problematiche a carico del sistema gastroenterico e cardiovascolare (lesioni ulcerative digestive, squilibri elettrolitici, effetto ipotensivante).

In Tabella 1 sono riportati alcuni dei principali criteri della lista di Beers, secondo il sistema recentemente riadattato da Laroche e coll. [11] per il contesto europeo. Per un'elencazione più completa e una trattazione più approfondita del problema si può fare riferimento al recente lavoro di Pham e Dickman [12] disponibile gratuitamente online all'indirizzo <http://www.aafp.org/afp/20071215/1837.html>.

In conclusione, a dimostrazione di come sia arbitrario stabilire un preciso limite per il numero di farmaci, un recente studio su pazienti ricoverati ha dimostrato come non vi sia differenza significativa tra problematiche cliniche farmaco-correlate (comprensibili le potenziali interazioni e l'uso inappropriato di farmaci), nei soggetti neospedalizzati, prevalentemente ultrasessantacinquenni, che assumevano o meno un numero di farmaci superiore o uguale a 5. Quindi appare rischioso e clinicamente non utile definire uno specifico limite per il numero di farmaci per definire la polifarmacoterapia [13].

Cosa fare?

Data l'evidente impossibilità di stabilire, per i farmaci assunti, un numero di riferimento oltre il quale il rischio superi il beneficio, è comunque opportuno seguire una serie di accorgimenti nella frequente necessità di co-prescrizione in un soggetto anziano:

- valutare il rischio delle potenziali interazioni farmaco-farmaco utilizzando appropriati strumenti informatici (ad esempio: Micromedex®, Thomson Healthcare). Qualora questi ultimi non fossero disponibili, chiedere tali valutazioni alla struttura di FarmacoVigilanza di riferimento o alla Farmacia Ospedaliera che spesso ne è diretto referente;
- controllare se tra i farmaci assunti ve ne siano alcuni della lista di Beers o del sistema riadattato da Laroche e coll. [11] per il contesto europeo; anche in questo caso è possibile chiedere al centro di FarmacoVigilanza di effettuare questi controlli;
- indagare in anamnesi il numero dei prescrittori precedenti. Infatti, quanto maggiore è il numero dei prescrittori, tanto maggiore è il rischio di presentare problematiche cliniche farmaco-correlate;
- indagare l'eventuale co-assunzione di prodotti da banco e/o fitoterapici;

- infine, nell'impossibilità di evitare l'utilizzo concomitante di prodotti potenzialmente a rischio, monitorare molto attentamente il paziente. Nel caso che si manifesti una ADR che si sospetti dovuta a interazione tra farmaci, segnalare l'ADR e i farmaci potenzialmente responsabili.

Bibliografia

1. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L et al (2002) Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 287:337–344
2. Delafuente JC (2003) Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 48:133–143
3. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I et al (1991) Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 151:1825–1832
4. Onder G, Pedone C, Landi F et al (2002) Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 50:1962–1968
5. Landi F, Russo A, Liperoti R et al (2007) Impact of inappropriate drug use on physical performance among a frail elderly population living in the community. *Eur J Clin Pharmacol* 63:791–799
6. Bjerrum L, Rosholm JU, Hallas J, Kragstrup J (1997) Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database. *Eur J Clin Pharmacol* 53:7–11
7. Espino DV, Bazaldua OV, Palmer RF et al (2006) Suboptimal medication use and mortality in an older adult community-based cohort: results from the Hispanic EPESE Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61:170–175
8. Astrand B, Astrand E, Antonov K, Petersson G (2006) Detection of potential drug interactions - a model for a national pharmacy register. *Eur J Clin Pharmacol* 62:749–756
9. Astrand E, Astrand B, Antonov K, Petersson G (2007) Potential drug interactions during a three-decade study period: a cross-sectional study of a prescription register. *Eur J Clin Pharmacol* 63:851–859
10. Jano E, Aparasu RR (2007) Healthcare outcomes associated with beers' criteria: a systematic review. *Ann Pharmacother* 41:438–447
11. Laroche ML, Charnes JP, Merle L (2007) Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 62:725–731
12. Pham CB, Dickman RL (2008) Minimizing Adverse Drug Events in Older Patients. *Am Fam Physician* 76:1837–1844
13. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A (2007) Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol* 63:187–195



La cartella clinica informatizzata, limiti e opportunità

Le tecnologie informatiche sono spesso considerate dagli esperti di settore come importanti vettori di innovazione della Sanità. Nonostante gli strumenti di supporto cartacei si dimostrino inadeguati a gestire la natura frammentata dei processi di erogazione dei servizi e l'elevato numero di interazioni, l'introduzione di sistemi informativi si dimostra però difficoltosa, e i tassi di adozione di questi strumenti sono spesso modesti, sebbene la gestione delle informazioni svolga un ruolo di primo piano nell'erogazione delle cure. Un caso significativo è rappresentato dall'informatizzazione della cartella clinica integrata. A oltre 15 anni di distanza dalla sua comparsa (i primi sistemi computerizzati di registrazione di cartelle mediche sono stati introdotti alla fine degli anni '80) è rimasta purtroppo una promessa mai realizzata, non soltanto in Italia, ma in genere nel contesto internazionale, paesi anglosassoni compresi.

Alcune recenti rassegne di studi di letteratura [1, 2] riportano come l'introduzione dei registri clinici informatizzati possa fornire numerosi vantaggi sia in termini di miglioramento della qualità delle cure che di efficienza nel lavoro degli operatori. Il tempo necessario alla prescrizione delle terapie può risultare notevolmente ridotto, a vantaggio di una maggiore sicurezza e di una migliore tracciabilità delle cure. I registri clinici informatizzati possono incorporare algoritmi di calcolo e funzioni di supporto alle decisioni cliniche, permettendo anche una maggiore rapidità e accuratezza nell'attenersi a linee-guida, protocolli e procedure. Infine, anche le attività di sorveglianza e di identificazione di pazienti ad alto rischio, quando opportunamente supportate, possono trarre beneficio da questi strumenti, in termini di un minor numero di *outcome* negativi e di eventi avversi [3]. Tra i maggiori limiti che i sistemi informativi e applicativi di questo tipo hanno dimostrato, il primo è forse la scarsa generalizzabilità delle soluzioni esistenti, problema che può probabilmente aver contribuito alla modesta offerta da parte del mercato dell'industria informatica. Se da un lato lo sviluppo di strumenti progettati su esi-

“Esperienza è il nome che ciascuno dà ai propri errori”
(Oscar Wilde, Il ventaglio di Lady Windermere, 1892, III atto)

genze specifiche può quindi averne limitato la diffusione in contesti organizzativi differenti da quelli in cui sono stati sviluppati, è importante considerare che gli istituti che per primi, più a lungo e con maggiore soddisfazione hanno adottato cartelle e registri clinici informatizzati sono prevalentemente istituti che hanno provveduto a svilupparli internamente. La qualità dell'aderenza di questi strumenti alle reali necessità, esigenze e caratteristiche dei professionisti che dovrebbero utilizzarli come strumenti di lavoro sembra dunque una caratteristica fondamentale per l'accettabilità, il reale utilizzo e in generale il successo di tali strumenti.

Registri e cartelle cliniche informatizzate sono state recentemente indicate come la fonte dati potenzialmente più accurata e completa per la comprensione e il miglioramento della qualità delle cure e della loro sicurezza [4] e, inoltre, società e agenzie per il miglioramento della qualità, come il *Leapfrog Group* o l'*AHRQ* (Agenzia Statunitense per la Ricerca e la Qualità in Sanità) raccomandano fortemente l'adozione di tecnologie informative come un aspetto chiave nella riforma della Sanità. Appare dunque che, per quanto difficoltosa, la strada per il miglioramento e l'innovazione della Sanità passi anche per questi strumenti.

M. Fiorani

Centro Gestione Rischio Clinico e Sicurezza del Paziente, Regione Toscana

Bibliografia

1. Chaudhry B, Wang J, Wu S et al (2006) Systematic review: impact of health information technology on quality, efficiency, and costs of medical care. *Ann Intern Med* 144:742–752
2. Safran C (2001) Electronic medical records: a decade of experience. *JAMA* 285:1766
3. Shortliffe EH, Cimino JC (eds) (2006) Biomedical informatics: computer applications in healthcare and biomedicine. Springer, New York
4. Bartels PD, Kristensen S, Mainz J (2007) Can indicators of hospital clinical outcomes demonstrate safety? Preceding of the Patient Safety Research Conference, Porto, Portugal

IMPRESSUM

Inserto alla rivista "Internal and Emergency Medicine" Vol. 3 Num. 1

Editore: Springer-Verlag Italia Srl, Via Decembrio 28, 20137 Milano

Stampa: Grafiche Porpora, Segrate (MI) – Copyright © SIMI, Società Italiana di Medicina Interna

Springer