

# Medicina Italia

## Internal and Emergency Medicine

### Gli enzimi epatobiliari nella diagnostica clinica delle epatopatie

P. LORIA, S. BALLESTRI, A. LONARDO

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Medicina, Endocrinologia, Metabolismo e Geriatria, Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino Estense di Baggiovara, Modena

#### Introduzione

I più comuni test di funzionalità epatica includono le transaminasi (alanina aminotransferasi-ALT e aspartato aminotransferasi-AST), come indici di citolisi epatica; la fosfatasi alcalina (ALP), la gamma-glutamilttransferasi (GGT) e la bilirubinemia come indicatori della funzione bilio-escretrice; tempo di protrombina/INR e albumina sierica rappresentano indici indiretti di sintesi proteica epatica. Sul piano fisiopatologico esprimono una compromissione della cellula epatica o di una o più funzioni epatiche senza relazione alcuna con la causa responsabile. Tuttavia, loro alterazioni non distinguono tra colestasi intra- ed extra-epatica, nè colestasi da danno epatocellulare [1]. Inoltre, spesso tali indici sono alterati per cause extraepatiche (ad esempio malassorbimento) o esprimono una ridotta attività funzionale epatica in epatopatie in fase molto avanzata, nelle quali la diagnosi è già nota. L'uso routinario di ALT, AST, GGT, ALP in soggetti asintomatici valutati per *screening* periodico o richiesto da particolari protocolli di medicina assicurativa, del lavoro o emotrasmfusionale si traduce in un drammatico aumento dei soggetti che, in assenza di una controparte clinica, pervengono all'osservazione medica

per alterazioni di questi parametri. Tale fenomeno riflette l'elevata prevalenza dell'ipertransaminasemia nella popolazione generale. In USA il 3,1–7.9% dei soggetti presenta una ipertransaminasemia "criptogenetica" [2, 3]. Il 17,5% della popolazione italiana ha un'alterazione di AST, ALT o GGT [4]. Per tali ragioni, la presente rassegna si limiterà a discutere criticamente le acquisizioni più recenti relative ad AST, ALT, GGT e ALP

#### Transaminasi

*Range* di normalità

Il *range* "normale" di un esame di laboratorio è definito come valore medio,  $\pm 2$  deviazioni standard, osservato in una popolazione "sana" di riferimento. Per definizione, quindi, il 2,5% dei soggetti "sani" presenta un valore "patologico". Inoltre, un valore normale di laboratorio non esclude la presenza di epatopatia. Ad esempio, almeno il 16% dei pazienti con epatite C cronica e il 13% di quelli con epatopatia steatosica non alcolica (NAFLD) presentano diversi gradi di danno istologico a dispetto di transaminasi persistentemente normali. Queste osservazioni potrebbero essere spiegate dal fatto che la popolazione "sana" scelta per stabilire il *range* di nor-

malità risale al 1955 [5] ovvero 34 anni prima che fosse possibile diagnosticare l'infezione da HCV (1989) e 25 anni prima che venisse dato un nome alla NAFLD (1980). NAFLD ed epatopatia da HCV, le due epatopatie attualmente prevalenti nella popolazione italiana, sono caratterizzate da ipertransaminasemia incostante e comunque modesta o fluttuante. Soggetti con NAFLD e HCV non erano diagnosticabili negli anni '50 e confluivano nei soggetti "normali" contribuendo a elevare il *range* di normalità delle transaminasi [6]. Oggi sappiamo che il *range* di normalità varia fra i laboratori e che i limiti di riferimento devono essere parametrati a età, sesso, BMI (indice di massa corporea) [7], esercizio fisico [7], ospedalizzazione e, nei maschi, entità di consumo etilico [8].

In questi ultimi anni, è stata più volte suggerita la necessità di ridurre il limite superiore di norma della ALT sierica. In aggiunta alle motivazioni già esposte, il razionale di questa variazione è supportato da un'associazione positiva tra la concentrazione di aminotransferasi, anche nel *range* normale attuale (35–40 IU/l) e mortalità per epatopatia [9].

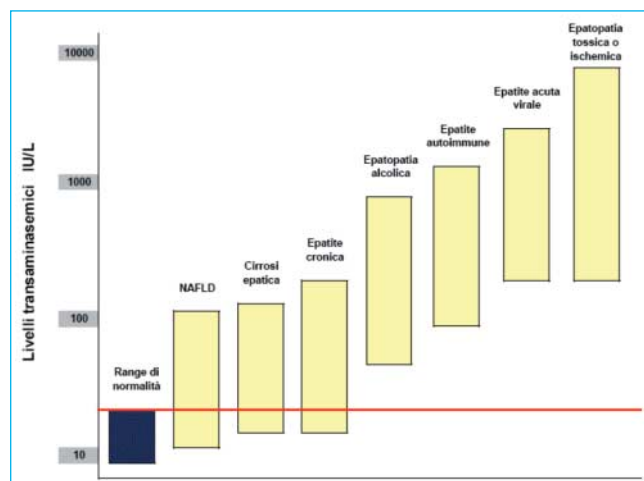
Nella popolazione italiana, previa esclusione dalla popolazione di controllo di individui HCV-positivi o con NAFLD, il *range* di normalità delle transaminasi dovrebbe essere ridotto a 30 U/l negli uomini e a 19 U/l nelle donne [6]. Per il clinico ciò implicherebbe la necessità di prendere in considerazione anche un modesto incremento di transaminasi.

### Chimica

La AST e la ALT sono enzimi del ciclo dell'acido citrico. Entrambe le transaminasi richiedono la presenza del cofattore vitamina B6, il cui deficit influisce di più sull'ALT che sull'AST [7]. Le transaminasi sono presenti in elevata concentrazione nel fegato e sono rilasciate in circolo dagli epatociti dopo danno o morte epatocellulare. ALT si localizza solamente nel citoplasma, mentre AST è sia citosolica (20% dell'attività totale) che mitocondriale (80% dell'attività totale). La zona 3, perivenulare, dell'acino epatico ha una più alta concentrazione di AST e perciò un danno della zona 3, può determinare un preferenziale incremento di AST. Mentre l'AST è espressa abbondantemente anche in tessuti non-epatici (cuore, muscolo scheletrico, reni, cervello e globuli rossi), l'ALT si trova in basse concentrazioni nei tessuti extraepatici per cui è solitamente considerata più specifica per danno epatocellulare, anche se può alterarsi a causa di patologie extraepatiche, ad esempio muscolari. Inoltre, l'emivita in circolo più lunga (47 ore contro 17 per la AST totale) spiega la maggior sensibilità degli incrementi di questo enzima [7].

### Profilo nelle principali patologie

La gestione iniziale di una ipertransaminasemia può prevedere – se si sospetta fortemente un errore di laboratorio o se l'alterazione delle transaminasi è minima – una ripetizione degli esami alterati. L'entità dell'incremento di ALT e AST e il loro rapporto (Fig. 1) possono essere d'aiuto nella diagnosi differenziale delle cause del danno, specialmente quando l'incremento è di lieve (< 5 volte il limite di riferimento) o di marcata entità (> 15 volte) (Tabella 1). Una ipertransaminasemia moderata (5–15 volte superiore al limite di riferimento)



**Fig. 1.** Livelli transaminasemici nelle epatopatie di diversa eziologia. La figura dimostra l'ampia sovrapposizione che esiste nelle ipertransaminasemie di grado lieve-moderato tra NAFLD, cirrosi, epatite cronica ed epatopatia alcolica e per quelle di grado moderato-severo fra epatite autoimmune, epatite virale e tossica-ischemica (Mod. da [10]). I valori relativi alla NAFLD rappresentano il *range* rilevato in 225 soggetti consecutivi (da Loria P dati non pubblicati)

può essere causata invece da numerose patologie che possono ricadere in entrambe le categorie sopra descritte [1, 10–12].

### Principali cause di Ipertransaminasemia lieve

Un'ipertransaminasemia minima o lieve è la più frequente alterazione biochimica riscontrata nella comune pratica clinica. L'algoritmo in Figura 2 [13] illustra un possibile approccio diagnostico alla ipertransaminasemia lieve. Una causa extraepatica dovrebbe essere esclusa specialmente nei pazienti con incremento isolato della AST considerando il contesto clinico.

### NAFLD

La NAFLD, comune causa di lieve ipertransaminasemia, presenta di solito un rapporto AST/ALT < 1 e, in circa il 50% dei pazienti, si associa a modesto (< 3 volte i valori normali) incremento della GGT [14]. Un'inversione del rapporto, ovvero AST/ALT > 1, è indice di fibrosi avanzata [15]. Il sospetto di NAFLD aumenta in presenza di sindrome metabolica (aumento del BMI, diabete, dislipidemia, ipertensione) e insulinoresistenza (iperglicemia e/o iperinsulinemia), sebbene la malattia possa essere presente in pazienti senza questi fattori di rischio [14, 16]. L'obesità è divenuta una epidemia mondiale che interessa anche i bambini-adolescenti, per cui la NAFLD sta diventando la più comune forma di epatopatia in queste classi di età. Elevati valori di ALT sono stati trovati nel 4,6% degli adolescenti italiani [17] ed è associata a obesità e insulinoresistenza anche in questi giovani soggetti [17–19].

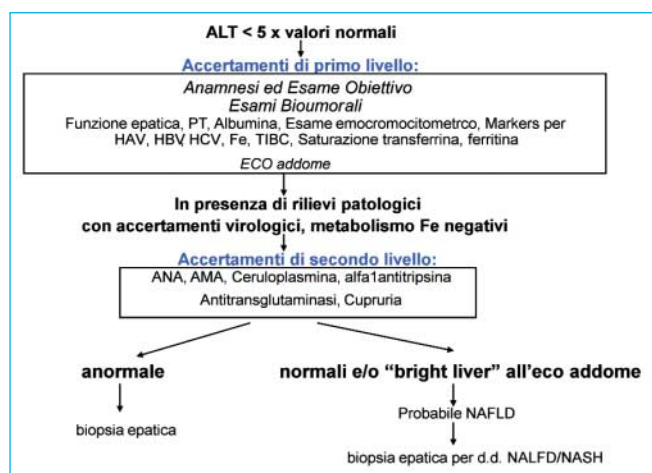
### Epatopatie virali

Le epatiti virali croniche sono un'altra frequente causa di alterazioni degli enzimi epatici, pertanto nei i pazienti con lieve ipertransaminasemia dovrebbero essere ricercati fattori di rischio per la trasmissione dell'epatite B o C insieme alla valutazione degli anticorpi anti-HCV e dell'antigene-HBs [20]. L'entità dell'ipertransaminasemia non

**Tabella 1.** Diagnosi differenziale delle ipertransaminasemie in relazione all'entità dei livelli enzimatici. Mod. da [1]

Livelli transaminasemici		
< 5 volte la norma		> 15 volte la norma
Patologia epatica	Patologia Extra-Epatica	Patologia epatica
<b>AST/ALT &lt; 1 (ALT predominante)</b> Epatite cronica C Epatite cronica B Epatite virale acuta (A-E, EBV, CMV) Steatosi/steatoepatite Emocromatosi Farmaci/tossine* Epatite autoimmune Deficit di alfa1-AT Morbo di Wilson <b>AST/ALT &gt; 1 (AST predominante)</b> Epatopatia alcolica Steatosi/Steatoepatite Cirrosi	Emolisi Miopatia Tireopatia Morbo Celiaco Esercizio strenuo Macro-AST	Epatite acuta virale (A-E, herpes) Farmaci/sostanze tossiche* Epatite Ischemica Epatite Autoimmune Morbo di Wilson Ostruzione acuta delle vie biliari Sindrome di Budd-Chiari acuta Legatura dell'arteria epatica

\* Antibiotici, antifungini, antidepressivi, antiepilettici, farmaci antiretrovirali, statine, acido nicotinico, FANS, paracetamolo, sulfonamidi, altri farmaci, erbe/medicinali alternativi, droghe-sostanze illecite, tossine (anestetici, solventi e tossine fungine)



**Fig. 2.** Algoritmo diagnostico delle ipertransaminasemie

correla necessariamente con la gravità del danno istologico e per contro, la normalità delle transaminasi in pazienti con epatite cronica C non esclude la presenza di fibrosi [21]. Mentre nell'infezione da HBV i livelli di transaminasi correlano con i livelli di viremia [22], tale correlazione viremia-transaminasi manca nell'infezione da HCV. Si conclude che i livelli di ALT hanno un limitato valore predittivo negativo e uno scarso valore prognostico.

### Epatopatia alcolica

L'abuso etilico è una causa frequente di incremento della AST ed è un cofattore di danno epatico per le epatopatie metaboliche e virali [23]. Un'anamnesi accurata riguardo l'introito etilico, coinvolgendo anche i familiari, è essenziale per la diagnosi di epatopatia alcolica. L'epatite alcolica si associa comunemente a transaminasi < 300 UI/l con rapporto AST/ALT di circa 2 [1]. L'incremento del rapporto AST/ALT dipende da una riduzione dei livelli sierici di ALT

legata a un deficit alcol-correlato di vitamina B6. Un livello di GGT doppio rispetto alla norma in un paziente con rapporto AST/ALT di almeno 2 è fortemente sospetto per abuso etilico.

### Altre cause di ipertransaminasemia lieve

La Tabella 2 riassume le principali caratteristiche delle epatopatie che possono associarsi a un lieve incremento transaminasemico [1, 10, 24].

È stato riportato infine che fino al 10% dei pazienti con ipertransaminasemia di eziologia indeterminata erano affetti da morbo celiaco, per cui può essere utile lo *screening* per questa patologia ricercando gli Ac anti-transglutaminasi e anti-endomysio; la conferma diagnostica richiede la biopsia duodenale.

Cause rare di ipertransaminasemia, infine, includono le epatopatie infiltrative quali amiloidosi, patologie granulomatoze (sarcoidosi, tubercolosi), le tesaurismosi (glicogenosi e glicosfingolipidosi) e le infiltrazioni neoplastiche del fegato.

### Ipertransaminasemia marcata-severa

Le cause di una marcata ipertransaminasemia sono relativamente limitate (Tabella 1) [1, 11, 12]. Un'ipertransaminasemia > 75 volte la norma predice accuratamente un'eziologia tossico-ischemica ed è più rara nelle epatiti acute virali [10]. L'epatite ischemica si verifica in un contesto clinico di bassa portata emodinamica: shock, sepsi, etc. [25] e le transaminasi declinano rapidamente dopo avere raggiunto il picco di concentrazione sierica [10]. La AST raggiunge il suo livello massimo prima della ALT a causa di una maggiore presenza nella zona 3 dell'acino epatico, maggiormente sensibile a stimoli ipossici-tossici.

### ALT come indice di rischio metabolico e cardiovascolare

Una delle acquisizioni più affascinanti di questi ultimi anni è che ALT predice l'insorgenza di diabete mellito di tipo 2 [26] e si associa a

**Tabella 2.** Principali caratteristiche delle epatopatie associate ad ipertransaminasemia. Mod. da [24]

PATOLOGIA	PREVALENZA	DATI SUGGERITIVI
NAFLD	fino al 33% della popolazione generale nel mondo occidentale	Soggetti sovrappeso/obesi con incremento isolato o prevalente di GPT. GGT correla con l'insulino-resistenza, coesistono dislipidemia aterogena, ridotta tolleranza glucidica o franco diabete al momento della diagnosi o nel corso del <i>follow-up</i> . Non rare iperuricemia ed iperferritinemia. Possibili positività autoanticorpali non-organo specifiche
HCV e HBV	2% e 0,3–0,4%	Trasmissione parenterale apparente (trasfusioni, interventi chirurgici) o inapparente (es. venerea). Non rara l'associazione con eziologia alcolica. HCV si associa ad una specifica sindrome dismetabolica
Epatopatia alcolica	1%	Possibile disagio sociale. Macroцитosi, incremento della GGT con ALP normale, talora ipertrigliceridemia, frequente iperuricemia
Emocromatosi genetica	frequenza omozigote 1:200–1:400	Elevati livelli di ferritinemia, sideremia ed indice di saturazione di transferrina > 45%
Epatiti autoimmuni	da 1:6000 a 1:7000	Sesso femminile, ipergammaglobulinemia in assenza di cirrosi, IAHG* <i>score</i> > 15, valutazione autoimmunità (ANA, SMA, LKM) compatibile
Morbo di Wilson	frequenza omozigote 1:30 000–1:300 000	Pazienti giovani con segni di emolisi e sintomi neurologici o psichiatrici concomitanti, presenza di anello di Kayser-Fleischer. Bassi livelli sierici di ceruloplasmina, aumento del rame sierico ed urinario
Deficit di $\alpha$ -1-antitripsina	frequenza omozigote 1:1500–1:7600	Rara negli adulti perchè diagnosticata nell'infanzia. Può essere sospettata in adulti con enfisema polmonare; la diagnosi richiede bassi livelli sierici di $\alpha$ -1-antitripsina, la determinazione fenotipica e/o biopsia epatica

\*IAHG: International Autoimmune Hepatitis Group

disfunzione endoteliale [27]. In questi studi si è postulato che ALT sia da intendersi come *marker* surrogato di NAFLD. Tuttavia ALT è associata con il rischio cardiovascolare negli adolescenti e giovani adulti, indipendentemente dall'obesità [28] e con gli eventi coronarici, indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio cardiovascolari e dalla sindrome metabolica negli adulti [29]. Occorre pertanto ipotizzare meccanismi di parallela progressione dei danni vascolare ed epatico [30].

### GGT

La  $\gamma$ -glutamilttransferasi catalizza sintesi e trasporto trans-membrana di proteine e ha un ruolo nel metabolismo del glutatione, un importante antiossidante; inoltre contribuisce alla detossificazione di ammonio e di alcuni farmaci [31].

Analogamente alla ALP, GGT si localizza sulle membrane di cellule con elevate attività secretoria o di assorbimento: fegato, rene, pancreas, intestino e prostata, ma non nell'osso [1]. L'attività della GGT renale è circa dieci volte quella del fegato, ma la GGT sierica sembra originare principalmente dal sistema epatobiliare [31].

Esistono diversi isoenzimi della GGT che, mancando di caratteristiche tessuto-specifiche, non hanno rilevanza clinica.

Non è noto perchè la GGT aumenti in corso di patologia epatobiliare e sono state proposte alcune teorie: sintesi *de novo*, aumentato rilascio della GGT di membrana (per effetto detergente degli acidi biliari), rigurgito di bile nel circolo ematico, alterata permeabilità e distruzione delle cellule epiteliali biliari [31]. L'aumento della concentrazione sierica di GGT compare prima e dura più a lungo rispetto agli altri enzimi epatici (emivita 2–3 settimane).

La GGT è il più sensibile degli enzimi epatici, ma è anche uno dei meno specifici. La Tabella 3 elenca le cause di possibile incremento della GGT [10, 31].

**Tabella 3.** Diagnosi differenziale dell'incremento della GGT sierica

PATOLOGIE EPATOBILIARI	PATOLOGIE EXTRAEPATICHE
Farmaci	Pancreatite
- antiepilettici	Infarto del miocardio
- contraccettivi orali	Dislipidemie
Infiltrazione neoplastica epatica	Diabete
- primitiva	Patologie digestive
- secondaria	BPCO
Colestasi	Malattie neurologiche e reumatiche
- intra epatica	Insufficienza renale
- extra epatica	Trapianto renale
Danno biliare	Neoplasie
Abuso etilico	
Epatopatia alcolica	
NAFLD	
Epatite cronica C	
Mononucleosi infettiva	
Fibrosi epatica	

Nell'ultimo decennio si sono accumulate numerose evidenze a favore di una associazione fra incremento della GGT sierica e aumentato rischio di diabete, sindrome metabolica e mortalità/morbilità cardiovascolare [28, 32]. I dati della coorte di Framingham mostrano che elevati livelli di GGT predicono l'insorgenza di sindrome metabolica, eventi cardiovascolari e morte, suggerendo come la GGT possa legittimamente essere considerata un marcatore di rischio metabolico e cardiovascolare [33]. Studi Italiani mostrano che un incremento della GGT entro i limiti di normalità è predittore indipendente dell'insorgenza di diabete mellito [32] e che elevati valori di GGT correlano con la dislipidemia aterogena nella popolazione generale [34]. Inoltre, uno studio recente ha evidenziato che in maschi con NAFLD, non diabetici, un'elevata concentrazione di GGT è associata ad aumentato rischio di nefropatia cronica, indipendentemente dalla sindrome metabolica [35].

Il meccanismo che lega la GGT al rischio cardiovascolare e al diabete non è chiaro. Le spiegazioni proposte sono essenzialmente due: lo stress ossidativo [36] e la NAFLD [32]. L'associazione fra NAFLD (e relative alterazioni enzimatiche epatiche) e la sindrome metabolica con le sue componenti è stata ben dimostrata [37]. È quindi possibile che l'associazione di elevate GGT e ALT con incidenza di diabete e cardiovasculopatie sia dovuta alla maggiore prevalenza di NAFLD nei pazienti con alterazione degli enzimi epatici. Sotto il profilo del meccanismo biologico, GGT sarebbe responsabile della produzione di specie reattive dell'ossigeno a livello extracellulare, per cui può essere considerata come un *marker* dello stress ossidativo sistemico, mentre a livello intracellulare eserciterebbe un effetto protettivo. La GGT inoltre è presente nella placca aterosclerotica ove catalizzerebbe l'ossidazione delle LDL, contribuendo all'evoluzione e rottura della placca [38].

### Fosfatasi alcalina (ALP)

Le fosfatasi alcaline sono un gruppo di zinco-metalloproteine, ancorate alla superficie della membrana cellulare, che catalizzano l'idrolisi di vari esteri fosforici e sono presenti in quasi tutti gli organi [1, 31]. L'ALP sierica è eterogenea e, in soggetti sani, è composta da isoenzimi di derivazione ossea (circa 60%), epatica (circa 30%), intestinale (circa 8%) e placentare. La distribuzione degli isoenzimi nel siero varia con l'età e la forma ossea è maggiormente espressa nei bambini e negli adolescenti [31].

L'ALP ossea è coinvolta nel processo di mineralizzazione, mentre il ruolo fisiologico degli isoenzimi prodotti negli altri tessuti è in gran parte sconosciuto. La presenza di ALP sulle superfici assorbitive (enterociti, sincizio trofoblasto, canalicoli biliari) suggerisce una funzione di trasporto transmembrana. La colestasi incrementa sintesi e rilascio di ALP e l'accumulo di sali biliari aumenta la sua solubilizzazione dalla superficie cellulare. Il meccanismo attraverso cui la ALP viene secreta nel siero non è chiaro: l'enzima potrebbe raggiungere il circolo grazie alla rottura delle giunzioni intercellulari durante la colestasi oppure passare direttamente attraverso le membrane cellulari plasmatiche [31]. La ALP ha emivita di circa una settimana [7], ciò spiega perché i livelli di ALP incrementano tardivamente nell'ostruzione biliare e

diminuiscono lentamente dopo la sua risoluzione. La Tabella 4 elenca le possibili cause di incremento di ALP [1, 11, 31, 39].

Davanti a un incremento dell'ALP sierica occorre accertarne l'eventuale origine epatobiliare. A ciò valgono l'analisi del contesto clinico, il concomitante incremento di GGT e il dosaggio di isoenzimi dell'ALP. Gli isoenzimi dell'ALP possono essere isolati mediante indagine elettroforetica sfruttando la maggiore termostabilità della forma epatica rispetto a quella ossea. Tuttavia questa metodica può essere poco accurata. È quindi preferibile la misurazione della GGT, perché meno costosa e più affidabile. I livelli di questo enzima, di solito aumentati in parallelo con l'incremento dei livelli di ALP negli epatopazienti, risultano normali nei pazienti con patologia ossea. La valutazione iniziale del paziente dovrebbe comprendere un'ecografia epatica per accertare lo stato delle vie biliari e del parenchima. Se l'ecografia evidenzia dilatazione delle vie biliari, che si accompagna tipicamente a iperbilirubinemia, dovrebbe essere eseguita una Colangio-RM per poter identificare sede e causa dell'ostruzione, per poi procedere in via endoscopica/percutanea alla terapia/palliazione dell'ostruzione. Se le vie biliari non sono dilatate, si dovrebbe procedere, mediante indagini sierologiche (anticorpo anti-mitocondrio) e istologiche (biopsia epatica), alla ricerca di una colestasi intraepatica [1, 11].

### Conclusioni

Le alterazioni dei livelli degli enzimi sierici epatici sono uno dei problemi più comuni incontrati nella quotidiana pratica clinica. La conoscenza della fisiopatologia degli enzimi epatici è fondamentale per interpretare queste alterazioni. *Pattern* dell'anormalità enzimatica (epatocellulare vs. col estatico), entità dell'incremento nel caso delle transaminasi e loro andamento nel tempo contribuiscono a identificare la causa dell'alterazione di laboratorio e quindi a guidare la strategia diagnostica.

Le principali novità di letteratura degli ultimi anni riguardano la rivalutazione del *range* di riferimento delle transaminasi, la loro concettualizzazione come indice di rischio cardiovascolare e metabolico e l'interpretazione della GGT come marcatore di stress ossidativo e quindi ancora di rischio metabolico e vascolare.

**Tabella 4.** Diagnosi differenziale dell'incremento di ALP sierica. Mod. da [1]

CONDIZIONI FISILOGICHE	PATOLOGIE EPATOBILIARI	PATOLOGIE EXTRAEPATICHE
<b>ALP placentare</b> Terzo trimestre di gravidanza	Ostruzione dotti biliari	Patologie ossee
<b>ALP intestinale</b> Dopo pasto grasso in soggetti di gruppo sanguigno O o B Elevazione benigna familiare	Cirrosi biliare primaria Colangite sclerosante primitiva Farmaci* Malattie infiltrative epatiche**	Insufficienza renale cronica Linfomi ed altre neoplasie Scompenso cardiaco congestizio Infezioni/inflammatione Metaplasia mieloide
<b>ALP ossea</b> Adolescenti in rapido accrescimento Donne ultraquarantenni	Epatiti Cirrosi Sindromi duttopeniche Colestasi ricorrente benigna	Malattie infiammatorie intestinali

\* Cefalosporine, macrolidi, chinolonici, penicilline semi-sintetiche, antifungini, ace-inibitori, anti-aggreganti/coagulanti, antiaritmici, diuretici, antipsicotici, antidepressivi, antiepilettici, chemioterapici, FANS-antinfiammatori, immunosoppressori, ipoglicemizzanti orali, statine, anti-H<sup>2</sup>, steroidi sessuali e anti-estrogeni, antiretrovirali, erbe medicinali, alimentazione parenterale totale, altri farmaci

\*\*Malattie granulomatoose, infezioni fungine, amiloidosi, linfomi, metastasi epatiche, HCC

L'abbassamento del *range* di normalità delle transaminasi, in particolare, permetterebbe di identificare più pazienti con NAFLD o infezione da HCV occulta [40] o con danno epatico lieve, ma potrebbe tradursi in un aumento dei casi falsamente positivi e quindi in un incremento dei costi economici e umani [41]. Fino al raggiungimento di conclusioni internazionalmente condivise, il clinico dovrebbe probabilmente considerare livelli di ALT che (secondo i limiti attuali) sono *border-line* come potenzialmente associati a epatopatia. In questi casi, la decisione di approfondire la diagnosi va individualizzata sulla base della probabilità di patologia pre-test, a sua volta condizionata dalla prevalenza della patologie nella popolazione generale di appartenenza. Da questo punto di vista è essenziale rammentare che gli enzimi epatobiliari sono anche un marcatore di rischio metabolico e vascolare, a ulteriore dimostrazione del ruolo del fegato nella sindrome metabolica.

### Ringraziamenti

Si ringrazia la Sig.na Elisa Gibertini per la collaborazione nella stesura dell'articolo

### Bibliografia

- Green RM, Flamm S (2002) AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 123:1367–1384
- Ruhl CE, Everhart JE (2003) Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 124:71–79
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM (2003) The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 98:960–967
- Bellentani S, Tiribelli C (2001) The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study. *J Hepatol* 35:531–537
- De Ritis F, Coltorti M, Giusti G (1955) Transaminase activity of human serum in viral hepatitis; preventive note. *Minerva Med* 46:1207–1209
- Prati D, Taioli E, Zanella A et al (2002) Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 137:1–10
- Dufour DR, Lott JA, Nolte FS et al (2000) Diagnosis and monitoring of hepatic injury. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 46:2027–2049
- Suzuki A, Angulo P, St Sauver J et al (2007) Light to moderate alcohol consumption is associated with lower frequency of hypertransaminasemia. *Am J Gastroenterol* 102:1912–1919
- Kim HC, Nam CM, Jee SH et al (2004) Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 328:983
- Giannini EG, Testa R, Savarino V (2005) Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 172:367–379
- Pratt DS, Kaplan MM (2003) Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 342:1266–1271
- Larrey D (2000) Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 32(1):77–88
- Loria P, Lonardo A (2005) Le ipertransaminasemie criptogenetiche. *Medici Oggi* 9:417–421
- Brunt EM (2004) Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 24:3–20
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD (1999) Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 30:1356–1362
- Loria P, Lonardo A, Carulli N (2005) Should nonalcoholic fatty liver disease be renamed? *Dig Dis* 23:72–82
- Bedogni G, Miglioli L, Masutti F et al (2004) Accuracy of body mass index in detecting an elevated alanine aminotransferase level in adolescents. *Ann Hum Biol* 31:570–577
- Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA (2007) Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999–2004. *Gastroenterology* 133:1814–1820
- Van der Poorten D, Kenny DT, Butler T, George J (2007) Liver disease in adolescents: A cohort study of high-risk individuals. *Hepatology* 46:1750–1758
- Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB (2004) American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 39:1147–1171
- Puoti C, Guido M, Mangia A et al (2003) Committee on HCV carriers with normal alanine aminotransferase levels of the Italian Association for the Study of the Liver. Clinical management of HCV carriers with normal aminotransferase levels. *Dig Liver Dis* 35:362–369
- Mommeja-Marin H, Mondou E, Blum MR, Rousseau F (2003) Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology* 37:1309–1319
- Wiley TE, McCarthy M, Breidi L et al (1998) Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 28:805–809
- Lonardo A, Loria P, Carulli N (2006) La sindrome della steatosi epatica non alcolica: NAFLD. *Argomenti in Gastroenterologia* Dicembre 19:4
- Seeto RK, Fenn B, Rockey DC (2000) Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med* 109:109–113
- Vojarova B, Stefan N, Lindsay RS et al (2002) High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 51:1889–1895
- Schindhelm RK, Diamant M, Bakker SJ et al (2005) Liver alanine aminotransferase, insulin resistance and endothelial dysfunction in normotriglyceridaemic subjects with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 35:369–374
- Patel DA, Srinivasan SR, Xu JH et al (2007) Persistent elevation of liver function enzymes within the reference range is associated with increased cardiovascular risk in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 56:792–798
- Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G et al (2007) Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* 191:391–396
- Loria P, Lonardo A, Targher G (2008) Is liver fat detrimental to vessels?: intersections in the pathogenesis of NAFLD and atherosclerosis. *Clinical Science* 115:1–12
- Sotil EU, Jensen DM (2004) Serum enzymes associated with cholestasis. *Clin Liver Dis* 8:41–54
- Monami M, Bardini G, Lamanna C et al (2008) Liver enzymes and risk of diabetes and cardiovascular disease: results of the Firenze Bagno a Ripoli (FIBAR) study. *Metabolism* 57:387–392
- Lee DS, Evans JC, Robins SJ et al (2007) Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:127–133
- Lippi G, Targher G, Montagnana M et al (2007) Relationship between gamma-glutamyltransferase, lipids and lipoprotein(a) in the general population. *Clin Chim Acta* 384:163–166
- Chang Y, Ryu S, Sung E et al (2008) Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Metabolism* 57:569–576
- Emdin M, Pompella A, Paolicchi A (2005) Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation* 112:2078–2080
- Marchesini G, Avagnina S, Barantani EG et al (2005) Aminotransferase and gamma-glutamyl transpeptidase levels in obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 28:333–339
- Paolicchi A, Emdin M, Ghiozeni E et al (2004) Images in cardiovascular medicine. Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase enzyme activity. *Circulation* 109:1440
- Mohi-ud-din R, Lewis JH (2004) Drug- and chemical-induced cholestasis. *Clin Liver Dis* 8:95–132
- Bartolomé J, López-Alcorocho JM, Castillo I et al (2007) Ultracentrifugation of serum samples allows detection of hepatitis C virus RNA in patients with occult hepatitis C. *J Virol* 81:7710–7715
- Kaplan MM (2002) Alanine aminotransferase levels: what's normal? *Ann Intern Med* 137:49–51

# Pancreatite da farmaci

E. CECCHI<sup>1</sup>, M. MOSCHINI<sup>2</sup>, F. LAPI<sup>2</sup>, G. BANCHELLI<sup>2</sup>, M. DI PIRRO<sup>2</sup>, M. VIETRI<sup>2</sup>, E. GALLO<sup>2</sup>, A. MUGELLI<sup>2</sup>, A. VANNACCI<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>U.O. Emergenza e Accettazione ASL 4, Prato, <sup>2</sup>Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi di Firenze, Firenze  
Per il Sistema di Farmacovigilanza della Regione Toscana, Area Vasta Centro ([www.farmacovigilanza.toscana.it](http://www.farmacovigilanza.toscana.it))

## Introduzione

La pancreatite da farmaci (*drug-induced pancreatitis*, DIP), evento considerato raro fino a non molti anni fa, è oggi molto studiato dal punto di vista clinico e farmacoepidemiologico. Gli articoli pubblicati su questo argomento sono numerosi e i farmaci implicati incrementano progressivamente di anno in anno: ad esempio la ricerca su Micromedex Drugdex® (Thomson Healthcare) con parola chiave "pancreatite" riportava 131 farmaci implicati in tale reazione avversa nell'agosto 2007 e 153 nell'agosto 2008 con un incremento del 16% in un anno. Dal momento che si tratta di un evento clinico dall'eziologia e dalla patogenesi complesse, è spesso molto difficile porre una diagnosi di DIP. Ad esempio, i fattori di rischio per la pancreatite sono molteplici: tra questi la colestasi (30–60% dei casi), l'abuso di alcool (15–30%), l'ipertrigliceridemia (1,3–3,8%), la colangiopancreatografia retrograda e manometria endoscopica, traumi, procedure chirurgiche, infezioni e ipercalcemia e, nel 2–5% dei casi, l'uso di farmaci. La reale incidenza di DIP è quindi allo stato attuale di difficile valutazione, dal momento che la diagnosi dipende molto dal giudizio clinico, dall'esclusione di altre possibili cause e dall'intervento nel processo diagnostico di personale esperto in Farmacovigilanza. Al riguardo Hauben e Reich, riferendosi alla DIP, evidenziano come siano in molti casi inadeguati gli algoritmi, noti come *data mining algorithms* comunemente utilizzati per la ricerca del segnale sui *database* di farmacovigilanza *postmarketing* [1].

## Farmacoepidemiologia e inquadramento del problema

La DIP può essere riscontrata sia nell'adulto che nel bambino (il 13% dei casi pediatrici di pancreatite acuta è stato correlato alla somministrazione di farmaci) [2]. Non è ancora stato chiarito se i farmaci implicati nella pancreatite acuta possano essere anche la causa di pancreatite cronica. Recentemente Badalov e coll. hanno classificato la DIP in 5 categorie: Ia, Ib, II, III e IV [3]. Tale classificazione è basata sul numero di *case reports* pubblicati, sulla presenza del *rechallenge*, sul periodo di latenza dell'ADR e sull'esclusione di altre cause di pancreatite acuta. La Tabella 1 riporta nei dettagli tale classificazione; la Tabella 2 riporta una lista di farmaci comunemente associati a pancreatite acuta, suddivisi per classi farmacologiche [4, 5].

**Tabella 1.** Classificazione della pancreatite acuta secondo Badalov e colleghi. Da [3]

Classe	Criteri
Classe Ia	Almeno un <i>case report</i> con <i>rechallenge</i> positivo, con esclusione delle altre cause note di pancreatite
Classe Ib	Almeno un <i>case report</i> con <i>rechallenge</i> positivo, con impossibilità di escludere altre cause note di pancreatite
Classe II	Almeno quattro <i>case report</i> con una congrua latenza temporale (in almeno il 75% dei casi)
Classe III	Almeno due <i>case report</i> . Assenza di una congrua latenza temporale
Classe IV	Un singolo <i>case report</i> , in assenza di <i>rechallenge</i>

**Tabella 2.** Farmaci e classi di farmaci associati a pancreatite acuta. Mod. da [4] e [5]

Categoria di farmaci	Principali farmaci implicati
<b>Antibiotici, antifungini</b>	Amoxicillin, ampicillin, atovaquone, azithromycin, ceftriaxone, ciprofloxacina, clarithromycin, dapsone, demeclocycline, doxycycline, ertapenem, fluconazole, isoniazid, levofloxacina, metronidazole, minocycline, nitrofurantoin, norfloxacin, penicillin, voriconazole
<b>Antinfiammatori, analgesici</b>	Acetaminophen, celecoxib, codeine, colchicine, diclofenac, hydrocodone, ibuprofen, ketoprofen, ketorolac, mefenamic acid, meloxicam, morphine, naproxen, oxycodone, piroxicam, rofecoxib
<b>Antitumorali</b>	5-fluorouracil, alemtuzumab, azathioprine, capecitabine, cyclophosphamide, cisplatin, doxorubicin, estramustine, gefitinib, ifosfamide, imatinib, methotrexate, oxaliplatin, paclitaxel, tamoxifen, thalidomide, trastuzumab, vinblastine, vinorelbine
<b>Anticoagulanti, trombolitici</b>	Aspirin, alteplase, anagrelide, dipyridamole, reteplase, streptokinase
<b>Antivirali</b>	Cidofovir, foscarnet, ganciclovir, ribavirin
<b>Farmaci cardiovascolari</b>	Amiodarone, amlodipine, atenolol, benazepril, candesartan, captopril, chlorthalidone, enalapril, ethacrynic acid, irbesartan, lisinopril, losartan, methylodopa, metolazone, mexiletine, perindopril, prazosin, quinapril, ramipril, trandolapril
<b>Antidislipidemici</b>	Atorvastatin, bezafibrate, ezetimibe, fenofibrate, fluvastatin, gemfibrozil, lovastatin, pravastatin, simvastatin
<b>Farmaci neurologici e psichiatrici</b>	Bupropion, carbamazepine, citalopram, clozapine, divalproex sodium, donepezil, escitalopram, fluoxetine, gabapentin, lamotrigine, maprotiline, methylphenidate, mirtazapine, olanzapine, paroxetine, pergolide, quetiapine, riluzole, risperidone, rivastigmine, ropinirole, sertraline, sumatriptan, topiramate, tryptophan, venlafaxine, zolmitriptan
<b>Farmaci gastrointestinali</b>	Cimetidine, diphenoxylate, famotidine, granisetron, octreotide, olsalazine, omeprazole, ondansetron, pantoprazole, phenolphthalein, rabeprazole, ranitidine
<b>Farmaci per l'HIV</b>	Abacavir, didanosine, efavirenz, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, stavudine, tenofovir, zidovudine
<b>Ormoni</b>	Cortisone, danazol, dexamethasone, fludrocortisone, methylprednisolone, prednisolone, prednisone, somatropin
<b>Farmaci immunomodulatori</b>	Antithymocyte globulin, cyclosporine, etanercept, glatiramer, infliximab, interferon beta, mycophenolate, peginterferon, sirolimus, tacrolimus
<b>Altri farmaci</b>	Alendronate, calcitriol, Cannabis, clomiphene, contrast media, exenatide, finasteride, glimepiride, glyburide, gold, granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), isotretinoin, metformin, MMR vaccine, montelukast, pilocarpine, propofol, propylthiouracil, repaglinide, tretinoin



Nella maggior parte dei pazienti (85–90%) la pancreatite acuta si risolve in 3–7 giorni dall'inizio del trattamento e solo in un modesto numero di casi va incontro a complicanze con un tasso di mortalità fino al 30% [5]. Per porre una diagnosi di pancreatite acuta è necessario considerare la presentazione clinica, i dati laboratoristici e quelli radiologici. Nell'anamnesi è importante considerare la terapia farmacologica abituale, quella di recente introduzione e quella utilizzata per un problema acuto, nonché indagare la presenza di fattori di rischio noti di pancreatite acuta. A seconda della causa sottostante e della gravità del quadro clinico, la destinazione iniziale del paziente potrà essere l'area a media intensità di cure (medica o chirurgica) o ad alta intensità di cure (*High Dependency Unit* dell'Emergenza/Urgenza o l'Unità di Rianimazione).

## Cosa fare?

La diagnosi di DIP è spesso difficile e si basa sull'esclusione delle principali cause note di pancreatite. Alcune delle classi di farmaci maggiormente prescritti sono state associate a pancreatite acuta: tra questi gli inibitori della HMG-CoA reduttasi, gli ACE-inibitori, gli estrogeni, i diuretici, i farmaci antiretrovirali e l'acido valproico [5]. Recentemente la *Food and Drug Administration* (FDA) ha emanato un *alert* relativo a sei casi di pancreatite acuta emorragica/necrotizzante (due dei quali mortali) in soggetti in trattamento con il farmaco antidiabetico exenatide. L'FDA invita i medici a sospendere il trattamento in caso di sospetta pancreatite e a non tentare il *rechallenge* una volta risolto il quadro [6]. Dopo aver individuato o sospettato l'agente farmacologico, il clinico deve valutare l'opportunità di sospendere o continuare la terapia, sulla base del presunto rapporto beneficio/rischio. In particolare, sono noti alcuni esempi di DIP di tipo A (dose-dipendente), nei quali è stato opportuno continuare la somministrazione del farmaco sospetto. Ad esempio, nel caso di un paziente con una grave aritmia ventricolare potenzialmente pericolosa per la vita, la somministrazione di amiodarone è stata continuata nonostante il rischio di DIP, cambiando la modalità di somministrazione (senza dose di carico) [7]. Anche per quanto riguarda le statine, il rapporto beneficio/rischio deve essere sempre considerato. In particolare, dal momento che il rischio di DIP da sta-

tine è spesso legato a interazioni con altri farmaci (ad esempio statina-macrolide [8], statina-salicilato [9], statina-fibrato [10]) può essere vantaggioso per il paziente proseguire la terapia, eliminando o sostituendo il farmaco interagente.

### Conclusioni

In sintesi, di fronte a una DIP è importante seguire alcune semplici regole:

- non sempre è necessario sospendere il farmaco imputato dell'ADR, ma è doveroso stabilire il rapporto beneficio/rischio per quel paziente, modificando quando possibile il regime terapeutico (interazioni, modalità di somministrazione, ecc.);
- valutare la possibilità di sostituire il farmaco imputato della DIP con un altro dalla stessa indicazione terapeutica ma privo di tale rischio;
- ricordarsi di segnalare i casi di DIP, anche solo sospetti, al sistema di FarmacoVigilanza.

### Bibliografia

1. Hauben M, Reich L (2004) Drug-induced pancreatitis: lessons in data mining. Br J Clin Pharmacol 58:560–562
2. Pellock JM, Wilder BJ, Deaton R, Somerville KW (2002) Acute pancreatitis coincident with valproate use: a clinical review. Epilepsia 43:1421–1424
3. Badalov N, Baradaran R, Iswara K et al (2007) Drug induced acute pancreatitis: an evidence-based review. Clin Gastroenterol Hepatol 5:648–661
4. Eltookhy A, Pearson NL (2006) Drug-induced pancreatitis. CPJ/RPC 139:58–60
5. Kaurich T (2008) Drug-induced acute pancreatitis. Proc (Bayl Univ Med Cent) 21:77–81
6. FDA (2008) Exenatide (marketed as Byetta) Information Update 8/18/08. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/exenatide/default.htm>, (ultimo accesso 05/09/08)
7. Famularo G, Minisola G, Nicotra GC, De Simone C (2004) Acute pancreatitis caused by amiodarone. Eur J Emerg Med 11:305–306
8. Wong PW, Dillard TA, Kroenke K (1998) Multiple organ toxicity from addition of erythromycin to long-term lovastatin therapy. South Med J 91:202–205
9. Miltiadous G, Anthopoulou A, Elisaf M (2003) Acute pancreatitis possibly associated with combined salicylate and atorvastatin therapy. JOP 4:20–21
10. McDonald KB, Garber BG, Perreault MM (2002) Pancreatitis associated with simvastatin plus fenofibrate. Ann Pharmacother 36:275–279



“L'ingegno umano... non concepirà mai invenzioni più belle, più semplici o più immediate di quelle della natura”  
(Leonardo da Vinci, L'uomo e la natura)

## “Apprendere per Sopravvivere”: la risposta del NHS agli Eventi Avversi è strutturata come in un organismo vivente

### Introduzione

Ogni giorno più di un milione di persone viene in contatto con il NHS per problemi di salute. Talvolta le cose non vanno come dovrebbero e alcuni utenti subiscono un danno.

Il danno, secondo le teorie più accreditate sul tema dell'errore e degli incidenti nei sistemi complessi, rappresenta la punta dell'iceberg di una serie di eventi, molto più numerosi, privi o quasi di conseguenze, che si manifestano perlopiù in maniera non casuale, ma secondo *pattern* ricorrenti. Uno dei maggiori esperti mondiali di analisi del fattore umano negli incidenti, lo psicologo James Reason, ritiene che il fenomeno “incidente” sia causato dalla concomitanza di errore umano e fallimento di sistema [1].

Le organizzazioni ad alto rischio sono normalmente dotate di barriere di protezione rappresentate da sistemi tecnologici, strutturali, organizzativi e normativi progettati in modo da opporsi all'eventuale errore umano che è per sua natura ineliminabile. Purtroppo la maggior parte di queste barriere presenta dei varchi più o meno grandi: i cosiddetti *fattori latenti* che non vengono rilevati finché non si verifica un *errore attivo* ovvero un errore umano, dal momento che nella maggior parte dei casi le capacità umane compensano questo tipo di carenze.

I *fattori latenti* possono essere ricondotti, in ultima analisi, a difetti progettuali e organizzativi.

Questa teoria è basata sull'assunto che gli errori avvengano secondo modelli ricorrenti, legati all'esistenza dei fattori latenti, e che l'errore attivo non debba essere punito ma piuttosto considerato come una preziosa risorsa in quanto indispensabile a svelare l'esistenza dei primi.

Alla luce di quanto detto si comprende come, secondo questo tipo di approccio, sia molto più importante rilevare la “parte immersa” dell'iceberg piuttosto che quella emersa. È pertanto fondamentale conoscere tutti quei casi in cui l'incidente è stato evitato o in cui le conseguenze dello stesso sono state lievi, spesso grazie alle capacità degli operatori, in modo da poter svelare i fattori latenti e mettere in atto le azioni di miglioramento più opportune.

I sistemi fino a oggi utilizzati per la rilevazione dell'errore in ambito sanitario appartengono a diverse categorie: revisioni di documentazione clinica, raccolta di dati di *routine*, indagini svolte *ad hoc* su pazienti e personale sanitario, *sistemi di incident reporting*. Ciascuna di queste fonti informative è gravata da *bias* che ne possono condizionare i risultati: ad esempio, per quanto riguarda le revisioni sistematiche della documentazione clinica risultano critiche le soglie utilizzate per gli errori minori o le deviazioni dallo standard delle cure e quella usata per determinare la prevenibilità del danno. Nella raccolta routinaria (ad esempio denunce di infortuni) la registrazione di eventi avversi è spesso incom-

pleta e strettamente legata al livello di consapevolezza del problema. I risultati di indagini *ad hoc* sono anch'essi strettamente connessi con il livello di consapevolezza degli intervistati; infine i sistemi di *incident reporting* rilevano più spesso i *near misses* o gli errori che abbiano prodotto danni lievi, mentre tendono a sottostimare gli effetti collaterali noti e le complicità dei trattamenti. In realtà, proprio grazie a quanto detto precedentemente, il *bias* dei sistemi di *incident reporting* è probabilmente ciò che li rende maggiormente utili nell'identificare la parte immersa dell'iceberg e di conseguenza i fattori latenti.

### Gli obiettivi della Agenzia per la Sicurezza dei Pazienti [2]

L'identificazione dei modelli ricorrenti dell'errore rappresenta il primo dei tre obiettivi della NPSA (istituita nel 2001). Il secondo obiettivo consiste nel fornire allo staff sanitario gli strumenti necessari a comprendere le cause che sottostanno agli incidenti e agire su di esse a livello locale. Infine, il terzo ma non meno importante consiste nello sviluppare e diffondere soluzioni a livello nazionale. È importante sottolineare come la sicurezza del paziente sia una delle sfide principali per i moderni servizi sanitari. La sanità è una attività ad alto rischio che associa individui vulnerabili (i pazienti) con servizi e tecnologie complesse e che richiedono l'efficace coordinazione di molte persone.

### Il “sistema nervoso” del NHS [3]

La forza del sistema per la sicurezza dei pazienti consiste nell'aver avviato un programma su base nazionale, in cui gli “organi” periferici (i *trust*), analizzano le proprie esperienze (gli eventi avversi che avvengono al loro interno) mettendo in atto sistemi di reazione locali [4] così come in un qualsiasi organismo e contemporaneamente inviando, attraverso il “sistema nervoso periferico” (*National Reporting and Learning System*), le informazioni relative all'evento al “sistema nervoso centrale” (la *National Patient Safety Agency*). A questo livello le informazioni vengono elaborate, analizzate e registrate (*Patient Safety Observatory*) e si decide una strategia complessiva di risposta che viene sottoposta a sperimentazione e quindi condivisa con tutto l'organismo (NHS).

S. Sanguineti  
Clinical Risk Manager  
Azienda Sanitaria 6 Livorno

### Bibliografia

1. Reason J (2000) Human error: models and management. BMJ 320:768–770
2. NHS, National Patient Safety Agency (2003) Seven steps to patient safety, a guide for NHS staff. London
3. NHS, National Patient Safety Agency (2005) Building a Memory: preventing harm, reducing risks and improving patient safety. The first report of the National Reporting and Learning System and the Patient Safety Observatory. London
4. Taylor-Adams S, Vincent CA (2004) Systems Analysis of Clinical Incidents, The London Protocol. Clinical Safety, Research Unit, London

### IMPRESSUM

Inserito alla rivista “Internal and Emergency Medicine” Vol. 3 Num. 4  
Editore: Springer-Verlag Italia Srl, Via Decembrio 28, 20137 Milano  
Stampa: Grafiche Popora, Segrate (MI) – Copyright © SIMI, Società Italiana di Medicina Interna