

Medicina Italia

Internal
and
Emergency
Medicine

La malattia di Gaucher: una malattia rara di interesse internistico

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

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

Definizione e caratteristiche della patologia

La malattia di Gaucher è la patologia ereditaria autosomica recessiva da carenza enzimatica più comune tra le circa 50 malattie da accumulo lisosomiale. La causa è la carenza della glucocerebrosidasi (β -glucosidasi acida), un'idrolasi lisosomiale coinvolta nella graduale degradazione dei glicosfingolipidi complessi. A livello genetico è una malattia caratterizzata dalla mutazione di due alleli per il gene della glucocerebrosidasi localizzati nella regione q21 del cromosoma 1. Più di 200 mutazioni del gene della glucocerebrosidasi sono state riportate fino a oggi in letteratura. I quattro alleli più comuni sono responsabili dell'89–96% delle mutazioni nella popolazione degli ebrei Askenazi (Tabella 1) [1, 2]. Tali mutazioni determinano una riduzione o una mancata produzione dell'enzima. Nei pazienti affetti da malattia di Gaucher la carenza enzimatica porta all'accumulo di substrato (glucosilceramide) nei monociti/macrofagi (che prendono appunto il nome di cellule di Gaucher) che si accumulano progressivamente in grande quantità nel fegato, nella milza e nel midollo osseo alterando la funzione di tali organi e tessuti fino a un danno irreversibile [3]. Studi recenti hanno dimostrato che il meccanismo patogenetico non è solo dovuto all'accumulo di glucocerebroside a livello lisosomiale, ma che un ruolo importante nella patogenesi della malattia sembra essere determinato dall'attivazione dei macrofagi, come dimostrato da un aumento dei livelli di IL-1, IL-6, TNF- α e del recettore solubile di IL-2, riscontrati nel plasma di pazienti affetti da malattia di Gaucher [4].

L'incidenza della malattia di Gaucher è stata stimata di circa 1 su 250 000 e ne sono descritte differenti varianti cliniche.

La malattia di *Tipo I* non coinvolge il Sistema Nervoso Centrale e si ritiene colpisca un individuo su 40 000–60 000, se non si considerano gli Ebrei Askenazi in cui la frequenza è di un individuo ogni 450. Il Tipo I è estremamente varia-

bile quanto a segni, sintomi e decorso, persino tra individui con lo stesso genotipo: varia da forme subcliniche o moderatamente sintomatiche a forme decisamente severe. L'esordio clinico si può verificare a qualsiasi età.

La malattia di *Tipo II* si manifesta entro il VI mese di vita; alla rilevante splenomegalia si aggiungono gravi manifestazioni neurologiche, che si aggravano rapidamente quali strabismo, spasticità, ipertonia della muscolatura del collo. Il deterioramento neurologico progredisce rapidamente. L'individuo colpito non supera il secondo anno di vita. La forma di tipo II non sembra prevalere in alcun gruppo etnico; l'incidenza è di circa 1 ogni 100 000 nati.

La malattia di *Tipo III* associa i sintomi del tipo I a disturbi neurologici (in primo luogo strabismo) lentamente progressivi: i soggetti affetti possono vivere anche fino a sessanta anni. Questa forma della malattia di Gaucher non sembra prediligere gruppi etnici, anche se un numero relativamente elevato di casi è stato diagnosticato nella penisola scandinava, in particolare nel nord della Svezia (regione di Norrbotten). Anche questa variante clinica è molto rara con un'incidenza di circa 1 ogni 100 000 nati.

La conoscenza del genotipo (Tabella 1), sebbene con una certa eterogeneità, può fornire informazioni sulla gravità e sulla possibile evoluzione della malattia. I pazienti omozigoti per la mutazione N370S presentano di solito un fenotipo clinico meno severo, pur con una certa variabilità clinica. L'omozigosi per L444P si associa invece con maggior frequenza alla presenza di segni e sintomi di tipo neurologico [5].

Manifestazioni cliniche

Sono state descritte tre varietà clinicamente distinte della malattia [6] (Tabella 2). La forma più diffusa è la forma di tipo I (non neuropatica) e può essere caratterizzata da anemia, piastrinopenia, leucopenia, splenomegalia e lesioni ossee

Tabella 1. Le quattro più comuni mutazioni alleliche della glucocerebrosidasi nella malattia di Gaucher

Aminoacidi	Cdna	Tipo di mutazione	Caratteristiche/Fenotipo
N370S	1226G	Mutazione puntiforme	- responsabile di circa il 70% delle mutazioni negli Ebrei Askenazi - presente in circa il 25% dei pazienti di etnia non ebraica - determina una ridotta attività enzimatica in presenza di una normale concentrazione nei lisosomi
L444P	1448C	Mutazione puntiforme	- la presenza di questa mutazione sembrerebbe precludere un interessamento neurologico - presente in circa il 35% dei pazienti di etnia non ebraica - determina instabilità enzimatica con attività lisosomiale minima o assente
	84GG IVS2+1	Mutazione <i>splice junction</i> Mutazione da sfasamento del modulo di lettura (<i>frameshift</i>)	- associata al fenotipo più grave, l'omozigosi può portare alla malattia di tipo III - non si verifica alcuna produzione di enzima

Tabella 2. Varianti principali della malattia di Gaucher

Caratteristica	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Nome descrittivo	Non neuropatica (forma adulta o cronica)	Neuropatica acuta (forma infantile)	Neuropatica subacuta (forma giovanile)
Incidenza	Da 1 a 40 000 a 1 a 60 000 (da 1 su 450 a 1 su 1500 negli ebrei Askenazi)	< 1 su 100 000	Da <1 su 50 000 a <1 su 100 000
Etnia	Pan-etnica (ebrei Askenazi)	Pan-etnica	Pan-etnica (Svedesi Norrbottniani)
Età insorgenza	Qualsiasi età	Neonatale	Pediatrica
Aspettativa di vita	Da 6 a 80 anni o più	<2 anni	Da 2 a 60 anni
Coinvolgimento neurologico	—	+++	+ /+++ (progressivo)
Epatosplenomegalia	+ /+++	++	+ /+++
Anomalie ematologiche	+ /+++	+++	+ /+++
Coinvolgimento scheletrico	+ /+++	—	- /+++

(osteopenia, lesioni osteolitiche, fratture patologiche, dolore osseo cronico o crisi ossee, infarti ossei, osteonecrosi e deformità scheletriche). Le lesioni ossee e ciò che ne consegue possono essere causa di inabilità e notevole difficoltà nell'esecuzione delle attività quotidiane con impatto notevole sulla qualità di vita. In una minoranza di pazienti con Gaucher di tipo I vi può essere anche interessamento polmonare con interstiziopatia e ipertensione polmonare secondaria e interessamento renale: questi due organi vengono raramente colpiti, ma il loro coinvolgimento può aggravare in modo importante il quadro clinico e la prognosi della malattia. Recenti lavori in letteratura hanno evidenziato in alcuni pazienti di tipo I una predisposizione allo sviluppo del morbo di Parkinson [7]. Quella di tipo II è una forma acuta neuropatica a prognosi severa e sopravvivenza limitata ai primi due o tre anni di vita caratterizzata da sintomi neurologici (anomalie a carico dell'oculomozione e interessamento cerebrale). Il tipo III della malattia di Gaucher è anch'esso caratterizzato da interessamento neurologico con anomalie dei movimenti oculari, atassia, crisi epilettiche e demenza, che tuttavia insorgono più tardivamente rispetto al tipo II. L'attivazione dei macrofagi è in grado di spiegare alcune manifestazioni cliniche della malattia quali anemia, piastrinopenia e osteopenia, mentre meno chiaro è il meccanismo di danno neurologico. È recente la dimostrazione che, nelle forme con danni neurologici, vi sarebbe una perdita di neuroni a carico dei nuclei della base e del ponte, nonché l'infiltrazione delle cellule di Gaucher nello spazio di Virchow-Robin [8].

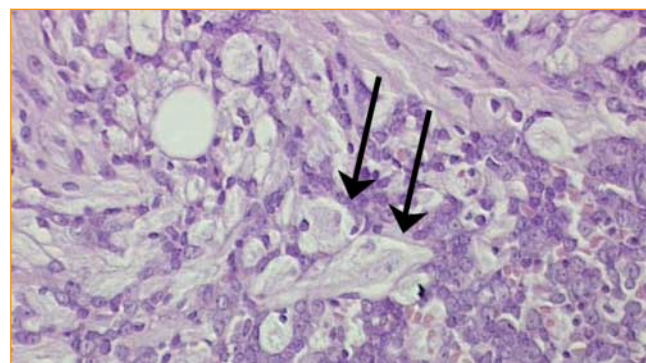
Complicanze

Le principali complicanze della malattia di Gaucher derivano dall'interessamento osseo [9] che può essere causa di necrosi asettica della testa femorale con necessità di sostituzione protesica e fratture spontanee, conseguenza della marcata osteoporosi, che richiedono interventi ortopedici mirati. Tali alterazioni scheletriche possono causare condizioni invalidanti con limitazione dell'attività del paziente e peggioramento della qualità di vita. La qualità di vita è molto compromessa anche nei pazienti con crisi ossee, caratterizzate da dolore intenso, edema, eritema cutaneo localizzato che si associano a leucocitosi, febbre e aumento degli indici di flogosi: in tali condizioni è molto difficile la diagnosi differenziale con l'osteomielite che può essere facilitata dall'esecuzione, a distanza di 2–3 giorni dalla crisi, di una scintigrafia con ⁹⁹Tc, positiva nell'osteomielite e negativa nelle crisi ossee da malattia di Gaucher. Le altre manife-

stazioni di malattia possono comportare diverse complicanze, quali episodi di sanguinamento a causa della piastrinopenia o per l'alterazione funzionale piastrinica, infezioni da correlare alla leucopenia marcata, splenomegalia con rischio di infarti splenici e di rottura, ipertensione polmonare e insufficienza renale per infiltrazione del parenchima con cellule di Gaucher. In letteratura è stata inoltre descritta nei pazienti affetti da malattia di Gaucher, un'aumentata incidenza di mieloma multiplo e di altre patologie onco-ematologiche [10, 11], mentre è ancora dubbio un aumento dell'incidenza di tumori solidi.

Come diagnosticare la malattia di Gaucher?

La diagnosi di malattia di Gaucher non è sempre semplice, proprio per la somiglianza del quadro clinico con altre patologie a diversa eziologia e della scarsa conoscenza di tale patologia in ambito medico. Un'analisi dei casi diagnostici, censiti in modo informale in Italia, dimostra un ritardo medio della diagnosi di 8–10 anni dall'esordio dei sintomi, quando ormai i danni d'organo possono essere irreversibili. Poiché è disponibile una terapia sostitutiva, la diagnosi e il trattamento precoce sono determinanti per la prognosi. Attualmente molte diagnosi di malattia di Gaucher vengono effettuate sulla base del riscontro di cellule di Gaucher alla lettura di biopsie osteomidollari (Fig. 1) o di biopsie epatiche, eseguite per il sospetto di malattie ematologiche o patologie epatiche. La

**Fig. 1.** Cellule di Gaucher (indicate dalle frecce) alla biopsia osteomidollare

biopsia midollare è quindi un metodo facile e veloce per diagnosticare la malattia di Gaucher; tuttavia gli eterozigoti non vengono identificati con tale indagine e ci possono essere dei falsi negativi quando le cellule di Gaucher sono distribuite in modo sparso.

La diagnosi definitiva è basata sulla dimostrazione di una ridotta attività dell'enzima glucocerebrosidasi, eseguito tramite prelievo di sangue periferico con la valutazione dell'attività enzimatica nei leucociti o eventualmente su colture di fibroblasti ricavati da biopsia cutanea e successiva analisi molecolare per la ricerca delle mutazioni coinvolte. Il test enzimatico e l'analisi molecolare sono attualmente considerate il *gold standard* per la diagnosi di malattia di Gaucher. Viene inoltre eseguito il dosaggio di alcuni biomarcatori a livello plasmatico (chitotriosidasi o CCL18), elevati alla diagnosi e che si riducono dopo terapia enzimatica, che possono quindi essere utili nel *follow up* [12–14].

Diagnosi differenziale

La malattia di Gaucher presenta manifestazioni cliniche eterogenee che possono essere poste in diagnosi differenziale con differenti patologie di pertinenza ematologica, epatologica, ortopedica, neurologica e internistica. Le patologie che più frequentemente vengono poste in diagnosi differenziale sono: LMA, LMC, LLC, linfomi di Hodgkin e non Hodgkin, mieloma multiplo e porpora trombocitopenica, in cui si possono vedere cellule simili a quelle del Gaucher e altre malattie da accumulo (Pseudo-Gaucher, Niemann-Pick, Tay-Sachs, Pompe).

Stadiazione iniziale di malattia e follow up

I pazienti affetti da malattia di Gaucher presentano patologie multiorgano legate all'infiltrazione da parte delle cellule di Gaucher, pertanto necessitano di una stadiazione iniziale di malattia e di controlli periodici di esami ematochimici e strumentali per il monitoraggio delle complicanze e la prevenzione dei diversi danni d'organo [15, 16]. Tale approccio permette di impostare anche un'adeguata terapia e di monitorarne gli effetti nel tempo. Le linee guida internazionali suggeriscono, annualmente o con cadenza differente a seconda del raggiungimento degli obiettivi terapeutici, l'esecuzione di:

- *esami ematochimici*: emocromo, coagulazione, *pattern* del ferro, assetto lipidico, funzione epatica e renale, elettroforesi proteica, *markers* infiammatori e neoplastici, *markers* virali ed esami ormonali, dosaggio di vitamina B12 e folati, dosaggio della chitotriosidasi;
- *esami strumentali*: ECG, ecocardiogramma, ecografia addominale, prove di funzionalità respiratoria, Rx torace, MOC, Rx colonna *in toto*, RMN colonna lombare, bacino e femori;
- rivalutazione alla luce degli esami ematochimici e strumentali eseguiti per confermare, aumentare o diminuire la terapia enzimatica sostitutiva.

Terapia

La storia naturale della malattia è influenzata in maniera importante dalla diagnosi precoce e dall'inizio della terapia enzimatica sostitutiva la cui introduzione ha cambiato radicalmente la storia della malattia: la terapia limita o riduce l'organomegalia, fa regredire le alterazioni ematologiche e l'infiltrazione ossea e previene le alterazioni ossee irreversibili (osteonecrosi della testa femorale, infarti ossei). L'esperienza di questi anni ha dimostrato che miglioramenti più radicali ed evidenti si osservano a livello di organomegalia, piastrinopenia e/o anemia, affaticabilità, interessamento dell'apparato scheletrico (compreso il dolore osseo, infiltrazione midollare, osteopenia, danni a carico della struttura ossea e arresto della crescita) con un notevole miglioramento della qualità di vita dei pazienti trattati. La terapia enzimatica sostitutiva costituisce oggi lo standard terapeutico di riferimento. Essa viene praticata con un'infusione di farmaco (imiglucerasi, Cerezyme®), a intervallo quindicinale, con dosi differenti a seconda delle condizioni cliniche e del peso del paziente (terapia personalizzata), variabili da 30 U/Kg a 60 U/Kg ogni 15 giorni [17, 18]. Effetti collaterali della ERT possono essere reazioni post-infusionali (orticaria, prurito, nausea) e sviluppo di anticorpi IgG anti-glucocerebrosidasi nel 5–15% dei pazienti, che tendono a scomparire nel tempo e non condizionano l'efficacia della terapia.

Una terapia di recente sviluppo è quella con inibitori del substrato, che consiste nella somministrazione cronica e più volte al giorno *per os* di un inibitore chimico in grado di bloccare la sintesi di glucocerebroside attraverso l'inibizione dell'enzima glucosilceramide sintetasi (miglustat, Zavesca®), favorendo l'eliminazione di quello già accumulato [2, 19]. Attualmente tale approccio viene riconosciuto dall'EMA esclusivamente nel trattamento di pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1 con sintomatologia da lieve a moderata, per i quali la terapia enzimatica sostitutiva non risulta appropriata (ad esempio difficoltà di accesso venoso, rifiuto da parte del paziente di somministrazioni endovenose, intolleranza o allergia al trattamento enzimatico endovenoso). È attualmente ancora in corso la raccolta dei dati dei pazienti trattati con miglustat in tutto il mondo, mediante un sistema informatizzato di sorveglianza *post-marketing* (IS3) che permette di controllare la frequenza degli effetti collaterali più comuni (disturbi gastrointestinali, casi sporadici di polineuropatia non sicuramente correlabili al farmaco, tremori, perdita di peso) e di valutare l'efficacia del farmaco sulle differenti componenti di malattia. La dose ottimale consigliata è di 100 mg x 3 volte al giorno.

Nuovi studi clinici sono in corso per la ricerca di molecole semplici da somministrare ed efficaci nella malattia di Gaucher. Tali molecole chiamate *chaperons* hanno lo scopo di stabilizzare l'enzima residuo intrappolato nel reticolo endotelio e di trasportarlo nei lisosomi, dove possa svolgere la propria attività di degradazione del substrato (glucosilceramide) [2].

Sia il trapianto di cellule staminali [20] che la terapia genica [21] sono opzioni terapeutiche in corso di studio, ma non ancora disponibili e sicure. Un ruolo di notevole importanza viene invece rivestito dalle terapie di supporto per la patologia ossea (osteoporosi, necrosi asettica della testa femorale), rappresentate da supporti di calcio, vitamina D in associazione a bifosfonati [22] e dalla sostituzione protesica femorale [23].

Nel 1991 è stato istituito il Registro Internazionale della Malattia di Gaucher che raccoglie i dati di più di 5000 pazienti affetti [24]. Gli obiettivi del registro sono l'aumento della conoscenza della storia naturale della malattia di Gaucher per ottimizzare gli interventi terapeutici, il supporto alla comunità medica con lo sviluppo di Linee Guida per il trattamento e il monitoraggio dei pazienti e la valutazione e il monitoraggio dell'efficacia a lungo termine delle terapie disponibili attualmente (www.gaucherregistry.com).

In conclusione, la malattia di Gaucher rappresenta una malattia di aspetto estremamente eterogeneo, con manifestazione clinica multiorgano e che, se non adeguatamente riconosciuta e precocemente trattata, può portare a danni gravi e irreversibili e a disabilità. Proprio per questo il ruolo dell'internista può essere importante nel porre il sospetto diagnostico e nell'attuazione di un approccio multidisciplinare e di coordinamento dei differenti specialisti.

Bibliografia

1. Neufeld EF (1991) Lysosomal storage disease. *Ann Rev Biochem* 60:257–280
2. Futerman AH, Zimran A (2007) Gaucher disease. Taylor and Francis Group, New York
3. Beutler E, Grabowski GA (2001) Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al (eds) *The Metabolic Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New York, pp 3635–3668
4. Jmoudiak M, Futerman AH (2005) Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol* 129:178–188
5. Goker-Alpan O, Hruska KS, Orvisky E et al (2005) Divergent phenotypes in Gaucher disease implicate the role of modifiers. *J Med Genet* 42:e37
6. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ et al (1998) Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation and monitoring. *Arch Intern Med* 158: 1754–1760
7. Goker-Alpan O, Schiffmann R, LaMarca ME et al (2004) Parkinsonism among Gaucher disease carriers. *J Med Genet* 41:937–940
8. Campbell PE, Harris CM, Harris CM et al (2003) A model of neuronopathic Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 26:629–639
9. Stowens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, Barranger JA (1985) Skeletal complications of Gaucher disease. *Medicine* 64:310–322
10. Hughes D, Cappellini MD, Berger M et al (2007) Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol* 138:676–686
11. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A et al (2005) Gaucher disease and Cancer Incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood* 105:4569–4572

12. Aerts JM, Hollak CE, van Breemen M et al (2005) Identification and use of biomarkers in Gaucher disease and other lysosomal storage disease. *Acta Paediatr Suppl* 94:43–46
13. Deegan PB, Cox TM (2005) Clinical evaluation of biomarkers in Gaucher disease. *Acta Paediatr Suppl* 94:47–50
14. Vellodi A, Foo Y, Cole TJ (2005) Evaluation of three biochemical markers in the monitoring of Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 28:585–592
15. Weinreb NJ (2004) Advances in Gaucher disease: therapeutic goals and evaluation and monitoring guidelines. *Semin Hematol* 41:4–14
16. Weinreb NJ (2004) Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 41:15–22
17. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P et al (2005) Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med* 7:105–110
18. Cappellini MD, Castelli R, Cassinero E et al (2006) Gaucher disease – Pathophysiology and management of adult patients. Business briefing: European Pharmacotherapy
19. Elstein D, Hollak C, Aerts JM et al (2004) Sustained therapeutic effects of oral miglustat in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 27:757–766
20. Yabe H, Yabe M, Hattori K et al (2005) Secondary G-CSF mobilized blood stem cell transplantation without preconditioning in a patient with Gaucher disease: report of a new approach which resulted in complete reversal of severe skeletal involvement. *Tokai J Exp Clin Med* 30:77–82
21. Dunbar CE, Kohn DB, Schiffmann R et al (1998) Retroviral transfer of the glucocerebrosidase gene into CD 34+ cells from patients with Gaucher disease: in vivo detection of transduced cells without myeloablation. *Hum Gene Ther* 9:2629–2640
22. Ostlere L, Warner T, Meunier PJ et al (1991) Treatment of type 1 Gaucher's disease affecting bone with aminohydroxypropylidene bisphosphonate (pamidronate). *Q J Med* 79:503–515
23. Lebel E, Itzhaki M, Hadas-Halpern I et al (2001) Outcome of total hip arthroplasty in patients with Gaucher disease. *J Arthroplasty* 16:7–12
24. Gaucher Registry Annual Report 2008, Gaucher Registry ICGG

L'impiego dei bifosfonati per via endovenosa nelle malattie metaboliche dello scheletro

D. MERLOTTI, V. DE PAOLA, L. GENNARI, R. NUTI

Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrino Metaboliche e Biochimica, Università di Siena

I Bisfosfonati, scoperti alla fine degli anni '60, rappresentano la terapia di prima scelta per il trattamento dell'osteoporosi e di altre patologie del metabolismo osseo, quali il morbo di Paget, l'osteogenesi imperfetta, le metastasi ossee e il mieloma multiplo. Questi farmaci presentano due legami carbonio-fosforo e sono degli analoghi strutturali del pirofosfato inorganico, una sostanza presente nei liquidi biologici che previene la calcificazione dei tessuti molli e svolge un ruolo di regolazione nei processi di mineralizzazione ossea. Il pirofosfato mantiene le sue caratteristiche biologiche solo se somministrato per via parenterale, mentre per via orale viene degradato dagli enzimi gastrici (pirofosfatasi). In seguito alla modifica strutturale del pirofosfato con la sostituzione di un atomo di ossigeno con uno di carbonio, si ottengono i bisfosfonati, farmaci resistenti agli enzimi gastrici, pur mantenendo le loro proprietà chimico-fisiche (Fig. 1) [1, 2].

Questi farmaci sono dei potenti inibitori del rimodellamento osseo caratterizzato da una fase di riassorbimento da parte degli osteoclasti e una fase di neoformazione da parte degli osteoblasti. Dall'equilibrio delle due fasi dipende una giusta sostituzione di vecchio tessuto osseo con nuovo tessuto sano, mentre modificazioni delle due fasi determinano alterazioni patologiche del metabolismo osseo che portano all'insorgenza di condizioni patologiche.

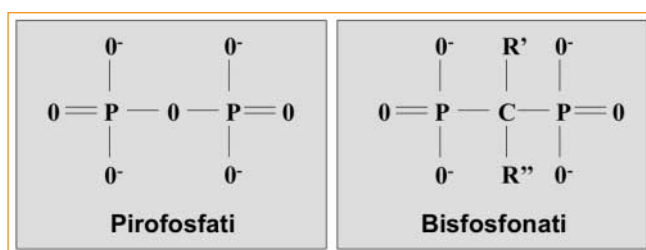


Fig. 1. Struttura chimico-fisica dei pirofosfati e dei bisfosfonati

Meccanismo d'azione dei bisfosfonati

Studi recenti hanno evidenziato che i bisfosfonati regolano diversi componenti cellulari del tessuto scheletrico quali: osteoclasti, osteoblasti, osteociti, cellule macrofagiche e linfociti T gammadelta.

I bisfosfonati, in base alla loro struttura chimica, si distinguono in amino-bisfosfonati (amino-BF) con un gruppo amminico, amino-BF con anello eterociclico e non-ammino-bisfosfonati (non-ammino-BF), che non presentano nessun gruppo

amminico e sono state le prime molecole sintetizzate. Di particolare interesse sia clinico che scientifico sono gli ammino-BF di nuova generazione, che hanno un differente meccanismo d'azione rispetto ai non-ammino-BF. A livello cellulare, una volta captati dal tessuto osseo, gli amino-bisfosfonati determinano una morte programmata degli osteoclasti o apoptosi, bloccando la via metabolica del mevalonato con l'inibizione della prelinazione proteica, mentre i non-ammino-bisfosfonati determinano una morte immediata di queste cellule, causando un deficit metabolico, in quanto questi farmaci vengono inglobati poichè presentano una struttura analoga all'ATP (Fig. 2).

Inoltre, uno studio condotto da Strobach e colleghi ha evidenziato la possibile capacità degli ammino-bisfosfonati (ibandronato) di influenzare anche il metabolismo lipidico. Questi risultati portano a riflettere sulla possibilità di utilizzare tali farmaci, non tanto come ipocolesterolemizzanti, quanto per iperossidare lipidi e lipoproteine e ridurre la proliferazione di cellule sature di lipidi nelle pareti arteriose [3, 4].

Un possibile meccanismo d'azione dei bisfosfonati potrebbe essere spiegato dall'effetto diretto sugli osteoclasti con scomparsa dell'orletto a spazzola, simbolo dell'attività cellulare, e blocco della capacità di acidificare l'ambiente circostante e quindi di svolgere la loro funzione di riassorbimento osseo [5]. Soprattutto i bisfosfonati somministrati endovena vanno a interagire sia sui precursori degli osteoclasti, non permettendone differenziazione e maturazione, che sugli osteoblasti [5–9]. Quest'ultima ipotesi è particolarmente suggestiva visto che evidenzia un possibile ruolo dei bisfosfonati sul metabolismo osteoblastico, anche se ci sono risultati variabili e, in alcuni casi, contrastanti. Infatti sembrerebbe che i bisfosfonati influenzino la sintesi e la secrezione di diversi fattori osteoblastici, in particolare modo IL-6 e altre citochine capaci di attivare l'osteoclastogenesi e l'attività degli osteoclasti maturi [6, 10]. Quindi tali composti potrebbero stimolare la proliferazione e la differenziazione osteoblastica, determinando un passaggio dallo stato proliferativo a quello maturativo [11]. In altri casi è stata invece descritta la capacità di stimolare la proliferazione delle cellule progenitrici degli osteoblasti inibendone l'apoptosi [11, 12]. Tali differenti effetti possono essere attribuiti alla composizione chimica e fisica dei diversi bisfosfonati, alle concentrazioni con cui vengono utilizzati, alla durata del trattamento e ai differenti tipi cellulari testati.

Naturalmente non è ancora chiaro quale dei due meccanismi sia presente in vivo, se quello diretto sugli osteoclasti o quello indiretto sugli osteoblasti o quale dei due prevalga, qualora siano presenti entrambi [12]. I bisfosfonati, oltre a ridurre la perdita di massa ossea, possiedono anche potere antinfiammatorio poichè

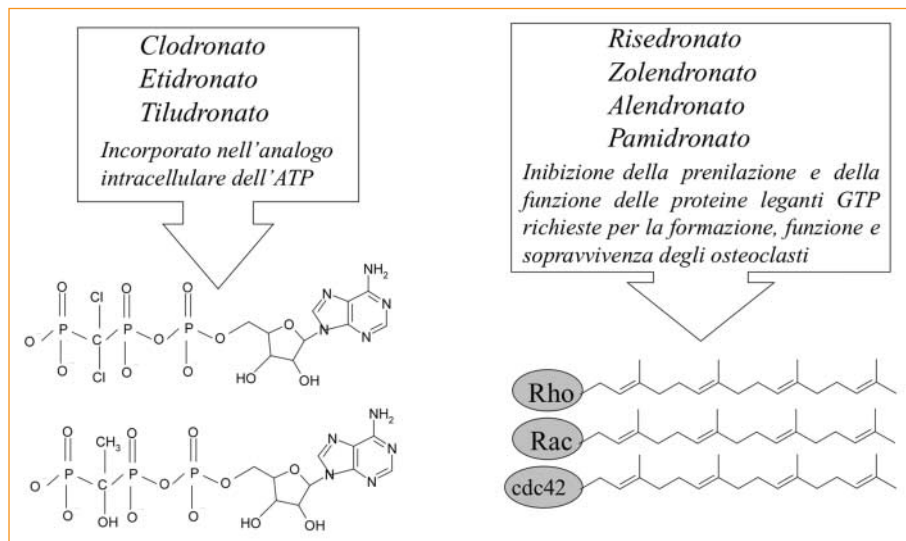


Fig. 2. Meccanismo d'azione molecolare dei bisfosfonati

sono in grado di produrre citochine pro-infiammatorie e indurre una reazione di fase acuta temporanea; tale attività potrebbe risultare molto utile nelle malattie osteo-articolari, come l'artrite reumatoide [13, 14]. I bisfosfonati sembrano inoltre capaci di inibire direttamente l'attività proliferativa delle cellule endoteliali e dei fattori di crescita a esse connessi [15] e di modulare l'apoptosi cellulare e l'adesione molecolare [16, 17].

Utilizzo dei bisfosfonati nel trattamento delle malattie osteometaboliche

Numerosi bisfosfonati si sono dimostrati efficaci nel trattamento di patologie ossee come l'osteoporosi, la malattia di Paget, le metastasi ossee e le ipercalcemie maligne in differenti *trials* clinici (Tabella 1). Tali farmaci possono essere somministrati per via intramuscolare, endovenosa e orale. I bisfosfonati per via orale devono essere assunti a stomaco vuoto, con abbondante acqua, visto che altre bevande e l'assunzione di cibo ne ostacolano l'assorbimento. Questo schema di somministrazione può rappresentare un problema per alcuni pazienti tanto che alcune stime avrebbero indicato la presenza di una *compliance* non ottimale in circa il 50% dei casi. Tutto ciò non accade invece con la via di somministrazione endovenosa, soprattutto per i più recenti aminobisfosfonati che consentono regimi di somministrazione ciclica di mesi o addirittura anni.

In generale i bisfosfonati si depositano nello scheletro in differenti siti di rimodellamento a seconda del *turnover* e vengono rilasciati lentamente dall'organismo; infatti è stata calcolata un'emivita piuttosto lunga di diversi anni, soprattutto per i più potenti bisfosfonati utilizzati per via endovenosa. Il successo di questa classe di farmaci deriva dai risultati di numerosi studi clinici che hanno documentato un significativo effetto sulla massa ossea che si associa a una riduzione dell'incidenza di fratture vertebrali e di altri segmenti ossei, sia nella donna che nell'uomo. Inoltre gli amino-bisfosfonati somministrabili per via endovenosa

sono sempre più utilizzati in pazienti con mieloma multiplo o patologie metastatiche dell'osso, riducendo significativamente l'insorgenza delle fratture spontanee, nonché i casi di ipercalcemia. In particolare modo, il pamidronato e lo zoledronato che risultano notevolmente superiori alle precedenti molecole di sintesi. Per la loro potenza tali composti sono inoltre sempre più utilizzati anche per il trattamento della malattia ossea di Paget, una patologia nella quale l'elevato *turnover* osseo determina la produzione di un osso disorganizzato e in eccesso, che va spesso incontro a deformazioni e fratture. Recentemente è stata infine dimostrata la loro utilità nella prevenzione dell'osteopenia indotta dagli antiandrogeni nei pazienti affetti da cancro della prostata [18]. I bisfosfonati, come classe di farmaci, sono composti generalmente ben tollerati e privi di significativi effetti collaterali. Tuttavia, in questi ultimi anni sono in crescente aumento le segnalazioni di possibili casi di osteonecrosi della mandibola da bisfosfonati, probabilmente dipendente dalla dose cumulativa e dalla potenza del farmaco usato [19]. Infatti i pazienti con patologie neoplastiche hanno maggiori probabilità di sviluppare questa complicanza, proprio perché necessitano di dosaggi più elevati e somministrazioni frequenti. Recentemente sono stati segnalati anche sporadici casi di osteonecrosi mandibolare in caso di terapia con bisfosfonati per via orale in donne trattate per osteoporosi [20]. Vi sono comunque ancora incertezze sui criteri diagnostici e inoltre è necessario distinguere l'osteonecrosi dall'osteomielite o dalla osteoradionecrosi legata all'effetto della terapia radiante. L'etiopatogenesi dell'osteonecrosi della mandibola non è nota, ma la grave e persistente soppressione del riassorbimento osseo probabilmente svolge un ruolo molto importante [21]. Altri fattori o cofattori che sono stati chiamati in causa sono il fumo di sigaretta, la presenza di infezioni della cavità orale, l'uso di cortisonici, la riduzione dell'afflusso di sangue.

Bisfosfonati per via endovenosa e trattamento delle malattie osteometaboliche

I bisfosfonati attualmente usati in Italia a scopo terapeutico per via endovenosa sono: ibandronato, neridronato e zoledronato.

Nella cura dell'osteoporosi post-menopausale l'ibandronato somministrato per via endovenosa è risultato particolarmente efficace nella prevenzione delle fratture ossee, soprattutto a livello femorale e del polso rispetto alle molecole somministrate per via orale. Lo studio europeo denominato DIVA ha preso in esame 1395 donne osteoporotiche di età compresa tra 55 e 80 anni trattate con ibandronato ev, sia 2 mg ogni due mesi che 3 mg ogni tre mesi. Entrambe le posologie hanno dimostrato un'efficacia superiore nell'aumentare la densità ossea a livello del rachide lombare rispetto al regime giornaliero (2,5 mg) dopo un anno di trattamento. Esaminando i risultati dopo due anni di trattamento è stato evi-

Tabella 1. Indicazioni ufficiali, registrate in Italia, per l'impiego clinico dei principali bisfosfonati

Farmaco	Utilizzo
<i>Prima generazione</i>	
Clodronato IM/EV Etidronato OS	Osteolisi tumorali, iperparatiroidismo, mieloma multiplo, osteoporosi post-menopausale Morbo di Paget
<i>Seconda generazione</i>	
Alendronato OS Neridronato EV/IM Pamidronato EV Ibandronato OS Risedronato OS Zoledronato EV	Osteoporosi post-menopausale, Osteoporosi maschile, Osteoporosi indotta da glucocorticoidi Osteogenesi imperfetta, Morbo di Paget Metastasi ossee, Mieloma multiplo, Ipercalcemia provocata da Osteolisi neoplastica Prevenzione di eventi ossei in pazienti con Tumore alla mammella e Metastasi ossee, Osteoporosi post-menopausale, Fratture vertebrali Osteoporosi post-menopausale manifesta, Osteoporosi indotta da glucocorticoidi Ipercalcemia neoplastica

denziato un significativo aumento dei valori di BMD, una riduzione dei *markers* dell'assorbimento osseo (CTX sierici e urinari) e una riduzione delle fratture e del dolore con buona tollerabilità del farmaco [22].

Il neridronato, bisfosfonato di seconda generazione, che può essere somministrato sia per via intramuscolare che per via endovenosa si è dimostrato significativamente efficace nel trattamento della malattia ossea di Paget paragonato al clodronato [23]. Uno studio più recente ha inoltre confrontato l'efficacia di zoledronato e neridronato ev in pazienti con morbo di Paget in fase attiva non *responders* al pamidronato [24]. Entrambi i farmaci hanno consentito di ottenere un'ottima risposta terapeutica dopo sei mesi con percentuali simili di riduzione dell'eccesso di fosfatasi alcalina totale (93–94%) o della sua normalizzazione (circa 80%). Il neridronato è inoltre utilizzato nel trattamento dei pazienti affetti da osteogenesi imperfetta, consentendo un significativo miglioramento nell'evoluzione di questa rara malattia genetica, che a oggi non può avvalersi di alcun'altra terapia medica. Studi recenti hanno evidenziato un ruolo importante del neridronato anche nel trattamento dell'osteoporosi con un aumento dei valori densitometrici superiori a quelli ottenuti tramite trattamento con bisfosfonati per os. Considerando il rapporto beneficio-costi potrebbe risultare molto interessante il trattamento con neridronato ev anche se è necessario uno studio di *dose-finding* per definire la dose ottimale [25].

Lo zoledronato, a oggi si è dimostrato particolarmente efficace nel trattamento delle ipercalcemie di natura neoplastica, non solo normalizzando i valori calcemici, ma riducendo l'incidenza delle complicanze legate all'evento neoplastico, quali le fratture patologiche e la compressione midollare, e diminuendo la frequenza del ricorso alla radioterapia e alla chirurgia riparativa [26–28]. La potente attività antiassorbitiva dello zoledronato ha suggerito ipotetici ruoli in altre malattie metaboliche dello scheletro ad alto *turnover* osseo, come il morbo di Paget dove risulta efficace sia nella riduzione del dolore osseo sia nel prolungare la remissione clinica della malattia [24]. Uno studio condotto da Reid e collaboratori nel 2002 [29] ha invece evidenziato un possibile ruolo dell'acido zoledronico nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale, dove a dosaggio variabile da 0,25 a 1 mg ogni tre mesi, 2 mg ogni sei mesi e 4 mg in singola dose annuale, è risultato efficace sia in termini di normalizzazione dei *markers* del *turnover* osseo sia in relazione all'incremento dei valori di BMD al rachide e al femore. Lo studio *Horizon-Pivotal Fracture Trial* (PFT) ha inoltre fornito importanti indicazioni sull'efficacia dello zoledronato, somministrato a donne con osteoporosi post-menopausale, in termini di riduzione del rischio di fratture valutate mediante morfometria vertebrale; è stato infatti evidenziato un calo del 70% per quanto riguarda le fratture vertebrali e una riduzione del 90% nelle fratture multiple. Ulteriori importanti dati emersi dallo studio riguardano la qualità di vita della pazienti con riduzione dell'immobilità protratta e della sintomatologia dolorosa conseguente all'evento fratturativo. In termini di tollerabilità, l'effetto collaterale più frequentemente riportato è stata la sindrome simil-influenzale, tipica di tutti i bisfosfonati somministrati per via parenterale, caratterizzata da artralgie, febbre, mialgie e emicrania e che si presenta solitamente solo dopo la prima somministrazione [30].

Conclusioni

Un aspetto non trascurabile della terapia con bisfosfonati riguarda la *compliance* del paziente verso il trattamento che può influenzare significativamente l'efficacia antifratturativa di questi farmaci. Nei pazienti in età geriatrica, in particolare, viste le difficoltà nell'approccio terapeutico, la gravità delle complicanze e i possibili problemi di autosufficienza, la terapia per via endovenosa risulta quindi preferibile rispetto a quella orale. Inoltre il problema in età senile nasce soprattutto dall'intolleranza gastrica della somministrazione per via orale e dalle possibili patologie concomitanti.

Dopo la loro introduzione sul mercato, l'utilizzo di aminobisfosfonati per via endovenosa è in crescente aumento. Il loro impiego, oltre ad aumentare significativamente la qualità di vita dei pazienti e ridurre le complicanze, permette un migliore controllo sui parametri del metabolismo osseo consentendo una remissione clinica più lunga. Inoltre tali composti svolgono un ruolo importante anche nel trattamento di pazienti affetti da malattia ossea di Paget o da malattie neoplastiche metastatiche, per la loro efficacia sulla diffusione delle lesioni ossee, sul

rischio di ipercalcemia e sul rischio di frattura. Inoltre, in considerazione del rapporto qualità/costo e dei ridotti tempi di somministrazione, è plausibile supporre che gli amino-bisfosfonati per via endovenosa possano in un prossimo futuro essere utilizzati come terapia di prima scelta per gran parte delle malattie metaboliche dell'osso.

Bibliografia

1. Fleish H, Maerki J, Russell RG (1996) Effect of pyrophosphate on dissolution of hydroxyapatite and its possible importance in calcium homeostasis. *Proc Soc Exp Biol* 122:317–320
2. Schibler D, Russell RG, Fleisch H (1968) Inhibition by pyrophosphate and polyphosphate of aortic calcification induced by vitamin D3 in rats. *Clin Sci* 35:363–372
3. Amin D, Cornell SA, Gustafson SK et al (1992) Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis. *J Lipid Res* 33:1657–1663
4. Adami S, Braga V, Guidi G et al (2000) Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol. *J Bone Miner Res* 15:599–604
5. Murakami H, Takahashi N, Sasaki T et al (1995) A possible mechanism of specific action of bisphosphonates on osteoclasts: tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders. *Bone* 17:137–144
6. Vitte C, Fleisch H, Guenther HL (1996) Bisphosphonate induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 137:2324–2333
7. Chappard D, Alexandre C, Palle S et al (1989) Effects of a bisphosphonate (1-hydroxy ethylene-1,1-bisphosphonic acid) on osteoclast number during prolonged bed rest in healthy humans. *Metabolism* 38:822–825
8. Flanagan AM, Chambers TJ (1991) Inhibition of bone resorption by bisphosphonates: interaction between bisphosphonates, osteoclasts, and bone. *Calcif Tissue Int* 49:407–415
9. Hughes DE, MacDonald BR, Russell RG et al (1989) Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term culture of human bone marrow. *J Clin Invest* 83:1939–1945
10. Sahni M, Guenther HL, Fleisch H et al (1993) Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J Clin Invest* 91:2004–2011
11. Lian JB, Stein GS, Canalis E et al (1999) Bone formation: osteoblast lineage cells, growth factors, matrix proteins, and the mineralization process. In: Favus MJ (ed) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 14–29
12. Rehnolds GG, Getz B, Pederson L et al (2000) Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res* 60:6001–6007
13. Flora L (1979) Comparative antiinflammatory and bone protective effects of two bisphosphonates on rat adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum* 22:240–246
14. Dunn CJ, Galinet LA, Wu H et al (1993) Demonstration of novel anti-arthritis and anti-inflammatory effects of disphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 226:1691–1698
15. Hamma-Koutbali Y, Di Benedetto M, Ledoux D (2003) A novel non-containing-nitrogen bisphosphonate inhibits both in vitro and in vivo angiogenesis. *Biochem Biophys Res Comm* 24:816–823
16. Green JR, Clezardin P (2002) Mechanisms of bisphosphonate effect on osteoclasts, tumor cell growth, and metastasis. *Am J Clin Oncol* 25:S3–S9
17. Heikkilä PJ, Teronen O, Hirn MY et al (2003) Inhibition of matrix-metalloproteinase-14 in osteosarcoma cells by clodronate. *J Surg Res* 1:45–52
18. Greenspan SL (2008). Approach to the prostate cancer patient with bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2–7
19. Bamias A, Kastritis E, Bamia C et al (2005) Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 23:8580–8587
20. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA et al (2007) A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 29:1548–1558
21. Wilkinson GS, Kuo YF, Freeman JL et al (2007) Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Natl Cancer Inst* 99:1016–1024
22. Nuti R, Gennari L, Valleggi F et al (2007) Ibandronato e osteoporosi: efficacia della somministrazione endovenosa. *Osteoporosi.it* 2:2–8
23. Filippini P, Cristallini S, Policani G et al (1998) Paget's disease of bone: benefits of neridronate as a first treatment and in cases of relapse after clodronate. *Bone* 23:543–548
24. Merlotti D, Gennari L, Martini G et al (2007) Comparison of different intravenous bisphosphonate regimens for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 22:1510–1517
25. Sartori L, Adami S, Filippini P et al (2003) Injectable bisphosphonates in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 15:271–283
26. Saad FJ, Gleason DM, Murray R et al (2002) A randomized placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94:1458–1468
27. Rosen L, Gordon D, Tchekmedyan S et al (2002) Zoledronic acid (Zo) significantly reduces skeletal-related events (SREs) in patients with bone metastases from solid tumors. *Abstract J Proc Am Soc Clin Oncol* 21:295a
28. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al (2001) Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a Phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 7:377–387
29. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P et al (2002) Intravenous Zoledronic Acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Eng J Med* 346:653–661
30. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809–1822

Il Triple Whammy. Il rischio di un triplice colpo al paziente in terapia cardiovascolare

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

Inquadramento del problema

Il termine *Triple Whammy* è stato introdotto nella letteratura da alcuni clinici e ricercatori australiani per definire il trattamento farmacologico costituito da un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o un antagonista dell'angiotensina II (ARB), da un diuretico e da un antinfiammatorio non steroideo (FANS), compresa l'aspirina a basse dosi [1, 2]. L'utilizzo concomitante di questi tre farmaci risulterebbe infatti correlato a un incremento del rischio di insufficienza renale. Tuttavia il termine *Triple Whammy* viene anche utilizzato per definire lo stesso evento avverso causato da questa combinazione [1, 2].

La traduzione italiana di *Triple Whammy* non è semplice. *To wham* significa "colpire" (soprattutto nel gergo del *baseball*); un *triple whammy* ha quindi il significato di "triplice colpo" alla squadra avversaria e, in senso lato, a chiunque lo subisca.

Questa problematica assume particolare rilievo nel soggetto anziano in cui la polifarmacoterapia rappresenta un problema ben noto e più volte affrontato [3]. La dimensione del problema è ben rappresentata dal fatto che le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nel nostro paese e gli ACE inibitori, gli antagonisti dei recettori per l'angiotensina II, i diuretici e l'aspirina sono molecole ampiamente utilizzate per il trattamento dello scompenso cardiaco, dell'ipertensione, della nefropatia diabetica e della cardiopatia ischemica [4, 5]. Alla luce della possibile co-esistenza di malattie infiammatorie/degenerative croniche (ad esempio: osteoartrite) vengono spesso prescritti in questi pazienti anche antinfiammatori non steroidei (FANS) i quali, oltretutto, essendo disponibili anche come farmaci da automedicazione, possono anche essere utilizzati all'insaputa del medico.

Da un punto di vista strettamente farmacologico, ciascuna di queste molecole agisce sul sistema di filtrazione glomerulare. Gli ACEI, inibendo la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II (forma attiva), possono ridurre o persino abolire la filtrazione glomerulare in soggetti che già presentano una ridotta funzione renale causando insufficienza renale grave e progressiva. Sono infatti controindicati nei pazienti che già presentano patologia nefrovascolare. Gli antagonisti dei recettori per l'angiotensina II (ARB), agendo direttamente a livello del recettore dell'angiotensina II, hanno il medesimo profilo di rischio a carico del meccanismo di filtrazione glomerulare. Anche il sistema delle prostaglandine, mediatori sintetizzati dagli enzimi ciclossigenasi 1 (COX-1) e 2 (COX-2), ha un ruolo primario nell'assicurare l'adeguata perfusione renale, soprattutto in presenza di patologie concomitanti come lo scompenso cardiaco. Proprio la sintesi delle prostaglandine è inibita dai FANS non selettivi e selettivi (COXIB).

La plausibilità biologica del danno renale causato dal *Triple Whammy* sembrerebbe quindi riconducibile all'alterazione di una serie di meccanismi fisiologici con riduzione della perfusione renale, i quali comprendono l'inibizione del tono sia del sistema arteriolare glomerulare afferente che efferente, modulato dall'angiotensina e dalle prostaglandine, nonché la deplezione di volume circolante (diuretico).

Epidemiologia

Sebbene questa problematica clinica sia riconducibile a un razionale biologico quantomeno prevedibile, le segnalazioni spontanee e gli studi postregistratori a tale riguardo sono scarsi se non del tutto assenti. Non essendo quindi reperibile un dato di popolazione che quantifichi l'impatto epidemiologico del *Triple Whammy*, i dati disponibili sono forniti essenzialmente dalla segnalazione spontanea di sospetta reazione avversa a farmaci (ADR). Non a caso, il paese che possiede il sistema più efficiente di Farmacovigilanza (FV) al mondo, ovvero l'Australia, ha portato all'attenzione del clinico il problema del *Triple Whammy*. Già nel 2003 l'Agenzia Australiana per il Controllo dei Medicinali (ADRAC) pubblicava sul suo bollettino un'informazione importante sul rischio di danno renale



associato all'impiego di questa triplice combinazione [6]. Lo stesso alert, questa volta dal titolo più intimidatorio *Beware the Triple Whammy!*, è stato di nuovo pubblicato nel 2006 a seguito del ricevimento da parte dell'ADRAC di 21 segnalazioni spontanee di insufficienza renale nel corso del 2005 [7]. Queste segnalazioni indicavano l'utilizzo di FANS, assieme alla tossicità da digossina, alla presenza di una patologia acuta e alla disidratazione, quale principale fattore precipitante l'insufficienza renale, in soggetti in terapia con ACEI o ARB assieme a un diuretico [7].

Questa problematica clinica è stata quindi oggetto di un processo di revisione da parte del *National Prescribing Service* (NPS) australiano che ha integrato gli indicatori di corretta prescrizione per il Medico di Medicina Generale (MMG) (*Indicators of Quality Prescribing in General Practice: a manual for users*) con una sezione sul *Triple Whammy* (www.nps.org.au) rinforzando così il messaggio su come evitarlo e sull'attenzione da porre ai soggetti anziani con molteplicità di rischio (terapia con ACEI o ARB, FANS, presenza di ipofunzionalità renale, disidratazione, età più avanzata).

Come già accennato, gli studi di popolazione che hanno tentato di caratterizzare l'esposizione a questa triplice combinazione sono pochissimi. Inserendo su PubMed la keyword "*Triple Whammy*" si ottengono i soli studi australiani, pubblicati sull'*Australian Medical Journal* e sul *British Journal of Clinical Pharmacology* che hanno portato all'informazione ADRAC [1, 8, 9].

Cosa fare?

Cosa può fare dunque l'internista italiano qualora si trovi nella tutt'altro che rara condizione di avere a che fare con pazienti (prevalentemente ultrasessantacinquenni) esposti al rischio di questo triplice colpo?

La diagnosi di *Triple Whammy* certo non è semplice, esistono condizioni concomitanti che rappresentano importanti fattori di rischio per la questa patologia iatrogena quali:

- ridotta funzionalità renale pre-esistente;
- età molto avanzata;
- disidratazione.

In anamnesi sarà inoltre importante valutare l'eventuale autosomministrazione di FANS non soggetti a prescrizione medica.

Alla luce di queste informazioni l'internista potrà valutare la razionalità di usare quel farmaco in quel determinato paziente, monitorare costantemente la terapia farmacologica e i suoi effetti (in questo caso sulla funzionalità renale tramite i valori di *clearance* della creatinina) e, nel caso di reazione avversa, segnalare. Tale tipo di approccio potrebbe contribuire a chiarire la reale rilevanza nel nostro paese di questa patologia iatrogena così da ridurre l'impatto sulla salute pubblica.

Bibliografia

1. Boyd IW, Mathew TH, Thomas MC (2000) COX-2 inhibitors and renal failure: the triple whammy revisited. *Med J Aust* 173:274
2. Thomas MC (2000) Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs-the triple whammy. *Med J Aust* 172:184-185
3. Lapi F, Vannacci A, Moschini M et al (2008) La polifarmacoterapia nell'anziano: definizione e rilevanza per la comparsa di reazioni avverse. *Intern Emerg Med (Medicina Italia)* 3(1):7-8
4. Rapporto ISTAT 2006. Sanità e Salute, Cap 3
5. Guida Uso Farmaci (2005) www.agenziafarmaco.it
6. Aust Adv Drug React Bull (ADRAC) (2003) ACE inhibitors, diuretic and NSAIDs: a dangerous combination
7. Aust Adv Drug React Bull (ADRAC) (2006) Beware the triple whammy!
8. Thomas MC (2000) ACE inhibitors, diuretic and NSAIDs-the triple whammy. *Med J Aust* 172:184-185
9. Loboz KK, Shenfield GM (2005) Drug combinations and impaired renal function - the 'triple whammy'. *Br J Clin Pharmacol* 59:239-243



“While a badly designed chair might be a little uncomfortable, and a badly designed oven might test your ability to turn out evenly browned cakes, a badly designed piece of hospital equipment can kill you.”
(Alison Tonks (2008) Safer by design. *BMJ* 336:186-188)

La Gestione del rischio clinico in sala operatoria

Nelle sale operatorie (SO), così come in tutti i sistemi organizzativi complessi, interagiscono molteplici fattori, eterogenei e dinamici, quali la pluralità delle prestazioni sanitarie, delle competenze specialistiche e dei ruoli professionali, l'eterogeneità dei processi, l'impatto di tecnologie sempre più sofisticate e innovative, gli aspetti strutturali legati allo spazio fisico. Per rispondere ai bisogni assistenziali del paziente e assicurargli la miglior cura possibile, è necessario integrare e coordinare queste componenti, al fine di promuoverne la massima sinergia.

Vanno pertanto progettati specifici modelli di controllo del rischio clinico in SO, con l'obiettivo di prevenire il verificarsi degli errori e, qualora questi accadano, di contenerne le conseguenze.

Dall'ultimo report elaborato dalla *Joint Commission Accreditation Health Care Organization* (JCAHO), che classifica e numera i più frequenti eventi sentinella verificatisi negli Stati Uniti dal gennaio 1995 al settembre 2007 [1] si evidenzia come gli interventi chirurgici sulla parte sbagliata rappresentino la tipologia più frequente con il 13,1% dei casi, seguiti dalle complicanze operatorie e post-operatorie che ne costituiscono l'11,9%. In entrambi i casi, le cause sono ascrivibili a difetti di comunicazione, inosservanza di procedure e a inadeguata formazione del personale.

Nei dati pubblicati dal Ministero della Salute sulla distribuzione di frequenza degli eventi sentinella in Italia, la più alta percentuale è attribuita alle aree di Chirurgia, di Ginecologia e Ostetricia, di Ortopedia, di Pronto Soccorso e di Anestesia, con il 68% del totale dei casi.

Le cause di errore sono più frequentemente correlate a inadeguata comunicazione, inadeguata tecnica chirurgica (scarsa standardizzazione dell'intervento), utilizzo improprio delle apparecchiature biomediche, fatica e deprivazione da sonno degli operatori. Sono inoltre state individuate le variabili di rischio legate all'intervento; queste riguardano il paziente, il team e le capacità comunicative, la chiarezza nella distribuzione dei compiti, l'abilità del chirurgo e l'ambiente lavorativo. Oltre agli aspetti organizzativi, strutturali e impiantistici, quelli legati alle apparecchiature rappresentano un'altra fonte rilevante di rischio, sia intrinseci alla stessa apparecchiatura, sia legati a inadeguata manutenzione, a utilizzo non corretto, all'introduzione di nuove tecnologie, per le quali sarebbe opportuno valutarne l'usabilità, per facilitarne l'utilizzo e ridurre la possibilità di commettere errori [2-4].

Il problema è sicuramente sottovalutato, in quanto gli operatori spesso tendono a colpevolizzare se stessi anziché ricercare i reali motivi che hanno portato all'accadimento dell'errore.

L'introduzione di nuove tecnologie in ambito sanitario non deve far parte di un processo di determinismo tecnologico, ma di un processo con tempistiche e gradi di introduzione ben calibrato al livello di accettabilità da parte degli operatori, i quali devono essere messi in grado di percepire l'utilità delle macchine e non viverle come un'imposizione, devono recepire dal loro uso uno snellimento delle attività, una maggior sicurezza e conseguentemente un minor stress.

L'ergonomia e, in particolar modo, lo studio dell'usabilità si avvalgono di tecniche e di metodologie di analisi che mettono in evidenza le problematiche legate al fattore umano, cioè alle criticità rilevate nell'utilizzo degli apparecchi da parte degli operatori sanitari.

Una proposta di ricerca applicata: il progetto USO

A tale scopo l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi (AOUC) ha aderito

to al progetto USO, Usabilità in Sala Operatoria, ideato dal Centro Regionale Rischio Clinico (GRC), il primo di così vaste proporzioni a livello nazionale, in quanto coinvolge 8 blocchi operatori (33 SO) e 650 operatori.

I professionisti coinvolti nel progetto costituiscono una *team* multidisciplinare formato da esperti in ergonomia e fattore umano del Centro GRC, i clinici afferenti al gruppo di lavoro sulle sale operatorie del settore *Risk Management* dell'Azienda, gli operatori delle strutture aziendali coinvolte. La valutazione, avviata in prima battuta nel blocco operatorio di Neurochirurgia, si estenderà progressivamente a tutte le sale operatorie dell'Azienda, sulla base del grado di criticità che verrà man mano evidenziato dagli operatori tramite *focus group*.

La prima fase è stata dedicata al censimento degli operatori per raccogliere alcune caratteristiche quali sesso, età, peso, altezza e anni di esperienza lavorativa in quello specifico contesto e alla loro sensibilizzazione sui problemi legati all'ergonomia e usabilità mediante momenti formativi.

Contemporaneamente è avvenuto il censimento delle apparecchiature presenti in sala: nonostante l'ottimo lavoro fatto dall'ingegneria clinica, alcuni dispositivi dati all'AOUC in comodato d'uso gratuito non riescono a essere censiti e di conseguenza posso rappresentare un forte elemento di criticità per il sistema. Questa fase può, comunque, rappresentare un momento di verifica/aggiornamento dei database dell'IC (Incident Reporting).

La fase successiva ha analizzato gli ambienti e i percorsi, uno degli aspetti meno valorizzati, ma che può maggiormente influire sulle attività. Una mancata progettazione degli ambienti e dei percorsi può rallentare notevolmente le attività, aumentare i livelli di stress, concorrere alla generazione di errori.

La terza fase di analisi dell'usabilità delle apparecchiature rappresenta il nucleo fondamentale del progetto. Tramite *focus group*, verranno creati indici di priorità sulle macchine da analizzare. Le indagini saranno fatte usando diverse metodologie, quali metodi di valutazione esperta (FMEA -Failure Modes and Effects Analysis-, *task analysis*, analisi euristica, *cognitive walkthrough*), metodi empirici (osservazione etnografica, *usability testing*) e metodi partecipativi di discussione e di valutazione soggettiva dei problemi (interviste semistrutturate, *focus group*, questionari) a seconda del prodotto, dell'attività e del contesto.

Molto interessante potrebbe essere la comparazione su blocchi operatori di dimensioni considerevoli di due o più metodologie.

L'ultima fase, infine, sarà dedicata alla restituzione a tutti gli operatori dei risultati del progetto in termini di linee guida per la ri-progettazione degli ambienti, per l'acquisizione di dispositivi, *software* e arredi e per la generazione di nuove procedure per la sicurezza (strategia proattiva).

In questo contesto, molta attenzione sarà data alla formazione del personale per rendere maggiormente evidenti le criticità evidenziate che non possono essere sanate nell'immediato, ma che possono rappresentare comunque un possibile momento di errore (strategia reattiva).

usabilità
in sala
operatoria **USO**

G. Campanile
Clinical Risk Manager

Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Bibliografia

1. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (2008) Sentinel Event Statistics
2. Occupational Safety and Health Administration: Ergonomics. <http://osha.gov/SLTC/etools/hospital/hazards.html> (ultimo accesso 13/06/2008)
3. Stone R, McCloy R (2004) Ergonomics in medicine and surgery. *BMJ* 328:1115-1118
4. World Health Organization (2003) Medical device regulations. Global overview and guiding principles. Geneva

IMPRESSUM

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

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

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