

# Medicina Italia

Internal  
and  
Emergency  
Medicine

## Educazione all'autocura dello scompenso cardiaco: descrizione di un'esperienza

E. ARCANGELI, A. ARMENTO, L. MOROSI, S. STOPPIONI, G. PETTINÀ  
UOC Medicina Interna 1, ASL 3 Pistoia, Pistoia

### Introduzione

Lo Scompenso Cardiaco (SC) è una sindrome caratterizzata da elevata mortalità, frequenti ospedalizzazioni e, spesso, da una scadente qualità di vita e da un regime terapeutico complesso. La rilevanza epidemiologica e l'impegno assistenziale, lo sviluppo delle conoscenze e dei modelli interpretativi, così come le nuove terapie farmacologiche, interventistiche e chirurgiche ne fanno un tema di attualità [1–3].

L'incidenza e la prevalenza dello SC aumentano con l'età. Lo SC in Italia ha un'incidenza molto simile a quella degli altri paesi Europei ed è pari allo 0,1–0,2% (87 000 nuovi casi all'anno) con una prevalenza dello 0,3–2% (circa 600 000 soggetti) [4, 5].

Tra i ricoveri ospedalieri è il primo DRG medico.

Informazioni utili relative al profilo clinico-epidemiologico dei pazienti ricoverati negli ospedali italiani per SC sono fornite dallo studio TEMISTOCLE (*heart failure epidemiological Study in Italian People*) effettuato nel 2001 [6].

Obiettivo di questo studio è stata la valutazione delle differenze del profilo clinico, dell'utilizzo delle risorse, della gestione e dell'*outcome* dei pazienti con SC ricoverati nei reparti di Cardiologia e Medicina Interna. I pazienti ricoverati per SC in Medicina Interna avevano un profilo assai diverso da quelli delle Cardiologie: erano mediamente più anziani, avevano un maggior numero di comorbidità ed erano in uno stadio meno avanzato di malattia cardiaca.

Inoltre, nei reparti di Cardiologia i pazienti erano sottoposti più spesso a esami invasivi, mentre l'unico esame eseguito in entrambi i gruppi con uguale frequenza è stato l'ecocardiografia. Nelle Cardiologie sono stati prescritti più frequentemente i beta-bloccanti, mentre sono risultate simili le prescrizioni di ACE-inibitori e sartanici.

Sovrapponibili invece i dati relativi alla frequenza di ricoveri ripetuti e di mortalità nei sei mesi successivi alla dimissione.

Lo studio CONFINE, studio epidemiologico osservazionale effettuato nel 2007 e i cui dati sono di prossima pubblicazione, ha confermato che i pazienti ricoverati in Medicina Interna sono anziani (80% oltre 70 anni e 40% fra 80 e 90 anni) e con molteplici comorbidità. La frequente associazione di altre patologie nei pazienti affetti da SC è emersa anche da uno studio effettuato negli USA che ha riguardato 122 630 pazienti con un'età media di 76 anni e una prevalenza di donne: le patologie associate erano 5 nel 39% dei casi, e soltanto il 4% dei soggetti era affetto solo da SC. Le comorbidità più rappresentate erano l'ipertensione e il diabete [7].

Il nuovo scenario che si impone quindi è quello di un'elevata prevalenza di SC nei reparti di Medicina Interna determinato dalla concomitanza di due fattori: invecchiamento della popolazione generale e maggiore efficacia del trattamento della cardiopatia ischemica. Inoltre, l'attuazione delle modificazioni dello stile di vita e la *compliance* a schemi terapeutici complessi sono difficilmente ottenibili,

specie negli anziani, per cui si sono sperimentati e hanno dimostrato la loro efficacia programmi di educazione per coinvolgere il paziente nella gestione della malattia.

Sarà oggetto di trattazione il programma di educazione all'autocura da noi adottato e il suo ambito di realizzazione.

### Educazione all'autocura dello scompenso cardiaco: ambito di realizzazione e protocollo di esecuzione

L'Ospedale di Pistoia è un presidio di media grandezza con 400 posti letto, di cui 78 per la Medicina Interna e ha un bacino di utenza di circa 100 000 persone.

Le prime tre più frequenti diagnosi dei pazienti dimessi e ricavate dalle SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera) di due anni (2004 e 2005) sono in ordine: il parto, lo scompenso cardiaco, la malattia cerebrovascolare.

Nel periodo in esame i pazienti ricoverati nel reparto di Medicina Interna sono stati 8475, dei quali il 14% (1194) erano affetti da SC. Questo numero rappresenta il 90% di tutti i pazienti (1326) ricoverati nel PO di Pistoia per SC.

L'analisi dei dati relativi ai pazienti ricoverati per SC in Medicina Interna conferma quanto riportato negli studi precedentemente citati. Emerge infatti che solo l'11% dei pazienti ricoverati in Medicina Interna per SC non ha comorbilità, mentre il 18% presenta due patologie associate, il 31% tre patologie, il 23% quattro e il 16% cinque comorbilità (Fig. 1).

Le più frequenti malattie associate sono l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, l'insufficienza renale cronica, le patologie cerebrovascolari.

Per rispondere all'esigenza di trattare i pazienti con SC in modo uniforme e secondo le migliori pratiche derivate dalle linee guida, sia che si ricoverino in Medicina, come più frequentemente accade, o in Cardiologia, è stato creato nel 2004 un gruppo di medici e infermieri appartenenti alle due unità operative. Il gruppo è coordinato da un Cardiologo e da un Infermiere operante in ambito medico. Nel tempo i componenti del gruppo attraverso incontri e iniziative condivise hanno perseguito due finalità: implementare le conoscenze e le metodiche diagnostiche e realizzare un protocollo di educazione all'autocura.

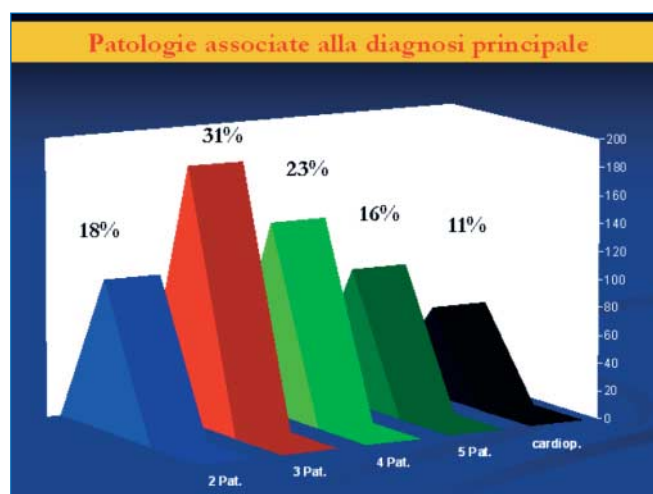


Fig. 1. Percentuali del numero di patologie associate alla diagnosi principale nei pazienti esaminati

In ambito assistenziale i medici sono individuati come *tutor* e gli infermieri come *referenti* dei pazienti con SC.

Il coinvolgimento del paziente nella gestione della malattia è finalizzato:

- a modificare lo stile di vita;
- a migliorare la *compliance* alla terapia;
- a imparare a riconoscere i sintomi e i segni che indicano un peggioramento delle condizioni cliniche.

Il Medico *tutor* segnala all'infermiere referente e definisce con un'apposita scheda le caratteristiche del paziente: dati anagrafici, eziologia dello scompenso, classe NYHA di appartenenza al momento del ricovero, eventuali patologie associate (diabete, nefropatia, anemia, distiroidismo, insufficienza respiratoria), fattori di rischio (ipertensione, fumo, dislipidemia, diabete, obesità), terapia prescritta.

Inoltre viene segnalato anche se vi è necessità di una dieta personalizzata e di un programma fisioterapico.

Preso visione della segnalazione, l'infermiere programma una sessione di *counselling* della durata di 40-60 minuti in cui viene spesso coinvolto un familiare e comunque sempre il *caregiver*, se il paziente non è in grado di collaborare in modo efficace.

L'azione dell'infermiere si sviluppa in due fasi. La prima è rivolta ad analizzare la condizione sociale del paziente (ambiente di vita, assistenza familiare, situazione economica) e, con il supporto di alcune schede, il grado di conoscenza della patologia riguardo la frequenza, la diffusione, le cause, i segni e i sintomi, la terapia e lo stile di vita da mantenere.

Nella seconda parte della seduta le conoscenze che sono risultate deficitarie vengono sviluppate in modo particolare. Vengono comunque fornite informazioni sull'utilità dei farmaci, la loro azione e i possibili effetti collaterali e le modalità di assunzione per migliorare l'aderenza alla terapia. Si spiega come effettuare una dieta a basso contenuto di sale, come ridurre l'apporto di liquidi e come controllare la ritenzione idrica misurando periodicamente il peso corporeo. Al paziente sono esposti gli effetti positivi legati alla cessazione del fumo e all'attività fisica non saltuaria.

Una parte della seduta è dedicata a descrivere al paziente i sintomi precoci di aggravamento delle condizioni cliniche, affinché il riconoscimento e la valutazione della loro severità permetta di cercare in

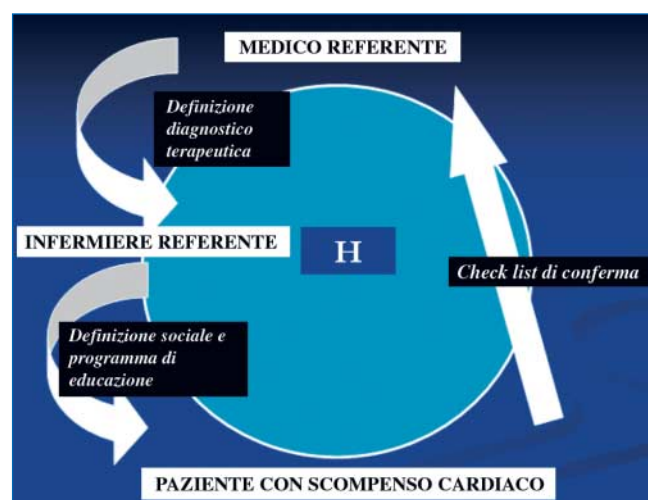


Fig. 2. Percorso diagnosi-educazione-terapia

tempo utile l'adeguato supporto, rivolgendosi telefonicamente al medico di Medicina Generale o facendosi accompagnare al Pronto Soccorso dell'ospedale a seconda della gravità.

Al termine della seduta viene consegnato al paziente del materiale illustrato ideato per rafforzare le indicazioni impartite e guidare il paziente e il caregiver una volta rientrato a domicilio.

Le varie fasi del processo sono riportate su una *check list* che viene consegnata al medico *tutor* che, in tal modo, ha la verifica che il percorso diagnosi-educazione-terapia (Fig. 2) sia stato completato e il paziente possa essere dimesso.

## Discussione

Lo scompenso cardiaco è una patologia di elevato impatto epidemiologico con una previsione di ulteriore crescita nei prossimi anni [8]. Pur essendo una malattia cronica è soggetta a esacerbazioni che spesso pongono a rischio la vita del paziente e che richiedono il ricovero in ospedale. La qualità della vita risente pesantemente della condizione di instabilità e dello stato di insicurezza per una malattia di cui il paziente non conosce le cause e lo sviluppo e per la quale è costretto ad assumere molteplici farmaci. Nei soggetti con comorbidità la situazione è ulteriormente aggravata dai problemi determinati dalle altre malattie [9–11].

L'assorbimento di risorse per la cura dello SC è ingente: 1,2 e 1,9% della spesa sanitaria rispettivamente di Gran Bretagna e Francia con la quota parte maggiore, circa 60%, determinata dalla degenza in ospedale [12].

I dati disponibili in letteratura riguardanti l'esperienza di centri che hanno applicato programmi di educazione all'autocura dimostrano con il peso di *trial* clinici randomizzati che è possibile ridurre la mortalità, i ricoveri per riacutizzazione e, infine, la spesa sanitaria [13–17].

Da noi è stata fatta la scelta di iniziare l'educazione durante la degenza ospedaliera e questo in accordo con la impostazione di ospedale che promuove la salute (*Health Promoting Hospital*).

È stato inoltre ritenuto che fosse necessario far precedere a ogni intervento l'analisi delle condizioni sociali, con particolare attenzione all'ambito familiare e allo stato economico che possono condizionare pesantemente il trattamento.

Il coinvolgimento del paziente è oggi concordemente ritenuto fattore essenziale per il *disease management* delle patologie croniche (*Institute of Medicine*) e questo si attua sviluppando la capacità di autocura intesa come l'insieme delle attività che il soggetto inizia e continua per suo conto per migliorare la sopravvivenza, lo stato di salute e lo stato di benessere [18].

Il processo di apprendimento ha dimostrato di avere un tempo di decadimento, diverso nei vari soggetti, per cui l'adesione alle regole dell'autocura si riduce progressivamente. Ciò richiede che vengano programmate delle sedute di rinforzo, effettuate dall'infermiere all'interno di un'attività ambulatoriale ospedaliera dedicata allo SC oppure in ambito territoriale [19].

L'integrazione multidisciplinare fra medici internisti esperti nel trattamento di pazienti anziani e affetti da molteplici patologie, fra cardiologi esperti nel trattamento dello scompenso cardiaco e fra infermieri formati a sviluppare la capacità del paziente a gestire la malattia cronica è in accordo con la realizzazione di un sistema assistenziale ospedaliero organizzato per intensità di cura.

All'interno dell'area medica dovrebbe essere previsto un *setting* assistenziale dedicato al trattamento dello scompenso cardiaco come risposta alle criticità attuali che vedono i pazienti con SC ricoverati prevalentemente in Medicina Interna e i Cardiologi coinvolti marginalmente in modo non continuativo in funzione di consulente. In questo nuovo sistema assistenziale il medico *tutor* ha la funzione di coordinare le varie professionalità ricercando l'integrazione gestionale ma, soprattutto, sviluppando la crescita culturale e il livello in alto delle conoscenze del medico internista, del cardiologo e dell'infermiere, tali per cui al paziente viene garantito un trattamento coerente con la miglior pratica medica.

## Bibliografia

1. Foody JM, Farrell MH, Krumhols HM (2002) Betablockers therapy in heart failure. *JAMA* 287:883–889
2. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW (2001) A systemic review of randomized trials of disease management programs in heart failure. *Am J Med* 110:378–384
3. Shah NB, Der E, Ruggiero C et al (1998) Prevention of hospitalization for heart failure with an interactive home morning program. *Am Heart J* 135:373–378
4. Clinical Evidence, edizione italiana (2001) Una sintesi delle migliori prove di efficacia, anno 2001. BMJ Publishing Group-Zadig, Milano
5. Remme WJ, Swedberg K, Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology (2001) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 22:1527–1560
6. Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP et al (2003) Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds – the TEMISTOCLE study. *Am Heart J* 146:E12
7. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G et al (2003) Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 42:1226–1233
8. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE et al (1993) Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1890–1990. *Eur Heart J* 14:1158–1162
9. Dahlstrom U (2005) Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 7:309–316
10. Rich MW (2005) Heart failure in the oldest patients: the impact of comorbid conditions. *Am J Geriatr Cardiol* 14:134–141
11. Aronow WS (2003) Treatment of heart failure in older persons. Dilemmas with coexisting conditions: diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, and arthritis. *Congest Heart Fail* 9:142–147
12. Davis RC, Hobbs FD, Lip GY (2000) ABC of Heart Failure. History and Epidemiology. *BMJ* 320:39–42
13. Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, Aaronson KD (2005) Discharge education improves clinical outcomes in patient with chronic heart failure. *Circulation* 111:179–185
14. Inglis SC, Pearson S, Treen S et al (2006) Extending the horizon in chronic heart failure: effects of multidisciplinary, home-based intervention relative to usual care. *Circulation* 114:2466–2473
15. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C et al (1995) A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 333:1190–1195
16. Stromberg A, Martensson J, Fridlund B et al (2003) Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure. *Eur Heart J* 24:1014–1023
17. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ (2004) Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 44:810–819
18. Dickstein K, The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology (2008) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail* 10:933–989
19. Bocchi EA, Cruz F, Guimaraes G et al (2008) Long-term prospective, randomized, controlled study using repetitive education at six-month intervals and monitoring for adherence in heart failure outpatients: The REMADHE Trial. *Circ Heart Fail* 1:115–124

# La Febbre Mediterranea Familiare

M. CARRABBA, L. MELLACE, G. FABIO

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

## Introduzione

La Febbre Mediterranea Familiare (FMF) appartiene al gruppo delle sindromi auto-infiammatorie, patologie caratterizzate da attacchi di flogosi acuta apparentemente senza cause, in assenza di attivazione dell'immunità specifica T cellulare o anticorpale. È la più comune delle febbri periodiche ed è caratterizzata da episodi febbrili ricorrenti, a risoluzione spontanea, associati a sierositi, sinoviti e manifestazioni cutanee.

## Eziopatogenesi

La FMF può essere secondaria a una mutazione di un esone del gene MEFV (*Mediterranean FeVer*), situato sul braccio corto del cromosoma 16. La maggior parte del centinaio di sostituzioni nucleotidiche e varianti missenso finora identificate (disponibili sul sito <http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers>) si trova sull'esone 10 e una piccola parte sugli esoni 2, 3 e 5 [1]. In particolare, la mutazione M694V è stata osservata in numerosi gruppi etnici ed è quella più frequentemente associata alla malattia. I pazienti affetti da FMF omozigoti per la mutazione M694V sono quelli più a rischio di esordio precoce, maggior frequenza degli attacchi e soprattutto di amiloidosi secondaria, la più grave complicanza della malattia.

Il gene MEFV codifica per una proteina, la pirina, coinvolta nei processi di regolazione dell'apoptosi e della cascata infiammatoria legata all'interleuchina-1. La pirina si trova nelle cellule mieloidi, neutrofili, monociti ed eosinofili e sembra avere un effetto sia inibitorio che stimolante la produzione di IL-1 secondo le condizioni sperimentali. Evidenze sperimentali suggeriscono un suo ruolo nel regolare l'attivazione di NF-KB e l'apoptosi, almeno in parte attraverso la sua interazione con ASC (*Apoptosis-associated Specklike Protein*). Nella FMF la pirina prodotta dal gene mutato sembra perdere la sua capacità di regolazione del normale processo infiammatorio [2].

## Epidemiologia

La FMF è trasmessa come carattere autosomico recessivo e ha una maggior prevalenza tra le popolazioni che abitano il bacino del Mediterraneo: ebrei sefarditi, arabi, turchi e armeni con una frequenza di portatore da 1:5 a 1:16, 1:5, 1:5, e 1:7 rispettivamente. Colpisce più di 10 000 individui nel mondo, dove si è diffusa durante i movimenti di popolazioni dei secoli scorsi (Fig. 1). Il rapporto uomo-donna è di 1,5–2,0:1,0.

La disponibilità dei test genetici ha inoltre reso più certa l'identificazione di numerosi casi in popolazioni a bassa frequenza di malattia, come gli ebrei askenaziti, i greci, gli spagnoli, i belgi, i ciprioti e gli italiani. Fra gli italiani la FMF è più frequente di quanto si ritenesse in passato. In Italia, l'incidenza è decrescente dal Sud verso il Nord. Esistono due aree a maggiore incidenza: le regioni dell'Italia meridionale, corrispondenti all'antica Magna Græcia e il territorio intorno a Roma. Al di fuori

di tali regioni di origine il numero degli affetti si riduce e si osserva un aumento delle mutazioni rare o sconosciute [3]. Tuttavia, considerato il flusso migratorio in corso in questi anni dalle zone in cui la malattia è più frequente, è verosimile un aumento dell'incidenza nella popolazione italiana, caratterizzata da molti casi "di importazione". Caratteristica costante nei pazienti italiani è il ritardo diagnostico (dai 9 ai 27 anni) che può essere causa della complicanza più grave della malattia, l'amiloidosi.

## Manifestazioni cliniche

Nonostante la prima descrizione della FMF risalga al 1908 da parte di Janeway e Mosenenthal e dal 1945 sia stata identificata come singola entità, i soggetti affetti devono spesso tollerare lunghi anni di cattiva qualità di vita con grave interferenza con le attività quotidiane di studio e di lavoro prima che venga posta una diagnosi corretta. Poiché la malattia si presenta come un'emergenza chirurgica o una febbre di origine sconosciuta, il 30–40% dei pazienti viene sottoposto frequentemente a interventi chirurgici in urgenza (laparotomie esplorative con appendicectomia o colecistectomia) o a procedure diagnostiche complesse e talvolta invasive.

La malattia è caratterizzata da attacchi ricorrenti di febbre associata a infiammazione acuta delle sierose e rialzo degli indici infiammatori serici [4]. Il dolore addominale è spesso il sintomo iniziale seguito dalla febbre fino a 40 °C, che dura tipicamente 1–3 giorni e si ripresenta a intervalli irregolari che variano da una settimana a quattro mesi. La febbre ricorrente può essere l'unica manifestazione durante l'infanzia. Il dolore addominale è presente nel 95% dei casi e solitamente precede l'inizio della febbre, dura più a lungo di questa ed è associato a una resistenza diffusa della parete addominale, a positi-

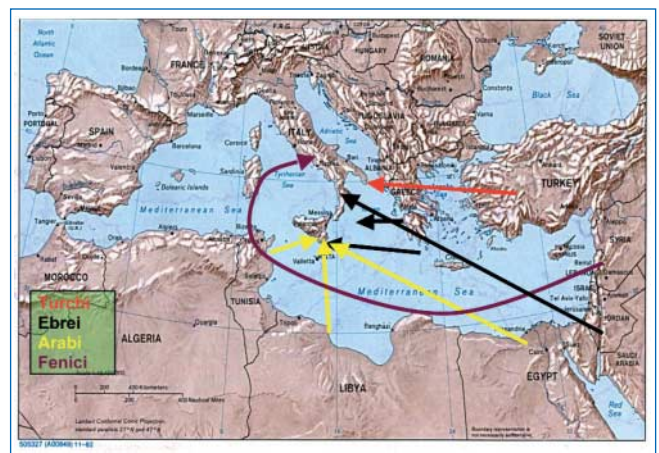


Fig. 1. Flussi migratori verso l'Italia di popolazioni ad elevata prevalenza di FMF



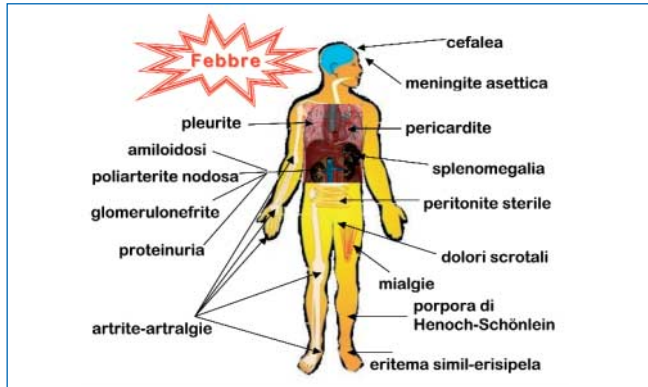


Fig. 2. Principali manifestazioni cliniche

vità del segno di Blumberg e a diminuzione dei rumori di peristalsi. Alla radiografia dell'addome senza mezzo di contrasto possono essere presenti numerosi livelli idroaerei che inducono il sospetto di addome acuto e il ricorso alla laparotomia esplorativa. Alcuni pazienti soffrono di stitichezza, mentre nei bambini è frequente la diarrea. La pleurite è presente in circa la metà dei pazienti, può durare fino a 7 giorni e nel 5% dei casi è il sintomo d'esordio. La pericardite è rara (0,5% dei casi), compare tardivamente e sono state descritte delle pericarditi costrittive dopo l'attacco acuto.

L'artrite si manifesta nel 25–41% dei casi e si localizza soprattutto agli arti inferiori. L'artrite è asimmetrica, non distruttiva con edema di una o due articolazioni (soprattutto ginocchia, caviglie e polsi) e dura solitamente da poche ore a qualche settimana. Nel 5–10% delle artriti gli attacchi si protraggono anche per parecchi mesi causando un'artrite cronica distruttiva delle articolazioni, soprattutto la coxofemorale e le ginocchia, raramente la sacroiliaca. Danni permanenti possono essere la conseguenza di attacchi ripetuti.

All'artrite si possono associare mialgie soprattutto agli arti superiori e inferiori che possono durare anche più di tre settimane. Le mial-

gie possono essere spontanee, indotte dall'esercizio o possono presentarsi come sindrome febbrile mialgica protratta.

Dal 7 al 40% dei pazienti sviluppano delle lesioni cutanee pustolose simili a un'erisipela, localizzate soprattutto alle superfici estensorie delle gambe, sulle caviglie e sul dorso del piede, solitamente asimmetriche. Compaiono spesso insieme alla febbre e qualche volta con artralgie. In un terzo dei pazienti è presente splenomegalia.

L'amiloidosi è la complicazione più temibile della FMF e spesso determina la comparsa precoce di grave e irreversibile insufficienza renale. Prima della terapia con colchicina, l'amiloidosi si manifestava in più della metà dei pazienti oltre i 40 anni ed era la principale causa di morte (Fig. 2).

## Diagnosi

Nonostante l'importanza del quadro clinico, le manifestazioni della FMF sono aspecifiche e questo è il motivo del notevole ritardo diagnostico. La malattia va sospettata nei soggetti di origine mediterranea, soprattutto in presenza di un'anamnesi familiare positiva.

Tuttavia, nonostante l'identificazione del gene MEFV e delle sue principali mutazioni, la diagnosi di FMF rimane principalmente clinica e si basa sulla sintomatologia, la storia familiare, gli esami di laboratorio e l'esclusione di altre cause di febbre periodica. Gli esami di laboratorio eseguiti durante le acuzie evidenziano leucocitosi neutrofila e aumento degli indici di fase acuta come VES, PCR, fibrinogeno e siero amiloide A (SAA), tutti marcatori aspecifici di infiammazione. La SAA è un marcatore molto sensibile ma poco specifico che indica la suscettibilità a sviluppare un'amiloidosi AA e aumenta durante gli attacchi acuti.

Il monitoraggio dei suoi livelli può essere utile nel *follow-up* dei pazienti affetti da amiloidosi, ma i laboratori che eseguono il dosaggio sono pochi. La biopsia renale è considerata il *gold standard* per dimostrare la presenza di amiloide che provoca la birifrangenza del tessuto sotto luce polarizzata dopo colorazione con Rosso Congo.

Tabella 1. Criteri diagnostici. Mod. da [5]

Criteri maggiori	Criteri minori	Criteri di supporto
<b>Attacchi tipici*</b>	<b>Attacchi incompleti**</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Peritonite generalizzata</li> <li>– Pleurite (monolaterale) o pericardite</li> <li>– Monoartrite (anca, ginocchio, caviglia)</li> <li>– Solo febbre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Coinvolgenti una o più delle seguenti localizzazioni:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Addome</li> <li>- Torace</li> <li>- Articolazioni</li> </ul> </li> <li>– Dolore da esercizio agli arti inferiori</li> <li>– Risposta favorevole alla colchicina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Storia familiare di FMF</li> <li>– Etnia tipica</li> <li>– Età d'esordio &lt;20 aa</li> <li>– Caratteristiche degli attacchi:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- necessità di allettamento</li> <li>- remissione spontanea</li> <li>- periodo intercritico asintomatico</li> <li>- alterazione di <math>\geq 1</math> indici di flogosi (GB, VES, SAA, fibrinogeno)</li> </ul> </li> <li>– Proteinuria/ematuria episodica</li> <li>– Chirurgia addominale non risolutiva o asportazione di appendice non infiammata</li> <li>– Genitori consanguinei</li> </ul>

**Per la diagnosi è richiesto:**  $\geq 1$  criterio maggiore o  $\geq 2$  criteri minori o 1 criterio minore +  $\geq 5$  criteri di supporto o 1 criterio minore +  $\geq 4$  dei primi 5 criteri di supporto

\* **Attacchi tipici:** attacchi ricorrenti (tre dello stesso tipo) febbrili (temperatura rettale  $\geq 38$  °C) di breve durata (12 ore-3 giorni)

\*\* **Attacchi incompleti:** attacchi dolorosi e ricorrenti che differiscono dai primi per una o più delle seguenti caratteristiche: 1) la temperatura è normale o  $< 38$  °C; 2) gli attacchi sono più lunghi o più brevi rispetto a quelli tipici (ma non più brevi di 6 ore e più lunghi di 1 settimana); 3) assenza di segni di peritonite durante l'attacco addominale; 4) attacchi addominali localizzati; 5) artriti coinvolgenti articolazioni diverse da quelle specificate

**Tabella 2.** Diagnosi differenziale della FMF

<b>Attacchi addominali (con peritonite ricorrente)</b>
Appendicite
Diverticolite
Colecistite
Pielonefrite
Malattia infiammatoria pelvica
Pancreatite
<b>Attacchi addominali ricorrenti (senza peritonite)</b>
Gastrite
Colica renale
Endometriosi
Dismenorrea
Sindrome dell'intestino irritabile
<b>Attacchi polmonari (pleuriti ricorrenti)</b>
Embolia polmonare
Pleuriti (idiopatiche, infettive e autoimmuni)
Pericarditi (idiopatiche, infettive e autoimmuni)
<b>Attacchi articolari (sinoviti ricorrenti)</b>
Gotta
Pseudogotta
Spondiloartropatie
Artrite giovanile idiopatica
<b>Attacchi febbrili ricorrenti</b>
Linfoma
Infezioni (HIV, Malaria, febbri ricorrenti infettive)
PFAPA (febbre periodica, stomatite aftosa, faringite, linfadenopatia)
<b>Attacchi febbrili ricorrenti che interessano <math>\geq 2</math> organi</b>
Malattia infiammatoria intestinale
Sindrome da iper-IgD
TRAPS
Porfiria acuta intermittente
Malattia di Behçet
Lupus sistemico eritematoso
Malattia di Still dell'adulto

Ecografia addominale, ECG e radiografia del torace sono di solito normali. Poiché tra i comuni esami ematochimici non esistono test specifici per la FMF, la diagnostica di laboratorio non è di grande aiuto. Diversi Autori hanno proposto criteri diagnostici per aiutare nella diagnosi clinica della malattia (Tabella 1) [5, 6].

L'associazione di criteri diagnostici standardizzati a livello internazionale e della diagnosi molecolare si dimostra utile soprattutto nei paesi in cui, come l'Italia, la malattia è rara. Per il test genetico il DNA viene estratto da sangue intero e in particolare dal *buffy coat*, che contiene le cellule nucleate del sangue periferico. Successivamente, mediante PCR, viene amplificato il gene o una porzione di esso, che può poi essere analizzato mediante sequenziamento o digestione enzimatica. Mutazioni a carico di alleli del gene MEFV vengono identificate nell'80% dei pazienti quando vengono sequenziati i principali esoni, mentre l'identificazione si riduce al 60% quando vengono ricercate solo le mutazioni più comuni.

Le numerose manifestazioni cliniche della FMF impongono una diagnosi differenziale con molti disturbi di interesse sia internistico, sia soprattutto chirurgico. Fondamentali risultano un'accurata raccolta dell'anamnesi patologica e familiare mirate a focalizzare le caratteristiche della malattia. In Tabella 2 viene proposto un elenco di possibili diagnosi differenziali.

### Terapia

La storia naturale della FMF è stata radicalmente modificata dall'introduzione negli anni Settanta della terapia con colchicina. Fino ad allora la maggior parte dei pazienti moriva prima dei 40 anni per

insufficienza renale. La colchicina è efficace su due aspetti della malattia [7]. Il primo riguarda gli attacchi acuti: al dosaggio di 1–2 mg la colchicina è in grado di rendere asintomatica la maggior parte dei pazienti e riduce la frequenza e la durata degli attacchi in quasi tutti gli altri. Solo il 10% dei pazienti è resistente alla colchicina che non agisce sulle manifestazioni della malattia.

Il secondo riguarda la prevenzione della complicanza più grave della malattia, l'amiloidosi. Nei pazienti che assumono con regolarità la terapia, non si verifica la deposizione di amiloide, neppure in quel 10% di pazienti in cui la colchicina non riesce a prevenire le crisi.

Gli effetti collaterali più frequenti della terapia con colchicina sono gastrointestinali: crampi, dolori addominali e diarrea che spesso si possono prevenire iniziando la terapia al dosaggio submassimale di 0,5 mg al giorno, aumentando gradualmente la dose di 0,5 mg in fasi successive e in due dosi frazionate nella giornata. È stata inoltre descritta una miotossicità della colchicina più frequente nei soggetti con ridotta funzione renale o epatica, poiché la colchicina viene metabolizzata nel fegato per deacetilazione ed escreta prevalentemente attraverso il sistema biliare. È comunque prudente evitare la contemporanea somministrazione della colchicina e di farmaci a rischio di miotossicità e rhabdmiolisi, sia tramite l'inibizione della *clearance* della colchicina (eritromicina, claritromicina e ciclosporina), sia per il loro effetto miotossico (corticosteroidi e statine). Nei pazienti resistenti alla colchicina l'interferon- $\alpha$  ha discreta efficacia nella riduzione della gravità e del numero degli attacchi con un costo accettabile di effetti collaterali [8]. L'interferon- $\gamma$  ha scarsa efficacia contrariamente alla talidomide, forse per la sua azione di inibizione del TNF.

Il blocco del TNF- $\alpha$  con etanercept o infliximab si è dimostrato efficace nel controllo dei sintomi articolari e previene l'amiloidosi [9]. In singoli casi è stata descritta l'efficacia dell'associazione di anakinra, antagonista del recettore di IL-1, alla colchicina [10]. L'uso dei bloccanti dei recettori dell'IL-1 è sicuramente attraente come terapia mirata per una patologia con un'inappropriata up-regolazione di IL-1 come la FMF.

### Bibliografia

1. Touitou I, Lesage S, McDermott M et al (2004) Infevers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat* 24:194–198
2. Simon A, van der Meer JWM (2007) Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol* 292:R86–R98
3. La Regina M, Nucera G, Diaco M et al (2003) Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet* 11:50–56
4. Sohar E, Gafni J, Pras M et al (1967) Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 43:227–253
5. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al (1997) Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40:1879–1885
6. Livneh A, Langevitz P (2000) Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 14:477–498
7. Ben-Chetrit E, Levy M (1998) Colchicine: 1998 Update. *Semin. Arthritis Rheum.* 28:48–59
8. Tweezer-Zaks N, Rabinovich E, Lidar M et al (2008) Interferon-alpha as a treatment modality for colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *AJ Rheumatol* 35:1362–1366
9. Seyahi E, Ozdogan H, Celik S et al (2006) Treatment options in colchicine resistant Familial Mediterranean Fever patients: Thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol* 24:599–603
10. Gattringer R, Lagler H, Gattringer KB et al (2007) Anakinra in two adolescent female patients suffering from colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever: effective but risky. *Eur J Clin Invest* 37:912–914

# Eventi emorragici da anticoagulanti I: aspetti farmacoepidemiologici

A. VANNACCI<sup>1</sup>, M. MOSCHINI<sup>1</sup>, F. LAPI<sup>1</sup>, E. CECCHI<sup>2</sup>, E. GALLO<sup>1</sup>, M. VIETRI<sup>1</sup>, G. BANCHELLI<sup>1</sup>, A. FAZZINI<sup>1</sup>, M. DI PIRRO<sup>1</sup>, A. MUGELLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi di Firenze, Firenze; <sup>2</sup>U.O. Emergenza e Accettazione ASL 4 Prato, Prato  
Per il Sistema di Farmacovigilanza della Regione Toscana, Area Vasta Centro ([www.farmacovigilanza.toscana.it](http://www.farmacovigilanza.toscana.it))

## Inquadramento del problema

La patologia tromboembolica, in particolare nelle forme cliniche dell'infarto del miocardio e dell'ictus cerebrale di tipo ischemico, rappresenta una delle principali cause di decesso, ospedalizzazione e disabilità nei paesi occidentali. La terapia anticoagulante orale (TAO), basata su farmaci inibitori della sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti, è raccomandata dalle linee guida per la prevenzione primaria e secondaria dei fenomeni tromboembolici, per la prevenzione delle embolie a distanza nei pazienti con protesi valvolari o fibrillazione atriale e nella prevenzione primaria o secondaria dell'infarto del miocardio e dell'ictus ischemico in soggetti a rischio [1]. Tale trattamento è tuttavia noto per incrementare il rischio di complicanze di tipo emorragico sia a livello periferico che del sistema nervoso centrale. In questo articolo verranno analizzati gli aspetti farmacologici e farmacoepidemiologici degli eventi avversi emorragici legati alla TAO, mentre in un prossimo contributo ne saranno approfonditi gli aspetti clinici e terapeutici.

## TAO ed eventi emorragici

A causa del suo indice terapeutico relativamente basso e delle significative fluttuazioni che possono verificarsi nel controllo dell'*International Normalized Ratio* (INR), la TAO non è ancora considerata aver raggiunto un livello ottimale di efficienza. Oltre alla problematica, spesso clinicamente rilevante, della stabilizzazione di un dosaggio efficace e sicuro, la TAO presenta un non trascurabile rischio di eventi emorragici, intrinsecamente legati al suo meccanismo di azione.

Sebbene tale rischio sia farmacologicamente prevedibile e dose dipendente (fa parte cioè delle cosiddette reazioni avverse ai farmaci di Tipo I), nonché assai studiato in modelli sperimentali, gli studi farmacoepidemiologici che ne hanno valutato l'impatto sulla salute dei pazienti sottoposti a TAO sono relativamente pochi. Sulla base delle principali indagini effettuate, il tasso globale di emorragie maggiori nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali è stato stimato essere circa 1–2 per 100 anni/paziente con un'incidenza fino a 10 volte superiore nei pazienti anziani rispetto a quelli di età inferiore ai 70 anni. Questi eventi si presentano in particolare durante i primi 90 giorni di trattamento e senza differenze di sesso o di molecola anticoagulante orale utilizzata [2]. Sono stati inoltre rilevati un tasso di mortalità a 30 giorni significativamente superiore per gli eventi centrali rispetto ai periferici (48,6% vs 5,1%) e un'incidenza annua di eventi emorragici cerebrali intra- ed extra-cranici rispettivamente dello 0,47% e dello 0,64% [3].

## Il ruolo delle interazioni tra farmaci

Sebbene il pericolo di indurre emorragie sia connaturato al meccanismo terapeutico della TAO, esistono diversi fattori in grado di aumentare tale



rischio: tra questi, un ruolo rilevante è occupato senz'altro dalle interazioni tra farmaci. I meccanismi di interazione alla base di tale evento possono essere sia farmacocinetici, ovvero mediati da un'alterazione del metabolismo del farmaco, sia farmacodinamici, mediati cioè da un sinergismo di più meccanismi di azione.

A causa del loro elevato legame alle proteine plasmatiche, i farmaci anticoagulanti orali sono tra i più suscettibili a interazioni di tipo farmacocinetico. Farmaci appartenenti a

numerose categorie terapeutiche sono infatti in grado di spiazzare queste molecole dalle proteine cui sono legate, aumentandone nel circolo sanguigno la quota libera (e quindi farmacologicamente attiva). Anche le interazioni di tipo farmacodinamico non devono essere sottovalutate, dato che l'effetto pro-emorragico della TAO può essere incrementato da altri farmaci che agiscono sull'emostasi in maniera sinergica anche se con meccanismi di azione differenti, ad esempio gli antiaggreganti piastrinici. Tra questi possiamo citare gli antagonisti della glicoproteina IIb-IIIa e soprattutto gli inibitori delle ciclo-ossigenasi (l'acido acetilsalicilico *in primis*). Se da un lato risulta quindi evidente come l'associazione di queste categorie terapeutiche debba essere condotta con cura, d'altra parte gli studi farmacoepidemiologici rilevano che l'assunzione concomitante di farmaci potenzialmente interagenti con gli anticoagulanti orali è piuttosto comune (45–58%); la causa principale di ciò è senz'altro l'età avanzata del paziente, un fattore che generalmente implica comorbidità e quindi polifarmacoterapia. Per tutte queste ragioni gli episodi di tipo emorragico in corso di TAO sono considerati tra gli eventi avversi ai farmaci maggiormente prevedibili nel paziente anziano nell'ambito di un *setting* ambulatoriale [4].

In Tabella 1 sono riportati alcuni dei farmaci che nella pratica clinica si sono rivelati interagire maggiormente con la TAO, favorendo l'insorgenza di eventi emorragici gravi. Questi dati derivano da uno studio farmacoepidemiologico retrospettivo di coorte condotto sul *database* di medicina generale

**Tabella 1.** Incidenza annua di eventi emorragici gravi durante la terapia con anticoagulanti orali e farmaci potenzialmente interagenti. Modificata da [5]

Farmaco interagente	Incidenza n. casi x 100 anni/paziente
Miconazolo	41,7
Metronidazolo	38,5
Paracetamolo + Destropropossifene	4,1
Paracetamolo	3,8
Allopurinolo	3,4
Omeprazolo	3,2
Acido acetilsalicilico	2,4
Amiodarone	1,2
Levotiroxina	0,9

inglese. Dall'analisi delle prescrizioni farmacologiche e degli eventi emorragici condotta su 4152 pazienti di età compresa tra 40 e 84 anni è emerso un *odds ratio* (OR) di 3,4 (95% CI: 1,4–8,5), per il rischio di sanguinamento grave nei pazienti trattati con almeno un farmaco potenzialmente interagente con la TAO a livello farmacocinetico, e un OR di 4,5 (95% CI: 1,1–18,1) nei pazienti trattati contemporaneamente con acido acetilsalicilico (interazione di tipo farmacodinamico) [5]. Come si può notare dalla Tabella 1, le categorie di farmaci maggiormente a rischio risultano essere i chemioterapici antibiotici e antifungini, come il miconazolo e il metronidazolo, entrambi farmaci caratterizzati da un elevato legame alle proteine plasmatiche; questo dato conferma l'importanza dei fenomeni di spiazzamento dal legame proteico nell'eziopatogenesi degli eventi avversi emorragici degli anticoagulanti orali.

## Bibliografia

1. Ansell J, Hirsh J, Poller L et al (2004) The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126:2045–2335
2. Palareti G, Leali N, Cocchieri S et al on behalf of the Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy (1996) Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 348:423–428
3. Fang MC, Go AS, Chang Y et al (2007) Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 120:700–705
4. Feldstein AC, Smith DH, Perrin N et al (2006) Reducing warfarin medication interactions: an interrupted time series evaluation. *Arch Intern Med* 166:1009–1015
5. Gasse C, Hollowell J, Meier CR, Haefel WE (2005) Drug interactions and risk of acute bleeding leading to hospitalisation or death in patients with chronic atrial fibrillation treated with warfarin. *Thromb Haemost* 94:537–543



“La sincerità non consiste nel dire, ma nell'intenzione di comunicare la verità”  
(Samuel Taylor Coleridge)

## Handover. Il passaggio delle informazioni: un momento importante per la sicurezza del paziente

Con il termine *handover* (Fig. 1) si intende il delicato momento del passaggio delle informazioni o “consegne” riguardanti il paziente nel suo percorso sia intraospedaliero che interospedaliero e per tutti i *setting* clinico-assistenziali esistenti in un'organizzazione sanitaria. Questo delicato e importante momento è una parte integrante le attività clinico-assistenziali ed è da considerarsi tra le cosiddette abilità non tecniche delle professioni sanitarie (*non technical skills*). La comunicazione è un elemento fortemente caratterizzante e determinante in questa fase e in qualsiasi *setting* avvenga. A un corretto passaggio delle informazioni contribuiscono non solo elementi come una buona comunicazione, ma anche i cosiddetti modelli comportamentali che fortemente incidono sull'assetto del clima organizzativo di ogni realtà operativa. Lo studio delle criticità che avvengono proprio in questa delicata fase ha indirizzato tutti gli esperti e studiosi della gestione del rischio clinico e sicurezza del paziente a implementare delle soluzioni correttive e di miglioramento affinché sia ridotto al minimo ogni possibile *gap* che potrebbe avere una ripercussione sulla sicurezza del paziente e contribuire a un cattivo *outcome*.



Fig. 1. Logo dell'*handover*, il delicato momento di passaggio delle informazioni nel percorso del paziente

In quest'ottica, un progetto a livello europeo che vede coinvolta anche un'Azienda Sanitaria dell'Area Vasta Centro della Regione Toscana è iniziato recentemente con lo scopo di analizzare gli strumenti esistenti riguardo alla fase del passaggio delle informazioni ed elaborare una raccomandazione di buona pratica per il corretto e uniforme passaggio delle informazioni sia a livello intraospedaliero che tra strutture sanitarie anche a livello territoriale.

È noto che il percorso clinico-assistenziale degli utenti che accedono per un qualsiasi bisogno alle strutture sanitarie nel mondo è di per sé complesso e interessa con forte coinvolgimento spesso molti operatori e strutture anche in fasi di contemporaneità; per tale motivo, poter disporre di una linea guida a cui affidarsi e uniformare i comportamenti degli stessi operatori in questo momento è di un'utilità estrema e di fondamentale importanza per la sicurezza stessa del paziente.

Il passaggio delle informazioni non solo riguarda il formale aspetto colloquiale tra professionisti e strutture, ma interessa anche il ricevimento della completezza documentale che accompagna il paziente in questi passaggi. La documentazione sanitaria segue il paziente e spesso le criticità riguardano aspetti della completezza delle informazioni scritte, trascritte e tracciabili. Una linea guida che raccomandi l'adozione e l'uso di *check-list* che in maniera sintetica forniscano ai professionisti gli elementi di base di una corretta e idonea consegna delle informazioni è al momento lo strumento allo studio degli esperti e fortemente suggerita in ambito di sistemi complessi come quello sanitario.

In conclusione, il processo di *handover* è un delicato momento delle attività cliniche e assistenziali e richiede lo stesso livello di attenzione di qualsiasi altro percorso che il paziente affronta nel suo passaggio attraverso le organizzazioni sanitarie. Elevare nei professionisti l'attenzione verso un modello di “buona pratica” di passaggio delle informazioni è uno degli sforzi che le organizzazioni sanitarie e i *clinical risk manager* devono sostenere e promuovere.

F. Veneri

Azienda Sanitaria Firenze  
S.S. Rischio Clinico

## IMPRESSUM

Inserito alla rivista "Internal and Emergency Medicine" Vol. 4 Num. 2  
Editore: Springer-Verlag Italia Srl, Via Decembrio 28, 20137 Milano  
Stampa: Grafiche Porpora, Segrate (MI) – Copyright © SIMI, Società Italiana di Medicina Interna