



MENTI ATTIVE

La Ricerca in Riabilitazione nelle Marche



Atti del "XIII Corso Nazionale di Aggiornamento sulle Osteopatie Metaboliche"

29-30 Settembre 2016 - 1 ottobre 2016

Atti del "VIII Congresso Pasquale Pace

La Riabilitazione nella Fase Acuta di Insorgenza della Disabilità"

6-7 Ottobre 2016

**MENTI ATTIVE: LA RICERCA IN
RIABILITAZIONE NELLE MARCHE**

Rivista di cultura scientifica ed
informazione sulla riabilitazione

Editor

Oriano Mercante

Responsabile Scientifico

Fabrizia Lattanzio

Direttore Responsabile

Tiziana Tregambe

Managing Editor

Cristina Gagliardi

Editorial board

Mariagrazia Altavilla

Antonio Aprile

Daniela Baruffa

Marianna Capecci

Anna Gaspari

Claudio Maria Maffei

Mario Neri

Demetrio Postacchini

Maurizio Ricci

Osvaldo Scarpino

Mario Villani

Editorial Staff

Marzio Marcellini

Lucia Montemurro

Comunicazioni con la redazione

Cristina Gagliardi, tel. 071 8003344 • mail: c.gagliardi@inrca.it

Istruzioni per gli autori

www.seres-onlus.org

La rivista è disponibile in formato digitale: www.inrca.it e www.seres-onlus.org

ISBN 978-88-6068-120-1

MENTI ATTIVE

La Ricerca in Riabilitazione nelle Marche

N.1 Settembre 2016





In collaborazione con:



Editoriale - Alberto Deales	pag.	1
Editoriale - Oriano Mercante	“	3
SESSIONE ATTI DEL “XIII CORSO DI AGGIORNAMENTO SULLE OSTEOPATIE METABOLICHE”	pag.	5
Editoriale - Cristiano Maria Francucci	“	7
Osteoporosi e fratture da fragilità. Essenziali indicazioni diagnostiche e terapeutiche della Commissione Intersocietaria per l’Osteoporosi Giancarlo Isaia	“	9
Vitamina D e dolore cronico dell’apparato locomotore Carlo Cisari	“	13
Ruolo dell’osteocalcina nel metabolismo energetico? Alberto Falchetti, Roberta Cosso	“	15
La perdita ossea delle spondiloartriti sieronegative può essere prevenuta? Giovanni Minisola	“	23
Associazione tra infezione da Helicobacter Pylori ed osteoporosi Stefano Gonnelli, Carla Caffarelli	“	27
Asse PTH, vitamina D ed FGF23 Iacopo Chiodini, Serena Palmieri, Elisa Cairoli, Letizia Roggero, Valentina Morelli, Cristina Eller-Vainicher	“	33
I percorsi diagnostico terapeutici assistenziali nella gestione del paziente con frattura Ombretta Di Munno	“	39
Impatto delle comorbilità sulla severità dell’osteoporosi Andrea Martocchia, Paolo Falaschi	“	43
Denosumab vs acido zoledronico nel trattamento della perdita ossea Angela Buffa, Elisabetta Rizzoli, Saverio Gnudi, Cristiano Maria Francucci, Renata Caudarella	“	45
I bisfosfonati possono incrementare il rischio di infarto? Nazzareno Malavolta, Elisa Rossi, Angela Buffa	“	49
Biochemical markers of bone turnover Letizia Ceccoli, Giovanni Riccardi, Oriano Mercante, Renata Caudarella, Cristiano Maria Francucci	“	53
Management delle infezioni periprotetiche dell’anca Luca Pietrogrande, Alfonso Giubilato, Emanuela Raimondo	“	57
Frattura di femore: gestione della comorbilità Oriano Mercante, Gioavnni Riccardi, Alessandro Fié, Flora D’Ambrosio	“	63
Inibitori dell’aromatasi ed osso Daniela Merlotti	“	69

SESSIONE VIII CONGRESSO “PASQUALE PACE” LA RIABILITAZIONE NELLA FASE ACUTA DI INSORGENZA DELLA DISABILITÀ	pag. 77
Editoriale - Maurizio Ricci	“ 79
Editoriale - Maria Grazia Altavilla	“ 81
La presa in carico del soggetto amputato di arto inferiore Alessandro Brizzi	“ 85
La disabilità ad esordio acuto nelle patologie neurologiche: la presa in carico del soggetto in Stroke Unit Michela Coccia, Valentina Bartolini, Sofia Cimarelli, Melamy Falappa, Maria Gabriella Ceravolo	“ 89
La disabilità ad esordio acuto nelle patologie neurologiche: a presa in carico del soggetto in Unità Spinale Maria Antonietta Recchioni, William Capeci	“ 95
Results according to Ricci’s disability index Roberto Serrani, Maurizio Ricci	“ 101
Lipoaspirazione in linfologia Antonio Stanizzi, Vania Recchi, Giovanni Di Benedetto	“ 105
Esame Linofluoroscopico Maurizio Ricci	“ 109
La presa in carico riabilitativa del soggetto con scompenso cardiaco: l’esperienza dell’AO “Ospedali Riuniti Marche Nord”. Lucia Paoloni, Marina Simoncelli, Gloria Venturi, Guido Rocchi, Stefania Mancinelli	“ 113
La riabilitazione cardiologica nella post-acuzie Fulvio Fagotti	“ 119
La disabilità ad esordio acuto nelle patologie respiratorie: La presa in carico nelle unità di terapia intensiva Michela Coccia, Alice Chiarici, Oletta Serpilli, Matteo Andreolini, Maria Gabriella Ceravolo	“ 123
Complicanze dell’ospedalizzazione nell’anziano Oriano Mercante, Flora D’ambrosio, Alessandro Fiè, Giovanni Riccardi	“ 129
La presa in carico del soggetto con sindrome disventilatoria Giorgio Caraffa, Giuseppina Splendiani	“ 137
La presa in carico del soggetto con paralisi ostetrica Gabriella Boldrini	“ 139
Il percorso riabilitativo nelle malattie neuromuscolari Michela Aringolo, Lorenzo Latini, Luca Latini, Anna Maria Monsù, Maria Gabriella Ceravolo	“ 141
L’area della post acuzie esiste davvero? O meglio è un termine che accumuna attività molto diverse e deve essere modificato radicalmente? Alessandro Giustini	“ 151
CORSI E CONGRESSI DI INTERESSE RIABILITATIVO	pag. 159



Nel mio primo intervento in questa rivista che vede il suo quarto anno di attività, in qualità di Direttore Sanitario dell'IRCCS INRCA desidero confermare l'attenzione mia personale e di tutta la Direzione Aziendale nel sostenere l'importanza delle attività di Riabilitazione in senso lato, ed in particolare quelle dirette alle patologie neurologiche, degenerative, ortopediche e cardio-polmonari tipiche dell'anziano e quindi di piena competenza del nostro Istituto.

Non vi è alcuna dubbio che la Riabilitazione rientri nella visione strategica dell'INRCA: la Riabilitazione nel paziente anziano è importante quanto i trattamenti acuti perché si pone l'obiettivo di permettere al paziente di tornare a svolgere le attività precedenti all'evento acuto, ove possibile, e comunque di garantire il maggior recupero possibile.

Purtuttavia la Riabilitazione deve cambiare, rinnovarsi, evolversi rispetto al semplice "prendersi cura" che pure ha accertate dimostrazioni di efficacia secondo la Evidence-Based Medicine. Così come la società cambia, così come cambiano gli strumenti comunicativi e della vita quotidiana, così deve cambiare il nostro approccio alla Medicina in generale ed alla Riabilitazione in particolare. Intendo riferirmi in modo particolare alle nuove tecniche di teleriabilitazione e di realtà virtuale immersiva in campo riabilitativo: il nostro Istituto sta facendo uno sforzo notevole in progetti regionali per la teleriabilitazione e per l'acquisizione di nuove tecnologie per la realtà virtuale utilizzata ai fini riabilitativi. Occorre peraltro considerare che le nuove tecnologie vanno utilizzate cum grano salis nel paziente anziano e grande anziano la cui agilità mentale non è, per forza di cose, quella del giovane. In tal senso vanno utilizzate solo tecnologie consolidate, intuitive, semplici da utilizzare.

Accanto a questo sforzo di aggiornamento, che è principalmente tecnologico, non va dimenticato quello che è uno degli scopi istituzionali dell'INRCA: lo studio di profili innovativi di cura per l'anziano. Accanto a numerosi progetti nelle diverse branche specialistiche, in campo riabilitativo stiamo progettando, e presto passeremo alla fase attuativa, il modello di "Riabilitazione Aspecifica", proposto dal dott. Mercante e dalla sua équipe riabilitativa, che permetterà di conservare per tutti i pazienti ricoverati le attività presenti al momento del ricovero, definite secondo il modello bio-psico-sociale dell'ICF, in modo che non vi sia diminuzione delle stesse all'atto della dimissione. In tal modo il paziente potrà riprendere il suo pieno ruolo nella famiglia di provenienza e quindi nella società.

È chiaro che quanto sopra non può realizzarsi che in un unico modo: il lavoro in team multidisciplinare. So bene che la Riabilitazione è attrezzata per lavorare in team: le riunioni di équipe settimanali, o le frequenti riunioni di sub équipe, sono ben consolidate nella pratica riabilitativa. Anche qui occorre però una visione innovativa: accanto alle classiche figure del fisiatra, fisioterapista, logopedista, infermiere, occorrerà prevedere nuove figure: laureati in scienze motorie, terapisti occupazionali, Operatori Socio Sanitari. Queste figure, ognuno con le proprie competenze e nel rispetto dei profili professionali di ciascuna di esse, devono interagire per assicurare un continuum assistenziale-riabilitativo che dall'Ospedale si snoda nel territorio passando dalla Riabilitazione vera e propria all'AFA (Attività Fisica Adattata) prevista dal Piano di indirizzo per la Riabilitazione del 2011.

Dopo queste brevi note, non mi resta che ringraziare il dott. Mercante e la sua équipe editoriale per lo sforzo sincero e appassionato condotto nel portare avanti questo utile strumento editoriale. Buon lavoro.

Direttore Sanitario INRCA
Dott. Alberto Deales





La rivista Menti Attive vede con questo il suo decimo numero e il quarto anno di vita.

Il bilancio è positivo: con la rivista riusciamo a comunicare cose che altrimenti resterebbero strettamente limitate in un ambito locale. Quando passo in qualche reparto del nostro istituto e vedo la rivista appoggiata su un tavolo penso che nessuno ha ritenuto di buttarla nel cestino come io faccio tante volte per la grande messe di materiale cartaceo che arriva. Devo però dire che la nostra rivista ha un'“anima” che probabilmente viene percepita dai lettori: l'“anima” è fatta dal sottoscritto che scrive il presente editoriale alle 2 di notte, da Cristina che aggiusta i lavori arrivati sempre all'ultimo minuto, da Marzio che compone la rivista fino la sera tardi e Lucia che lo aiuta con la correzione delle bozze, da Tiziana che si

arrabbia con me perché le chiedo l'impossibile ma poi risolve sempre ogni problema, da Martina della tipografia che stampa in 2 giorni. Se non è lavoro di team questo!

D'altra parte il nostro obbiettivo è chiaro: pubblicare la rivista in tempo utile per l'evento a cui si riferisce. Se l'obbiettivo è chiaro è facile raggiungerlo. Non pubblichiamo semplicemente l'abstract, come si fa nella maggior parte dei convegni, ma pubblichiamo i lavori integrali, ovviamente degli autori che ce li mandano. Infatti il lavoro più improbo è proprio questo: sollecitare per mail o telefono i relatori a mandarci i lavori in tempo utile. Cristina in questo è bravissima e tra blandizie e velati rimproveri riesce quasi sempre a raggiungere lo scopo.

In questo numero, oltre al gradito editoriale del dott. Alberto Deales, recentemente nominato Direttore Sanitario dell'INRCA, vengono pubblicati gli atti di due eventi: il XIII Corso Nazionale di Aggiornamento sulle Osteopatie Metaboliche - 5° Corso di Aggiornamento Osteoporosi: dalla fisiopatologia al ruolo del fisiatra (Ancona, 29-30 settembre e 1 ottobre 2016) e l'VIII Congresso Pasquale Pace - La Riabilitazione nella fase acuta di insorgenza della Disabilità (Ancona, 6-7 ottobre 2016).

Sono entrambi convegni di tradizione consolidata che vedono sempre una ottima partecipazione di professionisti e si contraddistinguono per le relazioni, che la rivista pubblica in massima parte, di rilevante spessore scientifico.

Mi permetto di ricordare a tutti i professionisti due prossimi importanti eventi:

Il 44° Congresso Nazionale SIMFER di Bari (23-26 ottobre 2016) che tratterà le seguenti tematiche

- dall'ospedale al territorio
- il dolore nelle disabilità
- tecnologie e metodiche a confronto

Il IV Congresso Menti Attive: la Ricerca in Riabilitazione nella Marche (Osimo, 25 novembre 2016) che sarà una ottima occasione per tutti i professionisti della Riabilitazione per presentare oralmente al convegno e pubblicare nel prossimo numero della rivista i loro lavori

Buon lavoro a tutti!

Editor

Dott. Oriano Mercante MD



S e s s i o n e

Atti del “XIII Corso di
Aggiornamento sulle
Osteopatie Metaboliche”





L'osteoporosi rappresenta una tra le principali malattie dello scheletro nel settore della salute pubblica, perché responsabile di grave disabilità funzionale e, quindi, di un forte impatto sullo stato di salute della popolazione. Negli ultimi anni l'osteoporosi è stata oggetto di un'attenta analisi di politica sanitaria e sociale perché la sua frequenza e le gravi complicanze ad essa associate, presentano un aumento senza precedenti, dovuto principalmente al progressivo invecchiamento della popolazione italiana. L'aumento dell'età è una delle cause principali di perdita di massa ossea in entrambi i sessi, anche se ha un inizio più precoce nella donna. In Italia la percentuale di ultrasessantacinquenni è maggiore del 18% e quella degli ultraottantacinquenni è di circa il 4% con un aumento nei prossimi 40 anni che porterà queste percentuali rispettivamente al 25% ed all'8%. Aumenterà, quindi, la percentuale di soggetti a rischio di fratture osteoporotiche e di disabilità ad esse conseguenti. I dati epidemiologici italiani derivano dallo studio ESOPPO che ha dimostrato che il 23% delle donne con più di 40 anni e il 14% degli uomini di età maggiore ai 60 anni è affetto da osteoporosi. In conformità a questi dati, si valuta che in Italia più di 3,5 milioni di donne e circa 1 milione di uomini siano affetti da osteoporosi. La prevalenza di osteoporosi in Italia è quindi sovrapponibile a quella osservata nelle popolazioni del Nord America e in diversi paesi europei. Le donne hanno un rischio maggiore di circa 4 volte rispetto agli uomini di sviluppare un'osteoporosi e le conseguenti complicanze fratturative: una donna su due e un uomo su otto, di età superiore ai 50 anni presenterà una frattura da fragilità nel restante periodo di vita. L'incidenza della frattura di femore aumenta esponenzialmente dai 65 anni in poi, raggiungendo oltre 400 casi su 10000 nelle donne ultraottantacinquenni. Si calcola che nei paesi occidentali la mortalità annua delle fratture di femore abbia superato quella del tumore gastrico e pancreatico; il rischio di presentare nel corso della vita una frattura di femore è maggiore, per le donne, del rischio complessivo di tumore mammario, endometriale e ovarico, e per gli uomini, è maggiore del rischio di tumore della prostata. I costi sociali di una frattura di femore sono rilevanti, basti pensare ai soli costi diretti legati al ricovero ospedaliero. Si stima che il Servizio Sanitario Nazionale abbia dovuto affrontare una spesa superiore al miliardo di Euro già nel 2002, in gran parte legata ai costi diretti di ospedalizzazione. Ma non devono essere sottovalutate neanche le fratture vertebrali; si stima che in Italia circa 1 milione di donne abbia almeno una frattura vertebrale; queste pazienti rappresentano un gruppo particolarmente vulnerabile perché una pregressa frattura vertebrale si associa ad un aumento del rischio di recidiva di 3-5 volte, specie nel primo anno dopo l'evento fratturativo, e ad un rischio doppio di frattura del femore.

L'obiettivo di questo corso è quello di fornire ai partecipanti le informazioni essenziali e fondamentali per poter affrontare in modo corretto i principali problemi concernenti la risoluzione di problemi diagnostici e terapeutici. Questo percorso si realizza, in una prima fase, con un inquadramento su temi di particolare attualità inerenti il ruolo del PTHrP come regolatore fisiologico dell'osso e dell'osteocalcina e dell'irisina nel metabolismo energetico. Successivamente, vi saranno tre sessioni dedicate ad inquadrare alcune osteopatie metaboliche con un focus: sull'omeostasi scheletrica e sulla prevenzione della perdita ossea nelle spondiloartriti sieronegative; sul ruolo della obesità sulla massa ossea; sui Percorsi Diagnostico Terapeutici ed Assistenziali (PTDA) nella gestione del paziente con frattura; sulla vitamina D con un update sugli effetti extrascheletrici, sul dolore e sul suo ruolo nell'asse PTH/FGF23 e su quando considerare il suo dosaggio un esame di primo livello; sull'associazione tra infezione da *Helicobacter Pylorie* ed osteoporosi; sull'impatto delle comorbilità sulla severità dell'osteoporosi.

Il secondo giorno per favorire il massimo di interattività, per stimolare il confronto scientifico e per rendere chiari e funzionali i percorsi diagnostico-terapeutici è dedicato, in larga parte, ad incontri a piccoli gruppi con tutors su aspetti clinici preordinati.

In particolare, durante le diverse sessioni sarà affrontato il tema dell'inquadramento del soggetto a rischio di frattura. Infatti una riduzione della massa ossea all'indagine densitometrica mediante DXA, è a tutt'oggi riconosciuta come il più importante fattore predittivo del rischio di frattura. Il ruolo centrale della densitometria è confermato dal fatto che per l'Organizzazione Mondiale della Sanità è possibile la diagnosi di osteoporosi anche in assenza di fratture da fragilità sulla base del dato densitometrico. Il valore diagnostico soglia è di un T-score inferiore a -2,5 SD (T-score = confronto del valore misurato con quello medio di soggetti adulti sani dello stesso sesso). La densitometria ossea valuta il rischio di frattura e il T-score rappresenta il test diagnostico dell'osteoporosi analogamente a

quanto la misurazione della pressione arteriosa serve per diagnosticare la presenza di pressione arteriosa e, quindi, predire il rischio di complicanze cardiovascolari (es. ictus). I referti densitometrici che sono comunemente rilasciati possono generare equivoci sia nella diagnosi di patologia sia nell'individuazione del corrispondente rischio di frattura: ad esempio definire automaticamente "osteoporosi" un T-score $\leq 2,5$ può semplificare eccessivamente la fase diagnostica rendendo apparentemente superflua la diagnosi differenziale. Peraltro, associare automaticamente l'osteopenia ad un basso rischio di frattura soltanto in base al T-score può indurre una sottostima del rischio se non si tiene conto dei fattori di rischio concomitanti. A conferma di quanto sopra esposto sta anche la più recente definizione di osteoporosi nella quale la massa ossea misurata con la densitometria è considerata il determinante prevalente (60-80%), ma non unico della resistenza dell'osso. Il rimanente 40-20% è correlato ad altre caratteristiche dell'osso (spesso definite qualitative) quali microarchitettura, turnover osseo, conformazione geometrica, etc. Pertanto, nella pratica clinica è molto importante saper valutare correttamente la risposta fornita dalla densitometria che non consente da sola di formulare una corretta diagnosi clinica e richiede, quindi, di essere integrata da un'accurata raccolta dell'anamnesi del paziente, dall'esame obiettivo e da una serie di accertamenti laboratoristici. Disponendo di tutti questi elementi sarà possibile effettuare una corretta diagnosi differenziale. La riduzione della densità minerale ossea rappresenta non solo il criterio indispensabile per la diagnosi di osteoporosi, ma anche è un parametro fondamentale su cui basare l'indicazione al trattamento farmacologico. La soglia diagnostica espressa in T-score non coincide con la soglia terapeutica poiché altri fattori scheletrici ed extrascheletrici condizionano il rischio di frattura del singolo paziente e la decisione di intraprendere o meno la terapia.

Il Corso terminerà con una messa a fuoco su alcuni aspetti terapeutici: denosumab vs acido zoledronico nel trattamento della perdita ossea, bisfosfonati e rischio cardiovascolare, relazione causale della teriparatide nel dolore, flavonoidi e massa ossea, terapia incretinica ed osso, personalizzazione del trattamento farmacologico, management delle infezioni periprotetichiche dell'anca e gestione della comorbilità nella frattura di femore.

Per concludere, gli organizzatori si augurano che al termine di quest'appuntamento i partecipanti abbiano una visione integrata della gestione del paziente osteoporotico che nella pratica clinica è resa ancor più difficile dalla contemporanea presenza di altre comorbilità. Vedere in ambulatorio pazienti che presentano contemporaneamente all'osteoporosi altre malattie (es. aterosclerosi, malattie cardiovascolari, diabete mellito, tumori, etc) rappresenta un'evenienza molto comune e rende più difficile il loro trattamento per il numero di farmaci che devono assumere. A volte questi farmaci possono aggravare l'osteoporosi come accade, ad esempio, nel caso di terapie croniche con corticosteroidi, anticoagulanti, anticonvulsivanti, diuretici dell'ansa, etc. Questa è la grande differenza tra quanto descritto nei trials clinici e quanto si osserva nella pratica quotidiana. La molteplicità delle patologie dei pazienti ambulatoriali pone una serie di quesiti pratici relativi alla scelta del farmaco, all'individuazione dei test laboratoristici e strumentali da usare nel follow-up, per valutare la risposta del paziente alla terapia prescritta per l'osteoporosi. Oltre a ciò il medico dovrà prendere in considerazione altri aspetti quali: gli effetti collaterali dei farmaci di più comune impiego come i bisfosfonati, quali sono i loro meccanismi di azione e quali interferenze possono avere con altri farmaci ed, infine, quanto tempo dovrà durare il trattamento.

Il corso si pone come obiettivo di affrontare e dare una risposta in termini pratici a questi rilevanti problemi. Rivolto a: Biologi, endocrinologi, fisiatristi, geriatri, ginecologi, internisti, medici legali, medici nucleari, medicina dello sport, medicina di laboratorio, nefrologi, oncologi, ortopedici, radiologi e reumatologi.

Cristiano Maria Francucci

Dipartimento di Post Acuzie Continuità Assistenziale, UOC di Medicina Riabilitativa INRCA-IRCCS, Ancona; Gruppo Villa Maria Care & Research, San Pier Damiano Hospital - Faenza (Ravenna)

Giovanni Riccardi

Dipartimento di Post Acuzie Continuità Assistenziale, UOC di Medicina Riabilitativa INRCA-IRCCS, Ancona

Oriano Mercante

Dipartimento di Post Acuzie Continuità Assistenziale, UOC di Medicina Riabilitativa INRCA-IRCCS, Ancona

Renata Caudarella

Fondazione "Ettore Sansavini", per la Ricerca Scientifica ONLUS - Lugo (Ravenna)

Osteoporosi e fratture da fragilità. Essenziali indicazioni diagnostiche e terapeutiche della Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi

Giancarlo Isaia

Geriatria e Malattie metaboliche dell'osso, Ospedale "Le Molinette", Torino

Riassunto. Il lavoro illustra il documento della Commissione Paritetica riguardante la gestione dell'osteoporosi, redatto ai fini di pervenire ad un comportamento diagnostico e terapeutico omogeneo tra i professionisti. Gli obiettivi e le linee guida relative a ciascuna fase dell'iter diagnostico e terapeutico vengono discussi.

Abstract. The work illustrates the Joint Commission document concerning the management of osteoporosis, drawn up with the purpose of reaching an homogeneous diagnostic and therapeutic behavior among professionals. The objectives and guidelines pertaining each phase of the diagnosis and treatment procedures are discussed.

INTRODUZIONE

E' ben noto che l'osteoporosi in Italia non viene gestita sempre in maniera ottimale, in quanto sono spesso riscontrabili importanti criticità e comportamenti non conformi alle Linee Guida relativamente alla diagnostica ed alla terapia: in particolare, non vengono prescritti in maniera sistematica gli esami biochimici specifici di I o di II livello e la valutazione del rischio individuale di frattura non viene usualmente applicata. Le conseguenze di questo comportamento sono la frequente mancata diagnosi delle non rare forme di osteoporosi secondaria ed un eccessivo ricorso a trattamenti farmacologici che vengono prescritti a pazienti a basso rischio fratturativo. La carenza più importante è tuttavia quella dell'inappropriatezza terapeutica in quanto è stato documentato che solo una minoranza di Pazienti fratturati o ad alto rischio (30%) riceve un trattamento farmacologico corretto che peraltro viene abbandonato da molti di essi dopo pochi mesi.

La SIOMMMS (Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro) da anni produce e diffonde messaggi scientificamente corretti e clinicamente produttivi che tuttavia stentano ad essere recepiti e messi in pratica dalla maggioranza di Medici che a vario titolo sono chiamati a gestire questa malattia. Per questo motivo abbiamo

pensato di coinvolgere in un dibattito operativo le principali società scientifiche che in Italia si occupano di osteoporosi: esse hanno costituito una Commissione paritetica che ha rapidamente prodotto un documento sinottico che, una volta approvato dalle Società Scientifiche aderenti al progetto, auspichiamo possa da esse stesse essere diffuso capillarmente fra i rispettivi Soci; in tal modo potrà essere raggiunto un considerevole numero di Medici a cui proporre un comportamento più adeguato per la gestione dell'Osteoporosi.



OSTEOPOROSI E FRATTURE DA FRAGILITÀ

Essenziali indicazioni diagnostiche e terapeutiche

Con l'obiettivo di superare le numerose e ben note criticità presenti a livello Nazionale nella gestione dell'Osteoporosi, la Commissione paritetica composta dai rappresentanti di alcune delle Società Scientifiche Italiane che si occupano dei Pazienti con Osteoporosi (SIE, Sigg, SIMFER, SIMI, SIR, SIOT, SIOMMMS) ha

prodotto il presente documento (in corso di approvazione da parte delle singole Società Scientifiche aderenti al progetto) al fine di fornire indicazioni essenziali per un comportamento diagnostico e terapeutico omogeneo e condiviso.

LA DIAGNOSI

a. Individuazione dei soggetti ad alto rischio di frattura

Il primo obiettivo è di individuare i soggetti ad elevato rischio assoluto di frattura per i quali è più forte l'indicazione al trattamento: infatti, con l'aumento del rischio di frattura si riduce il NNT (Numero di Pazienti da trattare per prevenire una frattura) e migliora il rapporto rischio-beneficio per ogni opzione di terapia. Lo strumento operativo di primo impiego per identificare i soggetti a rischio elevato di frattura è costituito dalla nota AIFA 79: se un soggetto risulta incluso nei criteri della nota, il suo rischio di frattura va considerato elevato e di conseguenza, accanto ad approcci non farmacologici, è sicuramente giustificato il ricorso al trattamento con farmaci. Nel caso in cui il soggetto non rientri tra le categorie previste dalla Nota 79, considerando che la soglia diagnostica dell'Osteoporosi non coincide con quella terapeutica in quanto altri fattori, scheletrici ed extrascheletrici (età, familiarità, comorbidità, terapia farmacologiche, cadute, fumo, peso, alcol, fratture pregresse), condizionano il rischio di frattura, è necessario stimarne il rischio fratturativo assoluto nei successivi dieci anni mediante un algoritmo dedicato (FRAX o DeFRA) e non limitarsi alla sola valutazione densitometrica che è tuttavia opportuno inserire sempre nell'algoritmo: essa va condotta utilizzando la metodica DXA (dual-energy x-ray absorptiometry) ed eseguita a livello del femore prossimale e del rachide lombare (L1-L4). L'accuratezza della densitometria, che è necessario venga eseguita da personale qualificato, si riduce in presenza di numerose condizioni interferenti che devono essere valutate in sede di esecuzione dell'esame, procedendo eventualmente all'esecuzione della DXA a livello dell'avambraccio. Non è opportuno eseguire la densitometria come test di screening in tutta la popolazione, ma solo nelle femmine di età superiore ai 65 anni e nei maschi con più di 70 anni ed in soggetti di ogni età che presentano fattori di rischio clinici; in considerazione del coefficiente di precisione della metodica DXA, la ripetizione dell'indagine è raramente giustificata prima di 18-24 mesi.

Considerando che la presenza di pregresse fratture da fragilità, sia vertebrali che non vertebrali, costituisce un fattore di rischio molto importante per nuove fratture e che la maggior parte delle fratture vertebrali prevalenti è misconosciuta, è indicata la loro ricerca con indagini radiografiche del rachide dorsale e lombare o con la Vertebral Fracture Assessment utilizzando i criteri diagnostici indicati da Genant, ed in particolare nelle seguenti condizioni:

1. in presenza di sintomatologia sospetta per frattura vertebrale: dolore vertebrale intenso, che peggiora con la stazione eretta, anamnestico o in corso
2. anche in assenza di sintomatologia
 - in tutte le donne tra 65 e 69 anni e uomini tra 70 e 79 anni con T-score <-1.5
 - In donne in post-menopausa e uomini di 50 anni e oltre con specifici fattori di rischio:
 - Pregresse fratture da fragilità
 - Riduzione dell'altezza >4 cm rispetto alla giovane età o >2 cm rispetto all'ultimo controllo
 - Marcata riduzione dei valori densitometrici (T-score < -3)
 - Terapia con cortisonici equivalente a >5 mg di prednisone o equivalenti al giorno per >3 mesi
 - Patologie concomitanti associate ad un aumentato rischio di fratture vertebrali.

b. Diagnostica delle osteoporosi secondarie

In tutti i soggetti a rischio elevato di frattura, prima di iniziare un trattamento farmacologico, è indispensabile eseguire una valutazione clinica per evidenziare l'eventuale presenza di malattie causa di osteoporosi secondaria, che presentano prognosi e modalità di trattamento diverse dall'osteoporosi primitiva (Tabella 1).

Tab.1 - Principali Osteoporosi secondarie

Malattie Endocrine e Metaboliche	Alterazioni Nutrizionali
Iperparatiroidismo primitivo e secondario	Malassorbimento Intestinale
Ipogonadismo	Celiachia, Gastrectomia
Tireotossicosi	Insufficiente apporto alimentare di calcio
Ipercorticosurrenalismo	Alcolismo
Diabete di Tipo I e II	Malattie Infiammatorie intestinali
Anoressia Nervosa	
Ipfosfatasia	
Da Farmaci	Altre condizioni
Glucocorticoidi L-Tiroxina a dosi soppressive	Osteogenesi Imperfetta
Anticoagulanti	Artrite Reumatoide ed altre connettiviti
Anticonvulsivanti	Mieloma Multiplo
Inibitori dell'Aromatasi	HIV
Antagonisti del GnRH	Trapianti d'organo

In particolare, è sempre necessario eseguire gli esami di laboratorio di primo livello, riservando l'esecuzione degli esami di II livello in presenza di specifici sospetti clinici o in caso di osteoporosi particolarmente grave in relazione all'età (Z-score < -2 alla scansione DXA e/o fratture da fragilità con caratteristiche non comuni per numero o gravità) (Tabella 2).

Tab.2 - Esami di Laboratorio utili alla diagnosi di osteoporosi secondarie

Esami di I livello	Esami di II Livello
YES	Calcio ionizzato
Emocromo completo	TSH
Protidemia Frazionata	Ormone Paratiroideo
Calceemia totale, eventualmente corretta per l'albuminemia	25-OH-Vitamina D
Fosforemia Fosfatemia alcalina totale con 1 mg di Desametasone	Anticorpi anti-transglutaminasi
Creatininemia	Cortisolemia dopo soppressione overnight
Calciuria delle 24 ore	Testosterone totale nei maschi
	Immunofissazione sierica e/o Urinaria
	Esami specifici per patologie associate (es: ferritina e % di saturazione della Transferrina, Triptasi ecc)

LA TERAPIA

a. Approcci non farmacologici

Il ruolo degli approcci non farmacologici è fondamentale nella prevenzione della patologia osteoporotica in Pazienti ad alto rischio fratturativo, ma anche nella popolazione in generale e fin dall'età infantile. Occorre promuovere anzitutto la cessazione del fumo di tabacco e la moderazione nel consumo di alcolici, entrambe condizioni molto dannose per l'osso. Inoltre un'adeguata introduzione con la dieta di nutrienti essenziali (proteine, calcio, altri minerali) durante tutte le fasi della vita è indispensabile per mantenere l'osso resistente. Infine, l'attività fisica, che va promossa ad ogni età, negli adolescenti e nei giovani adulti include esercizi di rinforzo, esercizi in carico e di impatto, mentre negli anziani sono indicati esercizi di rinforzo e sono importanti gli esercizi per l'equilibrio che concorrono alla riduzione del rischio di caduta. Sempre per ridurre il rischio di caduta si raccomandano nell'anziano, interventi multidisciplinari che accanto all'esercizio fisico prevedano adattamenti ambientali, la revisione della terapia farmacologica e di volta in volta provvedimenti per affrontare condizioni di rischio specifiche.

Il trattamento della frattura vertebrale in acuto

prevede misure conservative quali riposo, busti o corsetti, analgesici minori e maggiori. La vertebroplastica o la cifoplastica, che inducono di regola una immediata risoluzione della sintomatologia dolorosa, possono essere prese in considerazione, meglio se dopo valutazione collegiale, a pazienti con dolore intrattabile da settimane, visti i rischi connessi alle procedure ed agli incerti benefici nel lungo termine e sono ovviamente improponibili nei pazienti pauci o asintomatici.

b. La supplementazione con Calcio e Vitamina D

La prescrizione di farmaci a soggetti depleti di vitamina D e con insufficiente apporto di calcio può compromettere l'efficacia della terapia farmacologica e può causare Ipercalcemia ed Iperparatiroidismo secondario, soprattutto quando si utilizzano i più potenti inibitori del riassorbimento (Denosumab e Zoledronato). Tutti i trial che hanno dimostrato l'efficacia di farmaci per la prevenzione delle fratture hanno previsto del resto la somministrazione di calcio e di vitamina D e la Nota 79 AIFA esplicita questo concetto nelle sue considerazioni generali

Poiché l'impiego indiscriminato di supplementi di calcio comporta rischi potenziali, si raccomanda di seguire le seguenti indicazioni:

1. Stimare sempre l'apporto alimentare mediante breve questionario prima di qualunque prescrizione.
2. Tentare sempre di garantire un apporto adeguato di calcio con la sola dieta.
3. Ricorrere ai supplementi solo quando la correzione dietetica non sia sufficiente, indicandone l'assunzione ai pasti e per la dose minima necessaria a soddisfare il fabbisogno, eventualmente suddividendola in più somministrazioni per ridurre la comparsa di effetti indesiderati.

La carenza di vitamina D è talmente comune in Italia nella popolazione anziana in generale e nei soggetti a rischio di frattura da fragilità che può essere considerata di regola presente, anche se non si dispone di un dosaggio plasmatico di 25 OH D. Ove, come spesso avviene, non sia possibile correggere tale carenza con la dieta o con un'adeguata e non rischiosa esposizione alla luce solare, si deve ricorrere a supplementi di colecalciferolo, preferibilmente con una posologia giornaliera o settimanale, evitando i metaboliti idrossilati in posizione 1 (calcitriolo e alfacalcidolo) che, superando la tappa regolatoria endogena possono esporre il paziente a rischio di ipercalcemia. Boli annuali con elevate dosi di colecalciferolo o di

ergocalciferolo non sono raccomandati. Un dosaggio ematico di 25-OHD può essere eventualmente effettuato al raggiungimento dello steady state (indicativamente 3-6 mesi dopo l'inizio della supplementazione) per verificare che la dose sia adeguata e per consentire adattamenti posologici. L'obiettivo da raggiungere è una concentrazione di 25 OH D circolante di 30ng/ml (75nMol/l), stabile nel tempo.

L'impiego di metaboliti idrossilati della vitamina D, calcifediolo e calcitriolo, trova attualmente una indicazione razionale in presenza di specifiche condizioni: per il calcifediolo, in caso di deficit di 25-idrossilazione (es. severa insufficienza epatica, ipogonadismo maschile, mutazioni inattivanti del gene codificante l'enzima 25-idrossilasi), di ridotta biodisponibilità del colecalciferolo (es. obesità) o di malassorbimento intestinale; per il calcitriolo, in condizioni di deficit dell'enzima 1-alfa-idrossilasi (es. insufficienza renale medio-grave, ipoparatiroidismo e mutazioni del gene codificante l'enzima 1-alfa-idrossilasi). In caso di uso di calcitriolo va tuttavia garantito un apporto di colecalciferolo utile al raggiungimento delle concentrazioni circolanti raccomandate di 25 OH-D3.

c. I farmaci

Tenendo sempre presente che lo scopo principale della terapia è la prevenzione delle fratture e che i farmaci elencati nella Nota 79 hanno dimostrato di ridurle significativamente in corso di trial randomizzati e controllati, essi vanno sempre utilizzati nei Pazienti ad elevato rischio; inoltre, tenendo conto della loro diversa efficacia (entità di riduzione del rischio di frattura e tipologia di frattura prevenuta, rapporto costo/efficacia, aderenza al trattamento da parte dei pazienti e rischio di eventi avversi), sono stati suddivisi in prima, seconda e terza scelta per ognuna delle condizioni di rischio considerate. La distinzione in fasce non soltanto disciplina le condizioni di erogazione dei farmaci da parte del Servizio Sanitario Nazionale, ma rappresenta anche in termini clinici una guida molto ragionevole per l'indicazione all'uso di quello più appropriato. Relativamente alla durata del trattamento, essa non può superare i due anni per Teriparatide e, per gli altri farmaci, è di alcuni anni consecutivi. Trascorsi 3-5 anni di terapia continuativa con aderenza sufficiente (>80%), occorre rivalutare caso per caso il rapporto tra i benefici di una prosecuzione del trattamento (ulteriore riduzione del rischio di frattura) ed i possibili

rischi da eventi avversi, generalmente rari e spesso del tutto sopravvalutati, cui la prosecuzione stessa può esporre il paziente. Per ogni soggetto e per ogni trattamento si dovrà stabilire se sia più vantaggioso proseguire la terapia, interromperla, o sospenderla temporaneamente.

SIE

(Società Italiana di Endocrinologia)

ML Brandi e S Migliaccio (Segretario)

SIGG

(Società Italiana di Gerontologia e Geriatria)

P Falaschi e S Maggi

SIMFER

(Società Italiana di Medicina Interna)

CE Fiore e S Minisola

SIMI

(Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa)

G Checchia e G Iolascon

SIOMMMS

(Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro)

L Dominguez e GC Isaia (Coordinatore)

SIOT

(Società Italiana di Ortopedia)

R. Capanna e U Tarantino

SIR

(Società Italiana di Reumatologia)

O Di Munno e M Rossini

Hanno collaborato:

Francesco Bertoldo e Marco Di Monaco

6 Giugno 2016

Vitamina D e dolore cronico dell'apparato locomotore

Carlo Cisari

SC Medicina Fisica e Riabilitativa; AOU "Maggiore della Carità" di Novara

Riassunto. Il lavoro illustra il razionale teorico che funge da sfondo scientifico alla correlazione tra dolore cronico e vitamina D. I risultati contrastanti riportati dalla letteratura vengono discussi.

Parole chiave: dolore cronico, vitamina D

Abstract. The work illustrates the theoretical rationale that provides the scientific background to the relationship between chronic pain and vitamin D. The conflicting results reported in the literature are discussed.

Keywords: chronic pain vitamin D

Tra i primi autori a ipotizzare il deficit di vitamina D come co-fattore importante nel dolore cronico a carico dell'apparato locomotore, vi è lo stesso Holick in un articolo del 2007^[1]. In seguito con l'aumentare costante dell'interesse per questa vitamina/ormone le ricerche sull'argomento si sono intensificate, pur con risultati sovente contrastanti.

Sono molte le ragioni che portano a considerare il ruolo della vitamina D nel dolore cronico dell'apparato locomotore:

- presenza di VDR in molte strutture
- ruolo comprovato della vitamina D nella funzionalità muscolare
- il dolore osseo tipico dell'osteomalacia
- rapporto del dolore cronico con le stagioni e con il variare delle latitudini
- potenziali danni osteo-articolari dell'iperparatiroidismo secondario

Contestualmente vi sono innegabili "fattori confondenti" che rendono complesso una corretta valutazione dell'argomento:

- grande incidenza nella popolazione dell'ipovitaminosi D
- contestuale grande diffusione del dolore cronico a carico dell'apparato locomotore
- variabilità dell'etiologia del dolore cronico (degenerativo, infiammatorio, dubbio)
- dibattito sul livello di ipovitaminosi da considerare "patologico"
- difficoltà (evidente in letteratura) nel

definire tempi e dosaggi della terapia e relativa efficacia (rapporto tra entità delle modifiche della vitamina D e risultati sul dolore)

- il rapporto interdipendente tra fragilità - dolore - ipovitaminosi D

Il razionale teorico del rapporto tra dolore cronico e vitamina D è duplice:

Uno relativo alle conseguenze della miopatia distrettuale e la perdita di forza non omogenea di alcuni gruppi muscolari e la loro facile affaticabilità, con alterazioni funzionali e posturali e l'aggravamento/comparso di dolori miofasciali e di trigger points, che si sovente si aggiungono alle modificazioni scheletriche dei pazienti osteoporotici^[2,3]

L'altro alle ipotizzate competenze neuroattive della vitamina D sia dirette sia mediate^[4]

Visto l'interesse suscitato dall'argomento, nel 2015 è stata rinnovata una review sistematica Cochrane^[5] che esaminati i lavori su artrite reumatoide, fibromialgia, dolore cronico aspecifico e artrosi di ginocchio, conclude per l'assenza di evidenze sicure sull'uso della vitamina D come adiuvante nel dolore. L'ottima safety non ne sconsiglia l'uso. La bibliografia contrastante rendono necessari ulteriori studi. Da approfondire a parte è il rapporto tra vitamina D e mialgia da statine.

E' confermato da alcuni studi che tra i pazienti in trattamento con statine, quelli che

presentano dolore muscolare hanno un'incidenza di valori ridotti di vitamina D maggiore rispetto ai pazienti asintomatici^[6,7].

Ma anche in questo caso la bibliografia contrastante^[8], la ridotta qualità degli studi e i fattori confondenti prima segnalati, non portano a conclusioni definitive sulla necessità di supplementazione con vitamina D durante il trattamento con statine.

BIBLIOGRAFIA

1. Holick M.F., N Engl J Med, 2007
2. E. Wintermeyer et al, Nutrients, 2016
3. S.B. Tanner, S.A. Harwell, Ther Adv Musculoskel Dis, 2015
4. E. A. Shipton and E. E. Shipton, Pain Research and Treatment, 2015
5. Straube S. et al, Cochrane, 2015
6. Travis Y at al, Atherosclerosis, 2015
7. Mergenhagen K, Clinical Therapeutics, 2014
8. Gupta A et al, Atherosclerosis, 2015

Ruolo dell'osteocalcina nel metabolismo energetico?

Alberto Falchetti, Roberta Cosso

Centro Herculani (Centro SIOMMMS), Bologna; Servizio di Malattie del Metabolismo Osseo e Minerale, EndOsMet, Villa Donatello, Firenze

Riassunto. E' ormai dimostrato che il tessuto osseo sia un tessuto dinamico e dotato di una spiccata attività metabolica, necessaria per sopperire le varie esigenze, diverse in accordo al periodo della vita, status ormonale e stile di vita dell'individuo, per le sue modificazioni strutturali in termini di crescita, maturazione e mantenimento. Al contempo, il nostro scheletro rappresenta il più importante e ricco deposito del minerale calcio che, per la sua importanza nelle funzioni vitali, deve essere tanto accessibile e "asportabile" quando necessario, quanto incorporato nella struttura scheletrica stessa per favorirne la forza, la resistenza e l'elasticità indispensabili per la sua funzione. Per tutte questi ruoli e interazioni, appare logico come il nostro scheletro debba partecipare, non solo passivamente, al controllo dell'omeostasi energetica. Anche se ancora il suo ruolo in tal senso non è stato definito, esistono evidenze che suggeriscono come alcune proteine ossee possano interagire con il metabolismo glucidico ed energetico in genere, attraverso meccanismi che si sono evoluti nei mammiferi e nella nostra specie in particolare. Questo capitolo tratterà queste evidenze, riportandone i meccanismi fisiopatologici e molecolari sottesi, i loro limiti, terminando con le prospettive future.

Parole chiave: tessuto osseo, omeostasi energetica

Abstract. It has been proven that the bone tissue is a dynamic tissue, endowed with a pronounced metabolic activity, necessary to meet the various requirements, different according to the period of life, hormonal status and lifestyle of the individual, for its structural modifications in terms of growth, maturation and maintenance. At the same time, our skeleton represents the most important and rich deposit of mineral calcium, which, for its importance in the vital functions, must be as accessible and "removable" when necessary, as incorporated into the skeletal structure self to favour the strength, the resistance and the elasticity, necessary for its function. For all these roles and interactions, it seems logical that our skeleton must participate, not only passively, to the control of energy homeostasis. Although its role in this regard has not yet been defined, there is evidence suggesting that some bone proteins can interact with the glucose and energy metabolism, through mechanisms that have evolved in mammals and, in particular, in humans. This chapter will discuss these findings and reporting the underlying pathophysiological and molecular mechanisms, their limitations and ending with the future perspectives.

Keywords: metabolism glucidico bone, energy homeostasis, glucose metabolism

INTRODUZIONE

Anche se molti progressi sono stati fatti in questo settore della fisiopatologia umana e molti lavori sono apparsi, e appaiono, con continuità in letteratura medica, quest'affascinante argomento non ha ancora raggiunto la "dignità" necessaria per uno spazio netto nel mondo dei disordini del metabolismo osseo, minerale e glucidico.

Pertanto, più che un approccio tipo trattazione scientifica classica, abbiamo deciso di proporre una presentazione a tipo domanda/risposta che

può facilitare sia il compito di chi deve cercare d'illustrare questo complesso argomento e sia, soprattutto, chi lo deve assimilare, specie se "profano". Pertanto, ci perdonino i colleghi esperti se ai loro occhi questo capitolo potrà apparire come un'estrema semplificazione schematica delle complessità esistenti in questo settore delle malattie metaboliche.

E' ben noto che durante l'evoluzione umana, si sono succeduti diversi periodi di carestia e abbondanze, determinati da stagioni e condizioni ambientali mutevoli.

E' altrettanto noto che in corso di carestia/fame si osservi una riduzione del metabolismo basale, con incremento della risposta allo stress, con, ad esempio, aumento dei livelli di cortisolo, riduzione dei valori circolanti di leptina (LEP), riduzione della massa muscolare, aumentata lipogenesi e ridotta lipolisi.

Al contrario, quando presente cibo abbondante e/o facilmente disponibile, il metabolismo, possiamo dire, cambia marcia. Le capacità d'adattamento e adeguamento alle diverse condizioni ambientali, la "gestione" del metabolismo energetico, ci hanno enormemente aiutato a sopravvivere come specie.

Oggi, fluttuazioni radicali nella nostra dieta sono rare in condizioni normali e il nostro metabolismo è in gran parte "incontrastato". Se questo sia favorevole, non lo possiamo stabilire con certezza, ma probabilmente non lo è e patologie come obesità e diabete mellito (DM) sono, soprattutto, una conseguenza di una cattiva alimentazione e alterato management del metabolismo energetico.

1. OSSO COME ORGANO METABOLICO/ENERGETICO?

L'evoluzione di un grande scheletro appendicolare, alimentato da robusti muscoli scheletrici, nei primi tetrapodi, è stata una strategia di successo per la deambulazione sul terreno. Si è evoluto, quindi, un "nuovo scheletro" che doveva anche assolvere la funzione di deposito per il minerale calcio. Questo è andato di pari passo con lo sviluppo di ghiandole endocrine, come le paratiroidi, che permettessero, attraverso il paratormone, di poter accedere rapidamente al calcio osseo, attraverso un aumento del reclutamento dei precursori circolanti degli osteoclasti (OCL), la loro differenziazione, maturazione e acquisizione di funzione riassorbitiva ossea.

Ovviamente, una tal evoluzione scheletrica ha anche rappresentato un aumento, in generale, di fabbisogno di "combustibile", di energia. Per far fronte alla necessità di correggere un alterato equilibrio di energia globale, è stata necessaria un'evoluzione anche di altre reti endocrine, per coordinare la "spesa energetica". Tra queste reti "emergenti", LEP e il rapporto insulina/insulin growth factor like I (IGF-1) hanno assunto un ruolo centrale nella crescita e nel metabolismo degli organismi superiori e tutte quante s'interfacciano, a vario grado, in momenti funzionali e in diversi periodi della vita, con lo scheletro, attraverso specifici recettori presenti sulle cellule ossee, contribuendo così anche alla regolazione della

massa ossea.

1a. Come lo scheletro può regolare il metabolismo energetico?

Come sopra riportato, lo sviluppo d'importanti reti endocrine, aventi come bersaglio anche il tessuto scheletrico, lascia presupporre un ruolo importante di questo nella regolazione del metabolismo energetico. Come esemplificazione di ciò, probabilmente troppo generalizzata, ma non per questo poco efficace, possiamo considerare il ruolo degli osteociti (Oc).

Gli Oc rappresentano le cellule più numerose dell'osso, ancora "scarsamente" comprese. Un loro ruolo, recentemente riconsiderato, può consistere nella cosiddetta osteolisi osteocitica che potrebbe essere innescata da una riduzione del livello basso di calcio circolante^[1,2]

Se consideriamo che:

1. la superficie del sistema canalicolare osteocitico sia molte volte superiore alla superficie ossea,
2. un riassorbimento minimo, quindi, potrebbe aumentare immediatamente il livello di calcio nel sangue^[3], questi meccanismi potrebbero essere essenziali per la regolazione a breve termine delle variazioni della calcemia, mentre quella a lungo termine richiede un normale ambiente ormonale e disponibilità di calcio alimentare.

Una volta completata la loro vita come OBL, gli Oc restano incorporati nel tessuto osseo nella propria lacuna e producono molti dendriti che, attraverso canalicoli, restano in contatto fra loro e le altre cellule ossee. Sono così in grado di rilevare il flusso del fluido extracellulare, lo stress e gli sforzi meccanici, che agiscono sullo scheletro, nel movimento, rappresentando una sorta di rete di cellule necessarie per orchestrare le varie funzioni dello scheletro. La rete osteocitaria funziona come un organo meccanosensore che integrerebbe i segnali meccanici con un ruolo come organo endocrino (via ormonale e fattori di crescita) per regolare massa ossea e bilancio energetico.

1b. Regolazione endocrina dell'omeostasi energetica da parte dello scheletro: due mini "loop"

Possiamo descrivere: il "loop" ipotalamo/osso, via sistema nervoso simpatico (SNS), con effetto negativo sul metabolismo scheletrico e il "loop" pancreas/osso che, attraverso attori quali insulina, osteocalcina (OCN) e LEP, ha un bilancio osseo sostanzialmente positivo.

1c. Abbiamo prove per uno scheletro come organo endocrino?

Sappiamo come i progenitori delle cellule ossee possano essere reindirizzati a divenire cellule adipose e, questo, però, in condizioni fisiologiche avviene nel rispetto di un equilibrio con il “commitment” osteogenico. Il nostro corpo, in base alle sue esigenze, concentrerà i propri sforzi in una via o nell'altra, con possibilità che si possa anche generare uno squilibrio con perdita di massa e resistenza ossea (e osteoporosi) o disturbi della distribuzione/accumulo di grasso.

1D. Il grasso è un male per l'osso?

Non tutti i tipi di grasso lo sono. In linea di massima esemplificazione, il grasso viscerale probabilmente è solo dannoso, mentre il grasso sottocutaneo può essere protettivo. Muscolo scheletrico e tessuto adiposo si sono evoluti per acquisire e archiviare “carburante”, ovvero energia. Considerando che osteoblasti (OBL), miociti e adipociti hanno un'origine cellulare comune, non è sorprendente che lo scheletro abbia un ruolo nel metabolismo energetico^[4].

2. Osso, regolatore del metabolismo glucidico?

Lo scheletro raggiunge il suo ruolo, nel mantenere l'omeostasi del glucosio, attraverso interazioni con diversi sistemi/organi impegnati nella regolazione del glucosio stesso: pancreas endocrino, fegato, tessuto adiposo bianco e tessuto muscolare.

2A. Meccanismo endocrino a feedback tra osso e metabolismo energetico-glucidico

Lo possiamo schematizzare come segue^[5]:

1. LEP: si lega, attraverso il proprio recettore (LEPR/Ob) ai neuroni serotonergici del tronco encefalico e inibisce la serotonina (SER), rilasciando così il tono centrale simpatico. Il tono simpatico inibisce la formazione, favorendo il riassorbimento osseo, attraverso il recettore adrenergico AdrB2 presente negli OBL, e di conseguenza,
2. compromette l'accrescimento della massa ossea e la sintesi di OCN da parte degli OBL;
3. nell'osso, l'insulina stimola la secrezione di OCN-sottocarbossilata, che migliora la proliferazione delle cellule b del pancreas, e a sua volta,
4. la secrezione d'insulina aumenta la produzione di adiponectina (ADN) nelle cellule adipose, con conseguente aumento della sensibilità all'insulina stessa.

Più specificamente, la SER è un regolatore positivo dell'appetito e un inibitore della sintesi delle catecolamine (CA) da parte dei nuclei ipotalamici, favorendo così il “bone mass accrual”^[6].

La LEP blocca l'appetito e il tono centrale simpatico è così rilasciato. La LEP agisce attraverso il suo recettore (LEPR/Ob), espresso nei neuroni che producono SER (nuclei del rafe nel tronco cerebrale), riducendo l'espressione della triptofano idrossilasi 2 (Tph2). La soppressione del gene Tph2, che codifica la “Brain Derived Serotonin” porta a grave diminuzione della massa ossea nello scheletro assiale e appendicolare^[6]. Di conseguenza, la formazione ossea è compromessa, poiché gli OBL sono inibiti quando le CA si legano al recettore β -2 adrenergico, Adr²²^[6,7].

2B. Meccanismi coinvolti nella regolazione diretta e indiretta del turnover osseo da parte di LEP

Altrettanto schematicamente, si possono formulare due ipotesi principali del ruolo della LEP sul metabolismo osseo:

1. regolazione diretta per aumento della proliferazione e differenziazione degli OBL;
2. soppressione indiretta della formazione ossea via controllo ipotalamico, interagendo con i nuclei neuronali ventromediali, arcuato, CART (gratificazione, alimentazione e stress con proprietà funzionali di psicostimolante endogeno) e glutammato-sensibili^[8].

3. OSSO: UN ORGANO ENDOCRINO

In conformità a varie evidenze, apparse in letteratura, possiamo definire l'OCN, prodotta dagli OBL, il primo ormone “energetico” osso-derivato identificato, anche se, probabilmente, ce ne possono essere anche altri.

Studi epidemiologici sugli esseri umani sono stati eseguiti per esaminare l'associazione tra OCN e diversi parametri metabolici, quali:

- glicemia
- secrezione d'insulina
- profilo lipidico
- grasso viscerale
- massa corporea
- indice e infiammazione vascolare

OCN-sottocarbossilata, rilasciata dalla matrice ossea, attraverso la sua azione a livello delle beta cellule e degli adipociti, migliora la capacità del corpo umano di gestire gli zuccheri e di tenere bassa la massa grassa.

2C. Asse dell'OCN nella regolazione scheletrica del metabolismo energetico

La segnalazione insulinica negli OBL avviene attraverso lo specifico recettore, INSR, e sopprime l'espressione dell'osteoprotegerina (OPG), anti-osteoclastogena. Questo meccanismo promuove l'attività degli OCL,

portando a un aumento dell'acidità nell'ambiente delle lacune riassorbimento. La riduzione del pH promuove la conversione dell'OCN-gamma-carbossilata (Gla-OCN) a OCN gamma-decarbossilata (Glu-OCN), che, a sua volta, agisce sulle β cellule inducendone la proliferazione e la produzione d'insulina, nonché effetti su altri tessuti coinvolti nell'insulino-regolazione (ad esempio, tessuto adiposo) per favorire la sensibilità all'insulina. Nei topi, la fosfatasi OST-PTP (codificata dal gene *Esp*) regola in maniera negativa la decarbossilazione di OCN (e di conseguenza la sua attività) inibendo la fosforilazione di INSR. L'espressione di *Esp* è controllata da due fattori di trascrizione, Foxo1 e ATF4, che sinergizzano nel promuovere l'espressione di *Esp*. Il ciclo "feedforward" dell'insulina dalle cellule beta agli OBL si oppone alle azioni della LEP attraverso SNS. La LEP (secreta dagli adipociti) agisce sul cervello per aumentare il tono simpatico. L'aumento della segnalazione SNS aumenta l'espressione di *Esp* negli OBL attraverso ADRB2 e, quindi, inibisce l'attività di OCN^[9].

2D. Il gene dell'OCN, la proteina OCN e il suo recettore

Il gene dell'OCN (*BGLAP*) è situato sul cromosoma 12p e consiste di 3.9 kilobasi. Presenta due regioni promoter, uno distale e l'altro prossimale al 5' terminale del gene. Nel promoter distale è presente la sequenza del "responsive element" della vitamina D (riconoscimento del complesso vitamina D/recettore della vitamina D-recettore del retinoico).

L'OCN "primitiva" consiste di una pre-pro-molecola di 84 aminoacidi che perde il propeptide in un processo post-trascrizionale vitamina K-dipendente^[10].

Il gene del recettore dell'OCN (*GPRC6A*) è sul cromosoma 6q22.1 ed è espresso da molti tessuti e cellule umane [pancreas endocrino, tratto gastro-intestinale, cellule ossee (OBL), monociti, cellule di Leydig]. Tuttavia, l'OCN non ha il *GPRC6A* a livello dell'encefalo (altri recettori?). *GPRC6A*, quando attivato, fosforila, attivando, proteine chiave dell'attivazione di secrezione insulinica nelle b-cellule^[11].

2E. Sintesi di osteocalcina in OBL

OCN, codificata dal gene *BGLAP*, è espressa principalmente negli OBL e, in minore misura, negli odontoblasti. Dopo la trascrizione, stimolata dalla vitamina D, il peptide pre-pro-osteocalcina subisce una proteolisi a pre-peptide e peptide pro-osteocalcina. Quest'ultimo può essere carbossilato a residui di acido glutammico (Glu) in posizione 17, 21 e

24, risultante nella formazione di residui carbossilati, Gla, in un processo dipendente dalla vitamina K. Generalmente, questo processo avviene solo in una proporzione di nuova sintesi di pro-osteocalcina. Poi i peptidi Gla e Glu di pro-osteocalcina sono sottoposti a un processo proteolitico finale che produce, rispettivamente, OCN carbossilata e sottocarbossilata. Entrambe le forme sono rilasciate dagli OBL in un processo che è calcio-dipendente. Mentre i residui carbossilati Gla sono molto affini al calcio in forma di cristalli d'idrossiapatite, cui si legano, consentendo all'OCN la deposizione sulla matrice ossea mineralizzata, l'OCN sottocarbossilata ha una bassa affinità per l'idrossiapatite ed è più facilmente rilasciato in circolo.

La g-carbossilazione di OCN, come di altre proteine, è portata a termine dalla vitamina K ridotta, cofattore essenziale, che poi viene ossidata a vitamina K epossido. La vitamina K epossido è, poi, riconvertita a vitamina K ridotta (*VKORC1*) consentendo una nuova reazione dig-carbossilazione^[12].

L'OCN possiede diverse caratteristiche di un ormone:

1. è una molecola cellulo-specifica (secreta dagli OBL);
2. è prodotta prima come pre-pro-peptide;
3. la sua forma matura si ritrova in circolo, in concentrazione valutabile nel siero (100-1000 ng/ml nel topo)^[12].

3. RIASSUNTO DEGLI EFFETTI DELL'OCN NEI TESSUTI BERSAGLIO NELL'UOMO

OCN, rilasciata dallo scheletro, nella sua forma OCN-Glu (sottodecarbossilata/decarbossilata) agisce su: 1) pancreas endocrino (b-cellule) aumentandone la secrezione insulinica; 2) testicolo (cellule di Leydig) aumentando la produzione di testosterone e la fertilità maschile^[12]; e 3) muscolo scheletrico, fegato e tessuto adiposo bianco, aumentandone la sensibilità all'insulina.

L'OCN è coinvolta nella sintesi del tessuto osseo (crescita e allungamento dei cristalli d'idrossiapatite)^[13].

4. OCN: COLLEGAMENTO TRA OSSO E METABOLISMO GLUCIDICO?

La segnalazione dell'insulina negli OBL diminuisce l'espressione di OPG. La riduzione del rapporto OPG/recettore attivatore del ligando nucleare del fattore-kB (*RANKL*) aumenta il riassorbimento osseo da parte degli OCL. Il pH acido (4.5) nelle lacune di riassorbimento decarbossila (cioè attiva) la

GLA-OCN immagazzinata nella matrice extracellulare dell'osso. L'OCN sottocarbossilata attiva (GLU13-OCN), stimola, quindi, la secrezione d'insulina dalle cellule beta delle isole pancreatiche e promuove la sensibilità all'insulina negli organi periferici.

Riassumendo: 1) lo scheletro parteciperebbe alla regolazione glucidica, attraverso la crescita e la rigenerazione ossea; 2) OCN sarebbe, quindi, fondamentale per lo sviluppo osseo. Dopo riassorbimento OCLastico, aiuta la produzione dell'insulina nel pancreas e quindi l'assorbimento di glucosio; 3) l'insulina, negli OBL, influenza l'attività dell'OCN aumentando il riassorbimento osseo via down-regulation" di OPG^[12].

4A. Funzioni endocrine dell'OCN

Sono riassumibili in quattro punti:

1. attraverso GPRC6A sulle β -cellule aumenta la proliferazione, la sintesi e secrezione d'insulina;
2. migliora la sensibilità all'insulina e la spesa energetica attraverso meccanismi molteplici;
3. modula la sensibilità insulinica probabilmente aumentando l'espressione di ADPN nel grasso bianco e riducendo l'accumulo lipidico (e l'infiammazione nel fegato steatosico);
4. stimola la spesa energetica aumenta la biogenesi mitocondriale nel muscolo, regolando l'espressione di geni implicati nel consumo energetico nel tessuto adiposo bruno e muscolo-scheletrico.

Tuttavia, l'impatto diretto di OCN come ormone sensibilizzante l'insulina resta una speculazione, ancora da stabilire.

4B. Inattivazione dell'OCN e metabolismo osseo

La proteina tirosina fosfatasi 1B (PTP1B), corrispondente a OST-PTT murino, inattiva OCN e interferisce con il metabolismo energetico inattivando la segnalazione del recettore insulinico, IR. PTP1B, quindi, è un regolatore negativo di segnalazione dell'insulina che può essere esaltata dall'inibizione di PTP1B.

Recenti studi genetici hanno mostrato un'associazione tra PTP1B ed insulino-resistenza e suggeriscono che PTP1B potrebbe essere un bersaglio per la terapia contro il diabete mellito di tipo 2 (DM 2), l'obesità e le co-morbidità associate^[14].

4C. Il loop fra insulina e OCN

L'insulina, dunque, stimola la sintesi di OCN sottocarbossilata la quale migliora la secrezione d'insulina, la sua sensibilità e il dispendio energetico. La PTP1B, inibendo la secrezione

d'OCN sottocarbossilata, porta ad insulino-resistenza, intolleranza al glucosio e aumenta l'adiposità viscerale^[5].

4D. FOXO1 modula risposta all'insulina via OCN

Come già accennato sopra, il fattore di trascrizione FOXO1, è importante nella gluconeogenesi, glicogenolisi e nella segnalazione dell'insulina. E' fondamentale nel "commitment" dei preadipociti nell'adipogenesi. L'insulina sopprime FOXO1 e migliora sintesi di OCN riducendo OST - PTP (PTPB), mentre FOXO1 up-regola OST-PTP (PTP1B) e riduce OCN negli OBL. L'OCN aumenta la secrezione di ADPN dagli adipociti, che, a sua volta, aumenta la sensibilità periferica all'insulina e promuove ulteriormente un efficiente metabolismo del glucosio^[15]. Come già scritto, OCN influenza la secrezione insulinica con effetto: 1) diretto sulle b-cellule; e 2) indiretto modulando la pathway incretinica (GLP-1)^[16].

4E. Dati genetici: "undercarboxylated" OCN (Glu-OCN) regola il metabolismo del glucosio?

Possiamo riassumerli schematicamente come segue: 1) pazienti con Osteopetrosi Dominante (con deficit d'attività degli OCL) hanno ridotti livelli di OCN "undercarboxylated" e ipoinsulinemia^[14]; 2) un polimorfismo con variazione di un singolo nucleotide (SNP), R94Q, nell'esone 4 del gene *BGLAP*, codificante per OCN mostra un'associazione con la sensibilità insulinica e smaltimento del glucosio in una popolazione di Afro-Americani, ma non nei soggetti caucasici americani^[17]. Tale variante del gene *BGLAP* non rappresenterebbe, quindi, un fattore di rischio maggiore per DM2 nei Caucasici^[17] di questa popolazione; 3) un altro studio ha trovato un'associazione significativa tra varianti di *BGLAP* e indice di massa corporea (IMC) in soggetti sani. Queste varianti possono influenzare la composizione corporea^[18]; 4) una mutazione dominante negativa del gene *GPRC6A*, codificante il recettore per OCN, è stata identificata in due pazienti con insufficienza testicolare, intolleranza glucidica, insulino resistenza ed aumento di IMC^[19].

Tutti questi dati non sono ancora sufficienti per stabilire una chiara connessione fra i parametri considerati, ma, come frequentemente osservato nelle malattie rare dell'uomo, aprono la possibilità d'identificare "nuovi" meccanismi fisiopatologici alla base di disordini metabolici apparentemente non correlati e, pertanto, nuove strategie terapeutiche per i soggetti affetti nella popolazione generale.

5. QUALI INFORMAZIONI ABBIAMO DA STUDI SULL'UOMO CHE COINVOLGONO GLU-OCN

Diversi studi epidemiologici hanno esaminato specificamente l'associazione dei parametri metabolici con i livelli sierici di Glu-OCN, ma i risultati non sono uniformi e non confermati in tutti gli studi^[20-24].

Unalimitazione importante è la mancanza d'omogeneità e di specificità, stabilita, di saggi commercialmente disponibili per rilevare l'isoforma Glu-OCN^[25-27].

5A. Livelli di OCN e parametri metabolici

Valori di OCN inferiori ai 13.5 ng/ml avrebbero una sensibilità dell'85.7% e una specificità del 63.8% nell'identificare l'aumento di rischio per DM. Il rapporto OCN/sensibilità insulinica aumenta nelle donne obese con dieta ipocalorica e/o attività fisica per 16 settimane. L'attività fisica migliora la risposta nell'incremento di OCN rispetto alla sola dieta, anche con una maggiore riduzione di peso in un gruppo. La riduzione del grasso viscerale sarebbe un miglior predittore indipendente di cambiamento dei valori di OCN, che correlano positivamente con la sensibilità insulinica. Nell'insieme, l'attività fisica migliora la sensibilità insulinica aumentando i livelli di OCN^[28-31].

Altri studi mostrano che:

1. OCN sarebbe un predittore negativo indipendente per le concentrazioni di glucosio plasmatico^[32];
2. analisi cross-sezionali identificano una correlazione negativa tra parametri metabolici e livelli di OCN^[33];
3. livelli molto ridotti di OCN sono osservati in soggetti con sindrome metabolica, peggiori indici glicemici e ridotta sensibilità all'insulina^[34];
4. esiste anche una correlazione inversa fra valori più elevati di OCN e marcatori d'aterosclerosi^[35];
5. OCN è inversamente correlata con LEP, IMC, girovita, glicemia, insulina e trigliceridi e direttamente correlata con i valori di ADPN. Una severità peggiore della sindrome metabolica si avrebbe per livelli significativamente ridotti di OCN, indipendentemente da variazioni della glicemia^[36];
6. il grasso viscerale è inversamente correlato con i valori di OCN, indipendentemente dalla glicemia e dal grasso totale^[37];
7. associazione tra omeostasi glucidica e OCN in donne con DM gestazionale (GDM). Valori elevati di OCN in GDM, rispetto a non GDM, con normalizzazione nel post-partum. Tali

dati suggerirebbero l'esistenza di un meccanismo adattativo contro l'insulino-resistenza del GDM, ancora da dimostrare. Un effetto diretto dell'iperinsulinemia sulla secrezione di OCN non è, però, emerso^[38].

CONCLUSIONI E DOMANDE APERTE

Saranno necessari futuri studi per definire la frazione dell'intake calorica del corpo richiesta per la funzione delle cellule ossee vs. altri tessuti e comprendere quali tipi di combustibili siano utilizzati, ad esempio, dagli OBL. Inoltre, dovrà essere compreso se eventuali preferenze di "carburante" varino in base alle diverse richieste funzionali degli OBL nelle diverse fasi del loro ciclo di vita. Da un punto di vista clinico esiste la possibilità che disturbi metabolici alla base della patogenesi del DM e obesità interessino anche lo scheletro e viceversa (studi in corso). Espandere la nostra comprensione della biologia dello scheletro sarà di grande aiuto nella diagnosi e gestione di pazienti con un'ampia gamma di malattie metaboliche.

TAKE HOME MESSAGES

La scoperta dei ruoli di OCN offre una nuova prospettiva sulle interazioni tra scheletro, diversi tessuti connessi con l'omeostasi energetica e metabolismo del glucosio, come le β -cellule pancreatiche, tessuto adiposo e cervello, confermando l'osso come un vero e proprio organo endocrino. Per nuove evoluzioni conoscitive sarà necessaria la standardizzazione dei saggi valutativi dei valori circolanti di OCN e Glu-OCN. Comunque, l'identificazione di queste "nuove" interazioni fra circuiti ormonali, considerando anche nuovi ormoni, come l'OCN, getteranno luce sul potenziale per nuovi interventi terapeutici per l'alta prevalenza di disturbi endocrino-metabolici, come obesità, diabete mellito, sindrome metabolica e forse anche l'osteoporosi.

PROSPETTIVE FUTURE: RUOLO DELL'EPIGENETICA

Anche se la genetica determina i fenotipi endocrini, non può spiegare pienamente la grande variabilità e la reversibilità del sistema in risposta a cambiamenti ambientali. L'evidenza suggerisce ora che l'epigenetica, cioè cambiamenti ereditabili ma reversibili in funzione del gene senza cambiamenti nella sequenza nucleotidica, lega genetica e ambiente nel plasmare la funzione endocrina. Meccanismi epigenetici, tra cui la metilazione del DNA, modificazione degli istoni, e microRNA, ripartiscono il genoma in domini attivi e inattivi,

in base alle modifiche ambientali, endogene ed esogene, le fasi di sviluppo, la creazione di plasticità fenotipica che può spiegare la variabilità endocrina, interindividuale e nella popolazione.

E' chiaro, quindi, che la genetica da sola non è sufficiente a spiegare le relazioni interdipendenti, dinamiche e complesse, tra il sistema endocrino e i cambiamenti ambientali, endogeni ed esogeni. La genetica da sola, infatti, non riesce ad affrontare le questioni legate ai progressivi cambiamenti nelle funzioni endocrine nel corso della vita di un individuo, l'origine precoce dei disturbi endocrini, la discordanza fenotipica tra gemelli monozigoti e i rapidi spostamenti nei modelli di malattia tra le popolazioni che vivono grandi cambiamenti nello stile di vita, come l'immigrazione. Evidenze crescenti suggeriscono ora che l'epigenetica sia l'anello mancante tra la genetica, l'ambiente e la funzione endocrina. A questo proposito, la genetica fornisce una base per le modifiche epigenetiche e uno schema d'azione ormonale. Tuttavia, la grande variabilità nella funzione endocrina e nella predisposizione alle malattie endocrine connesse tra individui o popolazioni è chiaramente determinata da epigenetica. L'epigenetica serve come meccanismo che mediazione la continua 'modifica' del genoma o dei "segni" epigenetici stabiliti nei primi anni di vita da esposizioni ed esperienze durante la vita adulta. Questo paradigma ha ampliato la visione statica e gene-centrica degli attributi fenotipici a una visione più plastica e adattiva, modellata dall'epigenetica.

Per tornare all'argomento in questione, si ricorda che la resistenza all'insulina è un esempio di disregolazione epigenetica, con la conseguente perdita di funzione in un asse endocrino nel corso del tempo, quando si è costantemente sfidati da cambiamenti ambientali come deficit dietetici specifici. È una condizione in cui quantità normali d'insulina non sono sufficienti a produrre una risposta normale in organi/tessuti insulino-sensibili come il fegato, muscolo, tessuto adiposo e verosimilmente osso che svolgono tutti un ruolo importante nel corso dell'eziologia e delle caratteristiche cliniche dei pazienti con DM2, ipertensione, malattia coronarica^[39] o osteoporosi. Recenti studi sugli effetti della limitazione della "fornitura" di specifiche vitamine del gruppo B e metionina nella dieta peri-concezionale di femmina di pecora matura hanno trovato un alterato stato di metilazione nel 4% delle isole CpG nel genoma nel fegato

fetale. Questi cambiamenti epigenetici dieta-indotti nel fegato della progenie affetta, sono associati a un aumento del peso corporeo e adiposità, ipersensibilità agli allergeni, resistenza all'insulina e ipertensione rispetto alla prole di pecore alimentate con una dieta non ristretta^[40]. Tali dati forniscono la prima prova che una carenza di elementi dieta-specifici durante primi anni di vita può modificare la suscettibilità a malattie della prole durante l'età adulta attraverso la riprogrammazione epigenetica^[40]. Questo sposta la finestra di vulnerabilità di origine precoce della malattia vicina al momento della fecondazione, quando l'informazione genetica paterna e materna è rimescolata e segregata.

Nel futuro, dovremmo porre la nostra attenzione su questioni comunemente sollevate: 1) se i cambiamenti epigenetici indotti da esposizioni ambientali o scelte di vita in una generazione può essere passato alla successiva; e 2) se questi cambiamenti 'ereditati' possono essere invertiti al momento della rimozione delle esposizioni o attraverso modifiche dello stile di vita. Le risposte alla prima domanda è di fondamentale importanza per la prevenzione primaria di disturbi endocrini come l'obesità, l'osteoporosi e tutte quelle condizioni con alterato metabolismo energetico, e le risposte alla seconda aprirebbero la porta all'uso di farmaci epigenetici o interventi per l'inversione dei disturbi endocrini con una forte eziologia epigenetica. Le opportunità per applicare l'epigenetica per la prevenzione e il trattamento di disturbi endocrini e del metabolismo energetico, ingenerale, sono infinite e certamente emergeranno rapidamente nel prossimo futuro.

BIBLIOGRAFIA

1. Wysolmerski JJ. Osteocytic osteolysis: time for a second look? *Bonekey Rep.* 2012 Dec 5;1:229.
2. Peterlik M Kállay E, Cross HS. Calcium nutrition and extracellular calcium sensing: relevance for the pathogenesis of osteoporosis, cancer and cardiovascular diseases. *Nutrients* 2013 Jan 22;5(1):302-27.
3. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Min Res* 2011 Feb;26(2):229-38.
4. Devlin MJ, Rosen CJ. The bone-fat interface: basic and clinical implications of marrow adiposity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Feb;3(2):141-7.
5. Zanatta LC, Boguszewski CL, Borba VZ, Kulak CA. Osteocalcin, energy and glucose metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Jul;58(5):444-51.
6. Yadav VK, Yadav VK, Oury F, Suda N, et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell.* 2009 Sep 4;138(5):976-89.

7. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*. 2002 Nov 1;111(3):305-17.
8. Scotece M, Conde J, Abella V et al. Bone metabolism and adipokines: are there perspectives for bone diseases drug discovery? *Expert Opin Drug Discov*. 2014 Aug;9(8):945-57.
9. DiGirolamo DJ, Clemens TL, Kousteni S. The skeleton as an endocrine organ. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Nov;8(11):674-83.
10. Cancela L, Hsieh CL, Francke U, Price PA, Wellendorph P. Molecular structure, chromosome assignment, and promoter organization of the human matrix Gla protein gene. *J Biol Chem*. 1990 Sep 5;265(25):15040-8.
11. Ferron M, Lacombe J. Regulation of energy metabolism by the skeleton: osteocalcin and beyond. *Arch Biochem Biophys*. 2014 Nov 1;561:137-46.
12. Gérard Karsenty & Mathieu Ferron. The contribution of bone to whole-organism physiology. *Nature*. 2012 Jan 18;481(7381):314-20.
13. Hoang QQ, Sicheri F, Howard AJ, Yang DS. Bone recognition mechanism of porcine osteocalcin from crystal structure. *Nature*. 2003 Oct 30;425(6961):977-80.
14. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*. 2010 Jul 23;142(2):296-308.
15. Novack DV. The FOX(O1) blasts off. *Cell Metab*. 2010 Mar 3;11(3):175-6.
16. Zhang W, Deng ZL, Chen L et al. Retinoic acids potentiate BMP9-induced osteogenic differentiation of mesenchymal progenitor cells. *PLoS One*. 2010 Jul 30;5(7).
17. Das SK, Sharma NK, Elbein SC. Analysis of osteocalcin as a candidate gene for type 2 diabetes (T2D) and intermediate traits in Caucasians and African Americans. *Dis Markers*. 2010;28(5):281-6.
18. Korostishevsky M, Malkin I, Trofimov S et al. Significant association between body composition phenotypes and the osteocalcin genomic region in normative human population. *Bone*. 2012 Oct;51(4):688-94.
19. Oury F, Ferron M, Huizhen W et al. Osteocalcin regulates murine and human fertility through a pancreas-bone-testis axis. *J Clin Invest*. 2013 Jun;123(6):2421-33.
20. Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. The uncarboxylated form of osteocalcin is associated with improved glucose tolerance and enhanced beta-cell function in middle-aged male subjects. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009 Nov;25(8):768-72.
21. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M et al. Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2011 Jan;22(1):187-94.
22. Yoshida M, Jacques PF, Meigs JB et al. Effect of vitamin K supplementation on insulin resistance in older men and women. *Diabetes Care* 2008 Nov;31(11):2092-6.
23. Shea MK, Gundberg CM, Meigs JB et al. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jun;89(6):1799-807.
24. Kumar R, Binkley N, Vella A. Effect of phylloquinone supplementation on glucose homeostasis in humans. *Am J Clin Nutr*. 2010 Dec;92(6):1528-32.
25. Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ et al. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Mar;82(3):719-24.
26. Nimptsch K, Hailer S, Rohrmann S et al. Determinants and correlates of serum undercarboxylated osteocalcin. *Ann Nutr Metab*. 2007;51(6):563-70.
27. Aonuma H, Miyakoshi N, Hongo M et al. Low serum levels of undercarboxylated osteocalcin in postmenopausal osteoporotic women receiving an inhibitor of bone resorption. *Tohoku J Exp Med*. 2009 Jul;218(3):201-5.
28. Goliash G, Blessberger H, Azar D et al. Markers of bone metabolism in premature myocardial infarction (≤ 40 years of age). *Bone* 2011 Mar 1;48(3):622-6.
29. Zhou M, Ma X, Li H et al. Serum osteocalcin concentrations in relation to glucose and lipid metabolism in Chinese individuals. *Eur J Endocrinol*. 2009 Nov;161(5):723-9.
30. García-Martín A, Cortés-Berdonces M, Luque-Fernández L et al. Osteocalcin as a marker of metabolic risk in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2011 May;18(5):537-41.
31. Fernández-Real JM, Izquierdo M, Ortega F et al. The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin secretion, sensitivity, and disposal with hypocaloric diet and resistance training. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jan;94(1):237-45.
32. Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O et al. J Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *Bone Miner Res*. 2009 May;24(5):785-91.
33. Pittas AG, Harris SS, Eliades M et al. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar;94(3):827-32.
34. Yeap BB, Chubb SA, Flicker L et al. Reduced serum total osteocalcin is associated with metabolic syndrome in older men via waist circumference, hyperglycemia, and triglyceride levels. *Eur J Endocrinol*. 2010 Aug;163(2):265-72.
35. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jan;94(1):45-9.
36. Saleem U, Mosley TH Jr, Kullo IJ. Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels, and the presence of metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Jul;30(7):1474-8.
37. Bao Y, Ma X, Yang R, et al. Inverse relationship between serum osteocalcin levels and visceral fat area in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):345-51.
38. Winhofer Y, Handisurya A, Tura A et al. Osteocalcin is related to enhanced insulin secretion in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010 Jan;33(1):139-43.
39. Reaven GM. Role of insulin resistance in the pathophysiology of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*. 1993 Nov;9 Suppl 1:5S-12S.
40. Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Dec 4;104(49):19351-6.

La perdita ossea nelle spondiloartriti sieronegative può essere prevenuta?

Giovanni Minisola

Divisione di Reumatologia, Ospedale di Alta Specializzazione "San Camillo", Roma

Riassunto. Il gruppo delle Spondiloartriti Sieronegative comprende molte artropatie infiammatorie, tra le quali la Spondilite Anchilosante e l'Artrite Psoriasica. L'Osteoporosi, una frequente comorbidità delle Spondiloartriti Sieronegative, dipende sia dall'infiammazione locale e sistemica, sia dalla compromissione funzionale. Il sistema RANKL-RANK e il segnale WNT con i suoi inibitori sono coinvolti nella patogenesi della perdita ossea riscontrabile nella Spondilite Anchilosante e nell'Artrite Psoriasica. Nelle Spondiloartriti Sieronegative è aumentato il rischio di frattura associato a Osteoporosi e nella Spondilite Anchilosante le fratture a carico della colonna possono verificarsi anche per traumi di lieve entità. Sulla base della fisiopatologia, è prevedibile che i trattamenti anti-infiammatori esercitino effetti favorevoli sull'osso. Gli agenti biologici che agiscono sul TNF α , sull'IL-17, sull'asse IL-23/17 e sulla subunità p40 di IL-12/23 possono essere utili per contrastare la perdita ossea. I tradizionali farmaci antirassorbitivi impiegati per il trattamento dell'Osteoporosi possono trovare spazio nella strategia terapeutica globale in combinazione con i farmaci biologici.

Parole chiave: spondiloartriti sieronegative, osteoporosi, citochine, perdita ossea, farmaci biologici.

Abstract. The group of Seronegative Spondyloarthritides encompasses many inflammatory arthropaties, such as Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. Osteoporosis, a common comorbidity of Seronegative Spondyloarthritides, is related to both local and systemic inflammation and functional impairment. RANKL-RANK system and WNT signalling with its inhibitors are involved in the pathogenesis of bone loss in Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. In Seronegative Spondyloarthritides osteoporosis-related fracture risk is increased and in Ankylosing Spondylitis spinal fractures can occur in the spine even after a minor trauma. As expected from pathophysiology, treatments effective against inflammation have a positive effect on bone. Biological agents targeting TNF α , IL-17, IL-23/17 axis and p40 subunit of IL-12/23 can be useful to improve bone mineral density. Traditional antiresorptive agents for treatment of Osteoporosis can be considered in combination with biologic drugs.

Keywords: seronegative spondyloarthritides, osteoporosis, cytokines, bone loss, biologic agents.

L'Osteoporosi (OP) è una frequente comorbidità delle malattie reumatiche infiammatorie, che comprendono anche le Spondiloartriti Sieronegative (SpSn)^[1]. Tra le SpSn quelle più studiate quanto a perdita ossea sono la Spondilite Anchilosante (SA) e, in minor misura, l'Artrite Psoriasica (ArPs); in entrambe le condizioni è più elevato il rischio di riduzione della Bone Mineral Density (BMD) e, conseguentemente, di eventi fratturativi^[2,3].

L'aumento del rischio fratturativo associato a riduzione della BMD è stato particolarmente studiato ed è ben noto nella SA^[4]. In tale condizione le fratture a carico della colonna possono verificarsi anche per traumi di lieve entità. La prevalenza delle fratture vertebrali è

molto variabile nei vari studi eseguiti e può arrivare fino al 30%^[5].

Poiché la riduzione della BMD si può osservare sin dalle prime fasi di malattia, è da ritenere che la perdita di massa ossea non sia da ricondurre alla compromissione funzionale e alla conseguente ipomobilità, entrambe tipiche della fase più avanzate di malattia, ma piuttosto adaltrifattorie, in particolare, all'infiammazione locale e sistemica.

I mediatori dell'infiammazione coinvolti nella SA e nell'ArPS hanno un effetto deleterio sul rimodellamento osseo e, pertanto, è da ritenere che i farmaci in grado di neutralizzarli possano avere effetti positivi sulla perdita ossea associata alle due condizioni.

Gli obiettivi principali della terapia delle SpSn sono il controllo dell'infiammazione e la protezione della struttura osteoarticolare. Il danno strutturale a carico della componente ossea delle articolazioni interessate, pur essendo condizionato dalla infiammazione tipica della malattia, riconosce anche meccanismi propri di natura immunologica.

La flogosi delle SpSn, promossa da prostaglandine e citochine infiammatorie (in particolare TNF α , IL-17, asse IL-23/17 e subunità p40 comune a IL-12 e IL-23), causa un danno osseo di entità e rilevanza direttamente proporzionali alla durata del processo infiammatorio, alla sua intensità e ai parametri biochimici correlati.

Poiché il coinvolgimento osseo e le lesioni strutturali conseguenti sono alla base degli esiti invalidanti e disabilitanti nel medio-lungo termine, ne deriva che un importante criterio di valutazione dell'efficacia dei farmaci impiegati nelle SpSn è anche quello di verificare la capacità delle molecole impiegate di intervenire sui processi immuno-flogistici alla base dei tipici fenomeni osteodistruttivi.

In uno studio effettuato in un contesto di primary care è stata rilevata una diminuzione del rischio di fratture cliniche in soggetti con SA trattati con Farmaci Anti-infiammatori Non Steroidei (FANS)^[6]. In un altro studio è stato evidenziato che l'aumento del rischio di frattura si verificava nei pazienti con SA che non assumevano FANS con regolarità^[2]. Peraltro, secondo una più recente esperienza, i pazienti con SA che usano FANS sarebbero esposti a un aumento del rischio di fratture cliniche, probabilmente ascrivibile a condizioni cliniche più gravi^[7]. I dati disponibili circa i rapporti intercorrenti tra utilizzo di FANS e riduzione del rischio fratturativi devono essere interpretati con cautela e devono tener conto delle caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei soggetti studiati.

Il meccanismo patogenetico dell'interessamento osseo promosso dalle citochine infiammatorie vede a livello molecolare l'attivazione di segnali mediati da RANKL e il coinvolgimento del segnale WNT e dei suoi principali inibitori Sclerostina e DKK-1.

Poiché il TNF α è un importante determinante del danno osseo strutturale delle SpSn, l'impiego dei farmaci in grado di bloccare tale citochina rappresenta una strategia efficace per proteggere la struttura ossea e per arrestarne il danno. Il TNF α è, infatti, un potente induttore della formazione osteoclastica e rappresenta, quindi, un importante legame molecolare tra infiammazione e lesione ossea.

Il TNF α danneggia la struttura scheletrica in più modi: favorendo l'espressione di RANKL, legandosi direttamente al suo recettore di tipo I sulla superficie dei precursori osteoclastici, favorendo la concentrazione locale di elementi cellulari precursori degli osteoclasti, compromettendo la funzione anti-osteoclastogena delle cellule T-reg, promuovendo la formazione di Sclerostina e DKK-1. I molteplici effetti svolti dal TNF α sulla formazione e sull'attività degli osteoclasti spiegano come il suo blocco farmacologico sia in grado di inibire considerevolmente la formazione e lo sviluppo di danno osseo in corso di SpSn.

I farmaci oggi disponibili per neutralizzare il TNF α sono Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab e Infliximab (del quale sono disponibili anche due biosimilari).

Numerosi studi in pazienti con SA hanno dimostrato un favorevole effetto degli anti-TNF α sulla BMD. Una review sistematica di otto studi, tra cui uno randomizzato e controllato, ha valutato 568 pazienti con SA e ha dimostrato un aumento medio della BMD pari a 8.6% e 2.5% in corrispondenza rispettivamente della colonna lombare e dell'anca^[8].

In considerazione del complesso e rilevante ruolo patogenetico svolto da IL-17 nel determinismo del danno osseo associato alla SA e all'ArPs, l'impiego di agenti biologici neutralizzanti tale citochina può svolgere effetti favorevoli osteoprotettivi in entrambe le condizioni^[9].

Nei pazienti con ArPs è stata ripetutamente segnalata una bassa BMD con prevalenza molto variabile. Secondo quanto emerge da una recente revisione sistematica della letteratura, le evidenze circa un'associazione tra ArPs e riduzione della BMD necessitano di conferme e, pertanto, sono necessari approfondimenti mediante studi longitudinali ben disegnati^[3].

Ben definite sono invece le caratteristiche del danno osseo strutturale tipico dell'ArPs sul quale effetti favorevoli sono stati dimostrati dall'inibizione del TNF α ; effetti altrettanto favorevoli sono prevedibili a seguito di neutralizzazione di IL-17, dell'asse IL-23/17 e della subunità p40 di IL-12/23^[10,11].

Sulla scorta di precedenti favorevoli esperienze nella SA, il Pamidronato, aminobisfosfonato con effetto inibente sul riassorbimento osseo, è stato comparato con Golimumab nella spondiloartriti assiali con risultati clinici sovrapponibili ma inferiori rispetto all'anti-TNF α relativamente ai marcatori flogistici e ai segni di infiammazione rilevabili con Risonanza Magnetica Nucleare^[12].

Non esiste alcuna controindicazione formale all'impiego dei farmaci contro l'OP in prevenzione primaria e secondaria impiegati nella pratica clinica quotidiana nel rispetto delle indicazioni della nuova nota 79 e dei criteri di sicurezza previsti per ciascun farmaco.

Il progresso scientifico ha consentito di identificare sempre più precisamente i meccanismi molecolari e cellulari alla base del danno osseo tipico delle SpSn, il cui trattamento, per essere efficace, deve svolgere non solo attività anti-infiammatoria ma anche osteoprotettiva. Le moderne risorse terapeutiche, neutralizzando in modo selettivo i mediatori coinvolti, permettono di contrastare e contenere il danno osseo, sia esso generalizzato o localizzato. È verosimile che a seguito dell'inibizione delle citochine osteolesive coinvolte nella patogenesi delle SpSn possa ristabilirsi l'omeostasi ossea e possano crearsi le condizioni per il blocco dell'attività osteolesiva. È altrettanto verosimile che i farmaci antiassorbitivi tradizionalmente impiegati per il trattamento dell'OP post-menopausale possano efficacemente concorrere al contenimento della perdita ossea associata alle SpSn.

BIBLIOGRAFIA

1. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases, *Osteoporos. Int.* 2011, 22:421-33
2. Muñoz-Ortego J, Vestergaard P, Rubio JB, et al. Ankylosing spondylitis is associated with an increased risk of vertebral and nonvertebral clinical fractures: a population-based cohort study, *J. Bone Miner. Res.* 2014, 29:1770-6
3. Chandran S, Aldei A, Johnson SR, Cheung AM, Salonen D, Gladman DD. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in psoriatic arthritis: a systematic review, *Semin. Arthritis Rheum.* 2016, Epub ahead of print
4. Montala NJ, Juanola X, Collantes E, et al. Prevalence of vertebral fractures by semiautomated morphometry in patients with ankylosing spondylitis, *J. Rheumatol.* 2011, 38:893-7
5. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study, *J. Rheumatol.* 1994, 21: 1877-82
6. Vosse D, Landewé R, van der Heijde D, van der Linden S, van Staa TP, Geusens P. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study, *Ann. Rheum. Dis.* 2009, 68:1839-42
7. Prieto-Alhambra D, Muñoz-Ortego J, De Vries F, et al. Ankylosing spondylitis confers substantially increased risk of clinical spine fractures: a nationwide case-control study, *Osteoporos. Int.* 2015, 26:85-91
8. Haroon NN, Sriganthan J, Al Ghanim N, Inman RD, Cheung AM. Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014, 44:155-61
9. Rossini M, Viapiana O, Adami S, Idolazzi L, Fracassi E, Gatti D. Focal bone involvement in inflammatory arthritis: the role of IL17. *Rheumatol. Int.* 2016, 36: 469-82
10. McInnes IB, Sieper J, Braun J et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial, *Ann. Rheum. Dis.* 2014, 73:349-56
11. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial, *Ann. Rheum. Dis.* 2014, 73:990-9
12. Mok CC, Li OC, Chan KL, Ho LY, Hui PK. Effect of golimumab and pamidronate on clinical efficacy and MRI inflammation in axial spondyloarthritis: a 48-week open randomized trial, *Scand. J. Rheumatol.* 2015, 44:480-6



Associazione tra infezione da *Helicobacter Pylori* ed osteoporosi

Stefano Gonnelli, Carla Caffarelli

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

Riassunto. L'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) è un batterio spiraliforme, Gram negativo che si localizza nell'antro gastrico configurando un quadro di gastrite acuta superficiale che evolve verso un quadro di gastrite cronica che, a sua volta, può esitare verso l'ulcera gastrica ed il carcinoma gastrico. La localizzazione gastrica scatena una risposta infiammatoria cronica che può avere conseguenze anche in organi extraintestinali quali l'osso. L'infezione da *H. pylori* potrebbe interferire col metabolismo osseo con vari meccanismi. Lo stato infiammatorio cronico che caratterizza la gastrite cronica da *H. pylori*, ed in particolare quella dovuta a ceppi batterici CagA+, con il rilascio in circolo di citochine infiammatorie (IL1, IL6, TNF- α) potrebbe stimolare il riassorbimento osteoclastico dell'osso. Altri possibili meccanismi sono rappresentati da un ridotto assorbimento di calcio e vitamina B12, dalla perdita di peso e da una ridotta secrezione di ghrelina e di altri ormoni prodotti dalla mucosa gastrica. Gli studi che hanno valutato la BMD nei pazienti con infezione da *H. pylori* sono pochi, spesso retrospettivi e non hanno fornito dati solidi. Pertanto, a tutt'oggi i dati della letteratura non sono sufficienti per stabilire se l'infezione da *H. pylori* possa essere considerata un reale fattore di rischio per l'osteoporosi e le fratture da fragilità.

Parole chiave: *H. pylori*, osteoporosi, infiammazione, fattori di rischio, densità minerale ossea (BMD)

Abstract. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is a leading world-wide infectious disease which causes chronic gastritis, peptic ulcers and gastric malignancies. The infection elicits a chronic inflammatory response which may spread to involve extraintestinal organs such as bone. The *H. pylori* infection may interfere with bone metabolism with various mechanisms. The chronic inflammatory state that characterizes chronic gastritis, and in particular that due to *H. pylori* CagA+ bacterial strains, with the release of circulating inflammatory cytokines (IL1, IL6, TNF- α) could stimulate osteoclastic bone resorption. Other possible mechanisms are represented by a reduced absorption of calcium and vitamin B12, by the weight loss and reduced secretion of ghrelin and other hormones produced by the gastric mucosa. Studies on the possible association between *H. pylori* infection and osteoporosis (as defined on the basis of WHO criteria) are rather scarce and, in many ways, contradictory. In conclusion, the *H. pylori* infection with the resulting structural changes in the gastric mucosa and the onset of a chronic inflammation seems to have many negative effects on bone metabolism. However, at present, literature data are not sufficient to determine whether the *H. pylori* infection may be considered a real risk factor for osteoporosis and fragility fracture.

Keywords: *H. pylori*, osteoporosis, inflammatory state, risk factor, bone mineral density (BMD)

EPIDEMIOLOGIA DELL'INFEZIONE DA *H. PYLORI*

Nel 1982 Warren e Marshall, rispettivamente un anatomopatologo e un gastroenterologo australiani, dimostrarono che un batterio (allora definito *Campylobacter pylori*) era capace di vivere nell'ambiente acido gastrico e di indurre gastrite. Questa intuizione ed i successivi studi degli stessi Warren e Marshall hanno dimostrato che tale batterio, più tardi denominato *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) per il suo aspetto spiraliforme è il principale agente eziologico delle più importanti manifestazioni patologiche

gastroduodenali e, per tale motivo, nel 2005, i due medici Australiani sono stati insigniti del Premio Nobel per la Medicina. L'*H. pylori* è un batterio Gram negativo della lunghezza di 2,5-5 μm , di forma curva o spiraliforme (1,5 giri), mobile per la presenza ad un polo di 1-7 flagelli capsulati, con estremità rigonfiata a bulbo. Ha la singolare proprietà di produrre elevate quantità di ureasi, che gli consentono di sopravvivere nell'ambiente acido caratteristico dello stomaco. L'ureasi, infatti, catalizza la scissione dell'urea in CO_2 e ammonio che,

neutralizzando l'HCL, favorisce la creazione di un microambiente alcalino nel quale l'H. pylori può sopravvivere e liberare i fattori di virulenza. L'H. pylori è un batterio ubiquitario, presente nell'acqua e nei fluidi biologici di alcuni animali. Le modalità di trasmissione sono tuttora poco conosciute anche se le più probabili sono quella orale o oro-fecale. Alcuni dati indicano un modello di infezione simile a quello del virus A dell'epatite, associato a situazioni igienico-sanitarie precarie. E' possibile anche il contagio attraverso strumenti endoscopici contaminati^[1]. L'H. pylori è stato isolato nella placca dentale (30% delle persone con infezione da H. pylori) e nella saliva, probabilmente in pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo. In Africa le mamme che masticano il cibo prima di darlo al bambino potrebbero trasmettere l'infezione. Si ritiene che l'infezione venga contratta nella prima infanzia. Per comodità, gli Helicobacter possono essere raggruppati in base alla sede di colonizzazione: stomaco, intestino, fegato, vie biliari. La produzione dell'enzima ureasi sembra essere una caratteristica necessaria per la colonizzazione dello stomaco. Le specie che vivono in ambiente extra gastrico possono invece essere sia ureasi positive che negative. Esistono dati che suggeriscono che certe specie di Helicobacter possono avere un ruolo nella patogenesi di malattie extragastriche. Nell'uomo, alcune specie di Helicobacter isolate frequentemente a livello delle vie biliari, sia nei pazienti che in soggetti normali, sono state chiamate in causa nella patogenesi della calcolosi della colecisti, della colangite sclerosante, del carcinoma del fegato e delle vie biliari^[1].

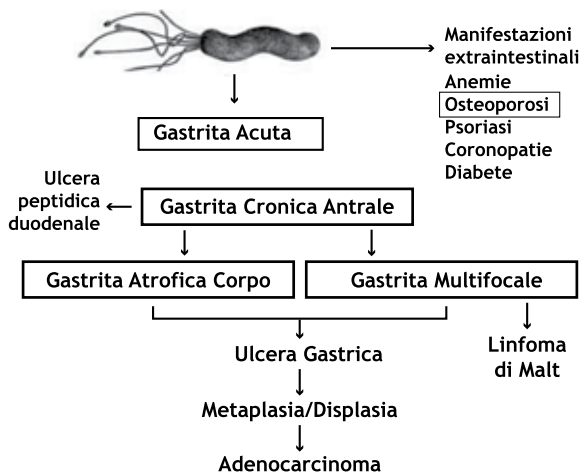
FATTORI DI VIRULENZA E STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE DA H. PYLORI

Alcuni fattori di virulenza sono considerati importanti per l'instaurarsi dell'infezione gastrica: la motilità ad opera dei flagelli, che permette al batterio di penetrare lo strato di muco che ricopre la mucosa, la capacità di aderire alla mucosa per mezzo di una o più adesine di superficie e, soprattutto, la capacità di produrre citotossine. A contatto con la cellula epiteliale H. pylori è in grado di indurre una lesione che si manifesta nella comparsa di numerosi vacuoli citoplasmatici. Tale lesione è secondaria alla produzione di una citotossina denominata VacA (Vacuolating cytotoxin A). Essa è inglobata dalla cellula epiteliale dove causa la fusione fra endosomi e lisosomi, e quindi il vacuolo. La struttura di queste citotossine, la cui sintesi è attivata in ambiente

acido, sembra essere soggetta a variazioni fra i vari ceppi batterici: tutti i ceppi di H. pylori ospitano il gene VacA, ma per ragioni sconosciute il gene è attivo solo in una percentuale dei ceppi di H. pylori. Un secondo fattore patogenetico è la CagA (cytotoxin associated gene) infiammatoria, esercita un'azione chemotattica sui leucociti neutrofili che accorrono dai capillari nella lamina propria fino ad infiltrarsi nell'epitelio. Il rilascio da parte dei leucociti neutrofili di proteasi e di derivati altamente reattivi dell'ossigeno può essere uno dei meccanismi attraverso i quali H. pylori causa l'ulcera peptica. In alcuni studi condotti sulla popolazione dei paesi sviluppati, l'infezione da parte di ceppi di H. pylori CagA positivi è stata messa in relazione alla presenza di ulcera, gastrite atrofica e tumori dello stomaco. Questa associazione non è stata confermata in studi su popolazioni in paesi in via di sviluppo, suggerendo che lo status CagA non è un marker di patogenicità completamente affidabile. Oltre alle due esotossine (VacA e CagA) l'H. pylori è fornito anche, come altri Gram- di endotossine ad attività citotossica e pro infiammatoria.

L'infezione da H. pylori si localizza nella maggior parte dei casi in forma acuta nella regione antrale configurando un quadro di gastrite acuta superficiale che evolve verso un quadro di gastrite cronica. La gastrite cronica può restare limitata all'antra gastrico con normale produzione da parte del corpo di gastrina e di acido con conseguente rischio di ulcera duodenale, oppure localizzarsi nel corpo gastrico ove può indurre ulcera gastrica, gastrite atrofica del corpo, metaplasia intestinale e displasia con possibile trasformazione in adenocarcinoma. Più raramente la gastrite può assumere un aspetto multifocale^[1,2]. Le manifestazioni cliniche associate ad infezione gastrica da H. pylori sono illustrate nella figura 1. Nel corso degli anni l'infezione da H. pylori è stata associata a numerose affezioni extraintestinali quali patologie cardiovascolari (coronaropatie, vasculopatie cerebrali, ipertensione arteriosa), endocrine (diabete, tiroiditi, iperparatiroidismo), ematologiche (anemia sideropenica, porpora trombocitopenia idiopatica), dermatologiche e reumatologiche. Infine, alcuni dati della letteratura hanno fatto ipotizzare un'associazione tra infezione da H. pylori ed osteoporosi. Generalmente le associazioni tra le manifestazioni extraintestinali e l'infezione da H. pylori sono piuttosto deboli e, comunque, insufficienti a giustificare una loro sistematica ricerca.

Figura 1 - Manifestazioni cliniche associate all'infezione da *Helicobacter Pylori*



Il meccanismo comune alla base delle manifestazioni extraintestinali potrebbe essere lo stato infiammatorio cronico che caratterizza la gastrite cronica da *H. pylori*. Infatti, in questa condizione, l'infezione da *H. pylori*, pur essendo limitata alla mucosa gastrica, scatena una risposta infiammatoria ed immunitaria a livello sistemico con up-regolazione delle citochine e di altri mediatori della flogosi^[2,3].

INFEZIONE DA *H. PYLORI* ED OSTEOPOROSI: POSSIBILI MECCANISMI PATOGENETICI

I dati della letteratura sulla possibile associazione tra infezione da *H. pylori* ed osteoporosi sono piuttosto scarsi e, per molti aspetti, contraddittori. La Tabella 1 elenca i meccanismi mediante i quali l'infezione da *H. pylori* potrebbe interferire col metabolismo osseo.

Tabella 1 Meccanismi di danno osseo associati a infezioni da *Helicobacter Pylori*

Inflammatione cronica (TNF- α , IL-1, ILG)
Malassorbimento di Calcio e Vitamina B ₁₂
Riduzione del peso corporeo
Riduzione dei livelli di Ghrelina
Uso degli inibitori della pompa protonica
Ridotta attività aromastatica gastrica (\downarrow Estradiolo)

Lo stato infiammatorio cronico che caratterizza la gastrite cronica da *H. pylori* potrebbe avere un ruolo importante nel condizionare un contenuto minerale osseo ridotto, analogamente a quanto avviene in altre malattie infiammatorie del tratto gastrointestinale. Infatti, nelle malattie infiammatorie si osserva un aumento di alcune citochine quali interleukina 1, interleukina 6, tumor necrosis factor- α (TNF- α) che sono in grado di stimolare il riassorbimento

osseo. Alcuni studi hanno osservato che i ceppi di *H. pylori* positivi per il gene CagA determinano uno stato infiammatorio più marcato con liberazione in circolo di maggiori quantità di citochine infiammatorie che potrebbero stimolare maggiormente il riassorbimento osteoclastico dell'osso; in particolare è noto come l'interleukina 6 stimoli il reclutamento dei precursori degli osteoclasti e la loro differenziazione in osteoclasti maturi^[4]. L'identificazione dei ceppi CagA+ è facile perché la proteina CagA è immunogenica e determina una importante risposta anticorpale^[5].

A supporto di questa ipotesi Figura et al, in uno studio condotto su 80 maschi adulti affetti da osteoporosi e 160 controlli, osservò che i maschi adulti con infezione da *H. pylori* CagA+ presentavano valori di cross-laps (marker di riassorbimento osseo) significativamente più elevati sia rispetto a quelli con infezione da *H. pylori* CagA- che a quelli senza infezione da *H. pylori*^[5]. Nello stesso studio Figura et al osservarono che i maschi adulti con infezione da *H. pylori* CagA+ presentavano valori di estradiolo significativamente ridotti sia rispetto a quelli con infezione da *H. pylori* CagA- che a quelli senza infezione da *H. pylori*^[5]. I ridotti livelli di estradiolo nei maschi con infezione da *H. pylori* CagA+ potrebbero spiegare l'aumentato riassorbimento osseo. E' noto infatti come anche nell'uomo, analogamente a quanto avviene nella donna, la riduzione dei livelli di estradiolo si associ ad un incremento del turnover osseo e ad una riduzione del contenuto minerale osseo^[4]. Non ci sono sicure evidenze che possano spiegare perché i soggetti con infezione da *H. pylori* CagA+ presentano ridotti livelli di estradiolo. Una possibile spiegazione potrebbe essere fornita dall'osservazione che nei pazienti con infezione da *H. pylori* l'attività aromastatica del citocromo P-450 è ridotta soprattutto a livello epatico con conseguente ridotta conversione degli steroidi C19 a estrogeni. Un'altra spiegazione potrebbe derivare dall'osservazione che nei topi le cellule parietali gastriche esprimono i geni dell'aromatasi e della estrogen synthase e svolgono un'attività endocrina rilevante nella secrezione di estrogeni. E' stato ipotizzato che qualcosa di simile avvenga anche nell'uomo e, pertanto, nei maschi con infezione da *H. pylori* CagA+ si realizzerebbe una più marcata compromissione delle cellule parietali gastriche con conseguente minor produzione di estrogeni^[6,7].

I dati della letteratura sul comportamento dei markers del turnover osseo in corso di infezione

da *H. pylori* non sono univoci, infatti Ozdem et al. in uno studio condotto in 41 ragazzi ed adolescenti con infezione da *H. pylori* non osservò alcuna associazione tra infezione da *H. pylori* ed i markers di formazione e riassorbimento osseo^[8].

Inoltre nei casi in cui l'infezione da *H. pylori* evolve verso la gastrite cronica atrofica del corpo gastrico si realizza una ridotta secrezione di acido con ridotta dissoluzione dei sali di calcio ed in particolare di quelli a base di carbonato di calcio, che richiedono un pH basso per liberare il calcio ione. Infatti alcuni studi hanno riportato un ridotto assorbimento di calcio nei pazienti con gastrite cronica atrofica da *H. pylori*^[9].

Un altro possibile meccanismo potrebbe essere legato al malassorbimento della Vitamina B₁₂, infatti i soggetti con infezione da *H. pylori* presentano livelli ridotti di Vitamina B₁₂ e ciò può rappresentare un fattore di rischio per l'osteoporosi soprattutto nelle infezioni da ceppi CagA+ che sono responsabili di quadri più gravi di gastrite atrofica^[8,10]. La ghrelina è un ormone prodotto dalle cellule P/D1 (ossintiche) giacenti sul fondo dello stomaco umano che stimola l'appetito. Infatti, i livelli di ghrelina si incrementano prima dei pasti e decrementano circa un'ora dopo. La ghrelina stimolando l'ipofisi anteriore stimola anche la secrezione dell'ormone della crescita ed è appunto da questa azione che deriva il suo nome. Recettori della ghrelina sono espressi dai neuroni dell'ipotalamo e del nucleo arcuato, pertanto la ghrelina sarebbe in grado di modulare molte attività endocrine. In generale si può affermare che la ghrelina svolge un ruolo complementare alla leptina, la ghrelina infatti stimola l'appetito, riduce il dispendio calorico e tende a far aumentare il peso corporeo. La secrezione di ghrelina risulta essere compromessa in presenza di gastrite cronica atrofica del corpo gastrico ed in particolare nelle infezioni da *H. pylori* CagA+^[11,12]. Una riduzione della secrezione di ghrelina potrebbe giocare un ruolo chiave nel favorire la perdita ossea. Infatti, in uno studio condotto su 135 uomini di età ≥ 55 anni è stata osservata una correlazione positiva tra i livelli circolanti di ghrelina e la densità minerale ossea (BMD) sia a livello vertebrale che femorale^[13].

INFEZIONE DA H PYLORI ED OSTEOPOROSI: DATI CLINICI

Gli studi che finora hanno valutato i rapporti fra infezione da *H. pylori* e osteoporosi sono scarsi e non permettono di trarre conclusioni definitive. In uno studio su 80 pazienti

osteoporotici e 160 controlli Figura et al.^[5] osservarono che la prevalenza di infezioni da *H. pylori* CagA+ era significativamente più elevata nei pazienti osteoporotici che nei controlli mentre non trovarono differenze significative tra i soggetti con o senza infezione da *H. pylori* CagA+ per quanto riguarda la BMD lombare e femorale. Più recentemente uno studio retrospettivo su 370 donne asiatiche anziane con patologie del tratto gastroenterico superiore ha evidenziato come l'infezione da *H. pylori* sia associata ad una maggiore probabilità di avere l'osteoporosi (OR= 2.03)^[14]. Al contrario, uno studio brasiliano specificamente disegnato per valutare l'associazione tra *H. pylori* e osteoporosi nelle donne postmenopausali non ha evidenziato nessuna differenza significativa tra le donne con o senza osteoporosi per quanto riguarda la prevalenza di infezioni da *H. pylori*^[15]. La popolazione di quest'ultimo studio era però troppo bassa (N=50) per poter trarre conclusioni statisticamente significative. Un recente studio cross-sectional su 255 pazienti giapponesi ultracinquantenni ha riportato che la presenza di una infezione da *H. pylori*, valutata con breath test e dosaggio degli anticorpi sierici, rappresenta un fattore di rischio per osteoporosi (OR=3.0)^[16]. Anche un recente studio su 1126 uomini coreani ha osservato che i soggetti con infezione da *H. pylori* presentavano valori di BMD lombare significativamente più bassi rispetto a quelli dei soggetti senza infezione, mentre le differenze non erano significative per la BMD femorale^[17]. Invece, uno studio longitudinal (follow-up >5 anni) condotto su 255 donne iraniane postmenopausali ha rilevato che la presenza di una infezione da *H. pylori* non era associate a modificazioni significative della BMD^[18]. Infine, Upala et al^[19] in una Letter to the Editor del Journal of Bone Mineral Metabolism hanno anticipato i risultati di una metanalisi condotta su cinque studi (1321 pazienti) che escluderebbe significative associazioni tra infezione da *H. pylori* e osteoporosi. E' importante sottolineare come nessuno dei suddetti studi abbia preso in esame se l'infezione da *H. pylori* era associata ad un incremento delle fratture.

CONCLUSIONE

L'infezione da *H. pylori* con le conseguenti alterazioni strutturali della mucosa gastrica e l'instaurarsi di una condizione di infiammazione cronica sembra avere numerosi effetti negativi sul metabolismo osseo. A tutt'oggi però i dati della letteratura non sono sufficienti per stabilire se l'infezione da *H. pylori* possa essere

considerate un reale fattore di rischio per l'osteoporosi e le fratture da fragilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. Helicobacter pylori infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J.* 2016; 39:14-23
2. Sipponen P, Maaros HI. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 2015; 50:657-667.
3. Papamichael KX, Papaioannou G, Karga H, Roussos A, Mantzaris GJ. Helicobacter pylori infection and endocrine disorders: is there a link? *World J Gastroenterol.* 2009 14;15:2701-2707.
4. Pacifici R, Cytokines, estrogen, and postmenopausal osteoporosis--the second decade. *Endocrinology.* 1998; 139: 2659-2661
5. Figura N, Gennari L, Merlotti D, Lenzi C, Campagna S, Franci B, Lucani B, Trabalzini L, Bianciardi L, Gonnelli C, Santucci A, Nuti R. Prevalence of Helicobacter pylori infection in male patients with osteoporosis and controls. *Dig Dis Sci.* 2005; 50:847-852.
6. Giannini E, Fasoli A, Borro P, Chiarbonello B, Malfatti F, Romagnoli P, Botta F, Testa E, Fumagalli A, Polegato S, Savarino V, Testa R. Impairment of cytochrome P-450-dependent liver activity in cirrhotic patients with Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 1967-1973.
7. Ueyama T, Shirasawa N, Numazawa M, Yamada K, Shelangouski M, Ito T, Tsuruo Y. Gastric parietal cells: potent endocrine role in secreting estrogen as a possible regulator of gastro-hepatic axis *Endocrinology.* 2002; 143: 3162-3170.
8. Ozdem S, Akcam M, Yilmaz A, Gultekin M, Artan R. Biochemical markers of bone metabolism in children with Helicobacter pylori infection. *Dig Dis Sci.* 2007; 52: 967-972.
9. Sipponen P, Härkönen M. Hypochlorhydric stomach: a risk condition for calcium malabsorption and osteoporosis? *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45: 133-138.
10. Tucker KL, Hannan MT, Qiao N, Jacques PF, Selhub J, Cupples LA, Kiel DP. Low plasma vitamin B12 is associated with lower BMD: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:152-158.
11. Eun Bae S, Hoon Lee J, Soo Park Y, Ok Kim S, Young Choi J, Yong Ahn J, Hoon Kim D, Don Choi K, June Song H, Hyug Lee G, Choe J, Jin Jang S, Jung HY. Decrease of serum total ghrelin in extensive atrophic gastritis: comparison with pepsinogens in histological reference. *Scand J Gastroenterology,*2016; 51:137-144.
12. Suzuki H, Masaoka T, Hosoda H, Ota T, Minegishi Y, Nomura S, Kangawa K, Ishii H. Helicobacter pylori infection modifies gastric and plasma ghrelin dynamics in Mongolian gerbils. *Gut.* 2004;53:187-194.
13. Gonnelli S, Caffarelli C, Del Santo K, Cadirni A, Guerriero C, Lucani B, Franci B, Nuti R. The relationship of ghrelin and adiponectin with bone mineral density and bone turnover markers in elderly men. *Calcif Tissue Int.* 2008; 83:55-60.
14. Shih-Chun Lin, Koo M, Tsai KW. Association between Helicobacter pylori Infection and Risk of Osteoporosis in Elderly Taiwanese Women with Upper Gastrointestinal Diseases: A Retrospective Patient Record Review. *Gastroenterol Res Pract.* 2014:814756.
15. Kakehasi AM, Mendes CM, Coelho LG, Castro LP, Barbosa AJ. The presence of Helicobacter pylori in postmenopausal women is not a factor to the decrease of bone mineral density. *Arq Gastroenterol.* 2007;44:266-270.
16. Asaoka D, Nagahara A, Shimada Y, Matsumoto K, Ueyama H, Matsumoto K, Nakagawa Y, Takeda T, Tanaka I, Sasaki H, Osada T, Hojo M, Watanabe S. Risk factors for osteoporosis in Japan: is it associated with Helicobacter pylori? *Ther Clin Risk Manag.* 2015 6;11:381-391.
17. Chung YH, Gwak JS, Hong SW, Hyeon JH, Lee CM, Oh SW, Kwon H. Helicobacter pylori: A Possible Risk Factor for Bone Health *Korean J Fam Med.* 2015;36:239-244.
18. Kalantarhormozi MR, Assadi M, Vahdat K, Asadipooya K, Ostovar A, Raissi K, Darabi H, Farrokhi S, Dobaradaran S, Farrokhnia M, Nabipour I. *J Bone Miner Metab.* 2016;34:422-428.
19. Upala S, Sanguankeo A, Wijarnpreecha K, Jaruvongvanich V. Association between Helicobacter pylori infection and osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Metab.* 2016;34:482-483.



Asse PTH, vitamina D ed FGF23

Iacopo Chiodini, Serena Palmieri, Elisa Cairoli, Letizia Roggero, Valentina Morelli, Cristina Eller-Vainicher

UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Cà Granda, Milano; Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

Riassunto. Il metabolismo minerale è regolato dall'interazione tra ormone paratiroideo (PTH), 1,25 diidrossivitamina D (1,25VD) e fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23). Questi ormoni regolano i livelli di calcio, magnesio e fosforo agendo sul rene, tessuto osseo e intestino. A livello degli enterociti la 1,25VD aumenta il passaggio intracellulare di calcio mediante stimolo sulla sintesi di calbindina. A livello renale il PTH stimola la idrossilazione in posizione 1 α della 25idrossivitamina D trasformandola in 1,25VD e aumenta il riassorbimento tubulare di calcio e riduce quello del fosforo. Recentemente si è evidenziato il ruolo fondamentale di FGF23. Questa glicoproteina prodotta da osteociti ed osteoblasti, a livello renale aumenta l'escrezione urinaria di fosforo inibendone il riassorbimento tubulare. Inoltre riduce i livelli di PTH e la sintesi di 1,25VD. Queste azioni dipendono dal legame di FGF23 con il suo co-recettore Klotho.

Parole chiave: osteoporosi, metabolismo minerale, regolazione ormonale

Abstract. The bone mineral metabolism is regulated by the interactions of parathyroid hormone (PTH), fibroblast growth factor 23 (FGF23) and 1,25 dihydroxyvitamin D (1,25VD). These hormones regulate the calcium, magnesium, and phosphorus levels acting on bone, kidneys, and GI tract. For the enterocyte, 1,25VD enhances the intracellular movement of calcium by stimulating calbindin synthesis. In kidney PTH and FGF23 are the key regulators for the transport of calcium and phosphate and VD may have a role. In bone, PTH and CT are the major regulators of cellular calcium and phosphate transport. Recently, an important role for FGF23 in phosphate metabolism has been showed. This glycoprotein is a product of osteocytes and osteoblasts and increases the renal excretion of phosphorus by inhibiting renal tubular reabsorption. The expression of FGF23 is up regulated by serum phosphate and 1,25VD. FGF23 may also inhibit PTH secretion, an action that requires binding to the FGF receptor and the co-receptor Klotho. In this review, we focus on the interaction between FGF23, PTH and vitamin D, on the disorders of altered FGF23 states, and emerging therapies for diseases of FGF23 based upon these findings.

Keywords: osteoporosis, mineral metabolism, hormonal, regulation

INTRODUZIONE

La regolazione del bilancio dei fosfati è fondamentale per le funzioni organiche. Il fosforo intracellulare è coinvolto in funzioni cellulari fondamentali come la sintesi di ATP e la regolazione delle numerosi kinasi e fosfatasi coinvolte nella trasmissione del messaggio intracellulare. Il fosforo extracellulare è fondamentale per la mineralizzazione. Di conseguenza, diversi meccanismi adattativi sin sono evoluti per proteggere lo scheletro dall'ipofosfatemia e dall'iperfosfatemia e per coordinare le modifiche delle necessità di fosfato dell'organismo in risposta alle necessità di mineralizzazione e dell'omeostasi del fosforo. L'ipofosfatemia acuta può determinare miopatia, disfunzione cardiaca e della funzione

dei neutrofili e delle piastrine e fragilità della membrana cellulare dei globuli rossi. L'ipofosfatemia cronica può determinare osteomalacia e rachitismo. L'ipofosfatemia contribuisce sostanzialmente all'iperparatiroidismo secondario tipico ad esempio dei pazienti con insufficienza renale cronica. L'asse ormone paratiroideo (PTH), 1,25 diidrossivitamina D (1,25VD) e fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23) sta acquisendo sempre più importanza nella regolazione del metabolismo del fosforo poiché ne regola l'assorbimento intestinale, la mobilitazione dal tessuto osseo e l'escrezione urinaria. La 1,25VD sintetizzata a livello renale sotto stimolo del PTH aumenta l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo e stimola l'osteoclastogenesi a

livello del tessuto scheletrico determinando un aumento dei livelli di calcio e fosforo ematici. Il PTH, oltre a stimolare la sintesi renale di 1,25VD, aumenta l'escrezione urinaria di fosforo e il riassorbimento renale di calcio. In tal modo, a differenza della 1,25VD, il PTH può aumentare i livelli di calcio, senza un aumento concomitante dei livelli di fosforo. Infine cellule non-epiteliali come osteoblasti e osteociti sembrano in grado di captare le modifiche della fosforemia mediante specifici sensori dei fosfati e conseguentemente produrre sostanze chiamate fosfatoni. Queste proteine, tra le quali FGF23 è la più studiata, sono in grado di regolare le concentrazioni di fosforo agendo a livello renale.

In questa relazione verrà affrontato il ruolo fisiologico dell'asse PTH-1,25VD-FGF23 e l'implicazione delle sue alterazioni nella patogenesi di alcuni disturbi del metabolismo dei fosfati.

SECREZIONE, MECCANISMO D'AZIONE ED ATTIVITÀ BIOLOGICA DI FGF23

FGF23 è un peptide di 251 aminoacidi prodotto da osteoblasti, osteociti e lining-cells. La degradazione intracellulare della molecola attiva è impedita dalla sua glicosilazione in siti specifici da parte di proteine specifiche (GALNT3) e la sua azione dipende dal legame con un recettore (FGFR) e con il co-recettore Klotho.

FGF23 riduce la produzione di cotrasportatori Na-P (Npt2a and Npt2c) responsabili del riassorbimento renale del fosforo a livello del tubulo renale prossimale determinando così aumento della fosfaturia. Inoltre FGF23 diminuisce i livelli di 1,25VD probabilmente riducendo l'espressione della 1,25 idrossilasi ed aumentando l'espressione della 24,25 idrossilasi renali. Infine FGF23 sembra avere un ruolo inibitorio sulla secrezione di PTH, che è tuttavia aumentata nelle forme da eccesso di FGF23 per effetto dei ridotti livelli di 1,25VD. A sua volta la sintesi di FGF23 è stimolata dai livelli di fosforo tramite meccanismi ancora non noti e dai livelli di 1,25VD tramite il recettore per la VD. Inoltre il deficit di ferro aumenta la trascrizione e traduzione del gene per FGF23.

Nei soggetti normali in condizione di aumentata produzione di FGF23 l'ipofosfatemia è prevenuta dall'aumento della degradazione di FGF23. I pazienti con rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante (ADHR) invece hanno elevati livelli di FGF23 resistente alla degradazione. Altri disordini caratterizzati da un aumento di FGF23 sono il rachitismo

ipofosfatemico autosomico recessivo (ARHR), il rachitismo ipofosfatemico relato al cromosoma X (XLH) e l'osteomalacia oncogenica (TIO). Mutazioni di GALNT3, FGF23 e Klotho determinano una riduzione dei livelli di FGF23 o una minore azione di FGF23 e quindi iperfosfatemia e calcinosi tumorale.

FGF23 può essere misurato mediante come molecola intatta o se viene utilizzato un assay C-terminale, come molecola intatta + frammenti C-terminali. Con entrambe le metodiche i pazienti con ADHR, ARHR, XLH e TIO hanno elevati livelli di FGF23. Inoltre FGF23 è elevato nelle malattie renali croniche e sembra essere associato alla progressione delle malattie renali, ipertrofia ventricolare sinistra, eventi cardiovascolari e mortalità. Non è chiaro se in queste patologie i livelli elevati di FGF23 abbiano un ruolo causale oppure dipendano dalla gravità della malattia sottostante. Nei pazienti con calcinosi tumorale dovuta a mutazione di GALNT3 e FGF23 i livelli di FGF23 possono risultare elevati se misurati con metodica C-terminale ma ridotti se misurati con metodica intatta. Nei pazienti con calcinosi tumorale dovuta a mutazione di Klotho si hanno livelli aumentati di FGF23 (misurati con entrambe le metodiche) a causa della resistenza a FGF23.

I Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali nella gestione del paziente con frattura

Ombretta Di Munno

UO Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa,

Riassunto. Negli ultimi anni il numero di individui con fratture è aumentato rapidamente, divenendo un importante problema di salute pubblica in termini di compromissione della qualità di vita e costi economici. Si stima infatti che un terzo delle donne e un quarto degli uomini con età maggiore di 50 anni andrà incontro ad una frattura nell'arco della vita. Nel 2010, 22 milioni di donne e 5,5 milioni di uomini in Europa avevano osteoporosi e si erano verificate 3,5 milioni di nuove fratture. SCOPE, un progetto indipendente per il miglioramento della gestione e del trattamento dell'osteoporosi in Europa, ha evidenziato che l'accesso alla diagnosi e al trattamento di tale malattia è ampiamente inadeguato; infatti meno della metà delle donne ad elevato rischio di frattura viene trattata, nonostante la disponibilità di farmaci efficaci e sostenibili. Sia in Europa che negli USA sono state sviluppate dai Sistemi Sanitari le Fracture Liaison Services (FLS), con l'obiettivo di colmare il gap del trattamento delle fratture. In Italia il Sistema Sanitario Nazionale ha sviluppato i Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali per assicurare un'appropriata gestione del paziente con frattura, ma la loro disponibilità e diffusione è ancora drammaticamente bassa. Sono pertanto urgenti strategie (PDTA, Nota 79) per ridurre l'impatto debilitante delle fratture sul singolo individuo e sul Sistema Sanitario.

Parole chiave: osteoporosi, fratture, appropriatezza, FLS, PDTA

Abstract. The number of people sustaining low trauma fractures has increased steeply in recent decades, constituting a major public health concern in terms of personal suffering and economic cost. It has been estimated that one-third of women and one-fifth of men over the age of 50 years will sustain a major fragility fracture through their remaining lifetime. In 2010, 22 million women and 5.5 million men were estimated to have osteoporosis in the EU; and 3.5 million new fragility fractures were sustained. The SCOPE, an independent project that seeks to raise awareness of osteoporosis care in Europe, reveals that facilities and access to testing for osteoporosis are far from adequate; less than half of women at high risk of fracture are treated despite the high cost of fractures and the availability of affordable medications. Fracture Liaison Service (FLS) programs have been developed in many healthcare systems in Europe and USA, to close the ubiquitous secondary fracture prevention care gap. In Italy the National Healthcare System developed and implemented the Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) aimed at ensuring appropriate management of patients following fracture. Despite the social and economic burden of osteoporosis, the availability of PDTA models is dramatically low. Action (i.e. PDTA, Nota 79) is required for a Italy-wide strategy to reduce debilitating fractures and their impact on individual lives and the healthcare system.

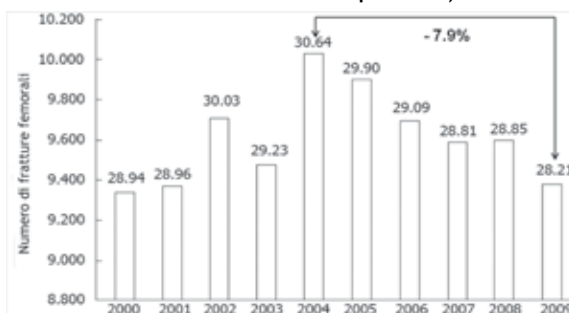
Keywords: osteoporosis, fracture, appropriateness, FLS, PDTA

L'impatto medico e socioeconomico dell'osteoporosi (OP) e delle fratture (Fx) ad essa correlate ha subito un costante e drammatico incremento in questi anni, incremento che purtroppo non si arresterà negli anni futuri per l'invecchiamento della popolazione mondiale. Il numero di individui con età uguale o superiore a 50 anni, il cui rischio di incorrere in una Fx nell'arco della vita

è stimato fra il 20% (per gli uomini) ed il 50% (per le donne)^[1] dai 158 milioni (137 milioni di donne e 21 milioni di uomini) nel 2010, è infatti previsto raddoppiare nel 2040^[2]. Secondo SCOPE (the scorecard for osteoporosis in Europe^[3], lo studio europeo che ha come obiettivo quello di potenziare e migliorare la gestione dei pazienti con OP e Fx attraverso una serie di informazioni raccolte nei 27 paesi della Comunità Europea

(UE) nel 2010, anno a cui si riferiscono i risultati, la prevalenza di OP nella popolazione generale della UE è stata valutata intorno al 5,5% (22,1% e 6,6% rispettivamente nelle donne e negli uomini con età uguale o superiore a 50 anni)^[3], percentuale che si traduce in 27,6 milioni di individui (22,1 milioni di donne e 5,5 milioni di uomini) con OP. Per quanto riguarda l'Italia, le percentuali che emergono da SCOPE, allineate con quelle degli altri paesi della UE, stimano in circa 3,790 milioni gli individui ultracinquantenni (3,042 milioni di donne e 749.237 uomini) con OP. Nello studio epidemiologico di Piscitelli^[4] l'aumento previsto delle donne con età uguale o superiore a 50 anni dal 2010 al 2020 è del 14,8%, che passeranno pertanto da 12,9 a 14,8 milioni; a questo dato è da aggiungere un incremento del 25,8% delle donne ultraottantenni^[4]; il numero stimato di donne con OP postmenopausale, sempre nello stesso periodo, aumenterà del 14,3% passando da 3,3 a 3,7 milioni. Da SCOPE emerge che una donna su tre e un uomo su sei incorrerà in una Fx ed il numero di Fx è previsto aumentare di 0,99 milioni l'anno, passando dai 3,49 milioni del 2010 ai 4,48 milioni del 2025^[3]. Nel 2010 in Europa sono state registrati 3,5 milioni di nuove Fx nei soggetti con età uguale o superiore a 50 anni, 9.500 al giorno e 390 ogni ora^[3,5,6]. Sempre in riferimento al 2010, in Italia sono state registrate 90.000 nuove Fx (di cui circa 70.000 vertebrali), 450 al giorno, 20 ogni ora^[5,6] con un'incidenza di Fx femorali stimata fra 300 e 400 Fx su 100.000 donne all'anno; nel periodo 2010-2025 l'Italia è fra i paesi in cui l'incremento di Fx previsto è compreso fra il 22% e il 33%^[3]. Nello studio di Piscitelli^[4] nel periodo 2010-2020 è previsto, nelle donne in età postmenopausale, un incremento del 17,8% delle Fx totali che passeranno da 285.031 a 335.799; l'incremento maggiore previsto riguarda le Fx femorali (22,3%) che passeranno da 66.499 a 81.351 e da 43.264 a 56.570 nelle donne con età uguale o maggiore di 85 anni, con un incremento del 30,8%^[7]; c'è solo un dato in controtendenza che riguarda una riduzione del 7,9% dell'incidenza di Fx femorali nelle donne con età compresa fra 65 e 74 anni, nel periodo 2004-2009 (figura 1)^[7]. In termini di costi, nel 2010 i costi diretti per le Fx osteoporotiche nei 27 paesi della UE, ammontavano a 24,6 miliardi di euro con 37,4 miliardi di costi totali di cui il 54% riferito alle sole Fx femorali^[3]; in Italia i costi totali ammontavano a 7,031 miliardi, di cui circa 4 miliardi per le sole Fx femorali (tabella 1)^[6].

Fig.1 - Andamento decrescente nel trend di ospedalizzazioni conseguenti a fratture femorali e loro incidenza su 10000 donne l'anno, con età compresa tra 65-74 anni, negli anni 2000-2009 (Registro Nazionale Italiano dei Ricoveri Ospedalieri)



Tab.1 - Costo dell'osteoporosi in Italia in relazione all'età. Dati raccolti nel 2010 su: costi del primo anno post-frattura, costi correlati alla disabilità a lungo termine e costi per la prevenzione delle fratture

ETÀ (anni)	Costi del primo anno post-frattura	Costi per la disabilità a lungo termine	Costi per la prevenzione di una nuova frattura	Costi totali
Donne				
50-74	823.498.045	216.991.128	183.526.818	1.224.015.991
75+	2.110.554.205	1.508.825.198	132.865.817	3.752.245.221
Totale	2.934.052.250	1.725.816.327	316.392.635	4.976.261.212
Uomini				
50-74	570.667.695	156.286.640	28.831.907	755.786.242
75+	763.862.895	520.311.116	15.585.496	1.299.759.507
Totale	1.334.530.589	676.597.756	44.417.403	2.055.545.748
Donne e Uomini				
50-74	1.394.165.739	373.277.768	212.358.725	1.979.802.233
75+	2.874.417.100	2.029.136.314	148.451.313	5.052.004.727
Totale	4.268.582.839	2.402.414.082	360.810.039	7.031.806.960

Da una valutazione della spesa per i trattamenti farmacologici, da SCOPE emerge una spesa di 2,1 miliardi di euro^[3] e in Italia^[6], a fronte dei 7 miliardi circa di costi totali per le Fx, la spesa per la prevenzione secondaria si aggirava sui 360 milioni di euro, una cifra irrilevante se consideriamo l'impatto delle Fx in termini di mortalità, morbilità, spesa sanitaria. Da questi dati emerge dunque che sebbene negli ultimi anni si siano resi disponibili numerosi farmaci efficaci nella prevenzione delle Fx^[8,9], il cui il rischio relativo viene ridotto fino al 70% per quelle vertebrali e fino al 40% per quelle femorali, una minoranza di individui a rischio riceve un trattamento^[3] ed il "treatment gap" cioè la percentuale di pazienti che, pur avendo necessità di trattamento, non viene trattata risulta molto elevata in Europa^[3], in Italia^[3,5,6], in USA^[10] evidenziandosi una percezione della patologia osteoporotica decisamente sconcertante. Infatti, seppur con notevoli differenze fra i vari paesi, in Europa su 18,4 milioni di donne ad aumentato rischio di Fx, 10,6 milioni non vengono trattate, con un gap del 57%^[3], gap che in Italia arriva al 59% (tabella 2)^[3,6];

Tab.2 - Numero di donne eleggibili al trattamento, trattate e "treatment gap" negli stati della UE, nel 2010

Country	Number potentially treated (000s)	Number exceeding fracture risk threshold (000s)	Difference (000s)	Treatment gap (%)
Austria	139	282	143	51
Belgium	214	402	188	47
Bulgaria	13	240	227	95
Czech Republic	79	330	251	76
Denmark	87	190	103	54
Estonia	7	48	41	86
Finland	53	172	119	69
France	1,390	2,437	1,047	43
Germany	730	3,231	2,501	77
Greece	333	482	149	31
Hungary	238	332	94	28
Ireland	91	124	33	26
Italy	1,069	2,635	1,566	59
Latvia	12	80	68	85
Lithuania	11	109	98	90
Luxembourg	9	16	7	43
Netherlands	242	605	363	60
Poland	245	1,127	882	78
Portugal	269	425	156	37
Romania	100	599	499	83
Slovakia	75	148	73	49
Slovenia	35	62	27	44
Spain	1,277	1,709	432	25
Sweden	100	358	258	72
UK	1,064	2,298	1,234	54
EU27	7,881	18,441	10,560	57

considerando poi le donne a rischio molto elevato (cioè quelle donne che incorrono in una ulteriore Fx), l'Italia rientra fra i paesi con un gap compreso fra il 45% e il 65%, con una media europea del 45%, ma con una percentuale maggiore di pazienti trattati in questa categoria di rischio (57%), con una media europea del 45%^[3]. Se questa è la situazione europea, le cose non vanno meglio in USA, dove un ampio studio osservazionale recentemente condotto in donne con età uguale o superiore a 55 anni, reclutate dai medici di medicina generale (MMG) ha evidenziato che meno del 20% riceve un trattamento dopo una nuova Fx^[10].

In Italia, la percentuale di donne a rischio molto elevato trattate, che nel 2010 risultava del 57%, al di sopra della media europea^[3], scendeva peraltro a meno del 30% nel 2013, secondo il rapporto OsMed, che rappresenta una panoramica generale nel consumo dei farmaci che l'AIFA pubblica in collaborazione con un network di 39 Aziende Sanitarie distribuite su tutto il territorio nazionale^[11]. Infatti sempre dal rapporto OsMed del 2013, i cui dati si riferiscono ad una popolazione di 18 milioni di assistiti, la percentuale di pazienti trattati con farmaci per l'OP è scesa dal 2011 al 2013 dal 2,4% al 2,2%, trend in discesa confermato nel sud, centro, nord Italia e in tutte le classi di età (da 45 anni ad oltre 75 anni) (tabella 3)^[11] e la percentuale di pazienti con Fx vertebrali o femorali o in terapia con corticosteroidi che viene trattata risulta del 24%^[12]. Come conseguenza della scarsa sensibilità per la patologia osteoporotica nella popolazione, negli "stakeholders" delle politiche sanitarie e nella

classe medica, emerge in Europa, una disponibilità molto spesso inadeguata, di servizi, di strutture, di accesso alle terapie^[3].

Tab.3 - Distribuzione dei pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi per caratteristiche demografiche

	2013			2012			2011		
	N	% assist.*	Var. %	N	% assist.*	Var. %	N	% assist.*	Var. %
TOTALE	294.319	2,2	-2,9	302.960	2,3	-2,8	311.718	2,4	/
Area geografica									
Nord	113.275	1,8	-1,6	115.078	2	-4,6	120.607	2	/
Centro	62.196	2,2	-1,1	62.885	2	-3,4	65.073	2	/
Sud	118.848	2,8	-4,9	124.996	3	-0,8	126.038	3	/
Genere									
Maschio	20.485	0,3	-1,4	20.758	0,3	-4,7	21.776	0,3	/
Femmina	273.854	4,0	-3,0	282.202	4,1	-2,7	289.942	4,3	/
Classi di età									
≤45	2.505	0,0	-8,3	2.733	0,0	-13,9	3.175	0,1	/
46-65	67.333	1,6	-6,9	72.358	1,7	-7,4	78.176	1,8	/
66-75	96.960	6,0	-3,5	100.361	6,3	-1,3	101.686	6,4	/
>75	127.621	8,4	0,1	127.508	8,5	-0,9	128.681	8,6	/
Età media									
	72,9 ± 10,3			72,5 ± 10,3			72,2 ± 10,4		

N = trattati con farmaci per l'osteoporosi di età > 18 anni.
*La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistiti (fonte Ministero della Salute, ASL, Comuni Popolazione) di età > 18 anni.

Da qui la necessità di campagne di sensibilizzazione come la campagna "Capture the Fracture" promossa nel 2012 dalla IOF^[13].

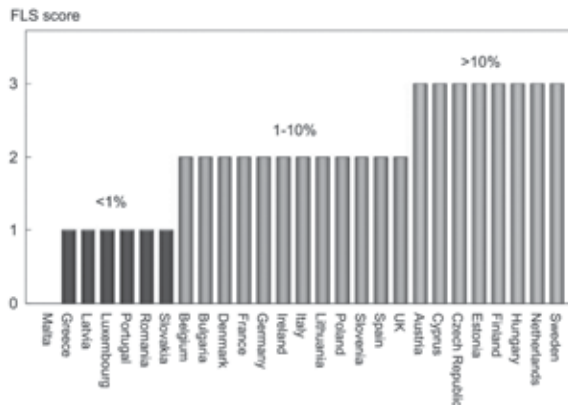
Questa campagna che definisce criteri di identificazione, valutazione, gestione farmacologica e fisiatrica delle Fx, strategie di comunicazione, raccolta di database, fa un particolare riferimento alla realizzazione di strutture multidisciplinari e coordinate, le "Fracture Liaison Services" (FLS)^[3,14-16]. La finalità primaria delle FLS è di impedire che "il paziente con Fx scompaia in una sorta di triangolo delle Bermude fatto da ortopedici, medici di medicina generale e esperti di osteoporosi"^[17] a causa della mancata definizione dei ruoli e dell'integrazione coordinata di ciascuna di queste figure, a cui si aggiungono altre criticità (tabella 4).

Tab.4 - Criticità nella gestione del paziente con osteoporosi severa

gestione del paziente con osteoporosi severa	
❖ criticità	
1.	scarsa conoscenza dell'osteoporosi severa e delle conseguenze
2.	assenza di LG condivise
3.	insufficiente chiarezza nell'identificare le figure responsabili della gestione
4.	mancanza di una figura di riferimento
5.	complessità clinica nel paziente fragile (politerapie)
6.	gestione difficoltosa del follow-up
7.	costi elevati e difficoltà prescrittive per alcuni farmaci
8.	difficoltà di comunicazione e interazione tra figure professionali operanti in ospedale e sul territorio

Sempre da SCOPE^[3] emerge che la percentuale di ospedali con FLS, che è comunque è generalmente piuttosto bassa, in Italia si attesta fra l'1 e il 10% (figura 2)^[3].

Fig.2 - Score di disponibilità di FLS negli ospedali degli stati della UE [audit di IOF]



Le FLS hanno come obiettivo principale l'identificazione del paziente con Fx, la diagnosi differenziale con stratificazione del rischio, l'impostazione terapeutica e fisiatrica, secondo le Linee Guida o il trattamento chirurgico quando necessario, il follow-up del paziente attraverso il coinvolgimento del MMG^[13-16]. Ovviamente le strutture prevedono un approccio multidisciplinare (figura 3), secondo un modello che colleghi fra di loro l'ortopedico, il fisiatra, il geriatra, l'anestesista (quando necessario), il personale infermieristico ed hanno un coordinatore, che ha il ruolo fondamentale di individuare il paziente fratturato, stabilirne il percorso nell'immediato, ma anche creare un contatto con il MMG, possibilmente attraverso un supporto informatico, per facilitare lo scambio di informazioni, che è fondamentale soprattutto nel follow-up^[14,15].

Fig.3 - Approccio multidisciplinare del paziente con fratture



Dove realizzate le FLS hanno ridotto l'incidenza di Fx secondarie e i costi sanitari migliorando sensibilmente la qualità gestionale ed il profilo costi/benefici del paziente fratturato [14, 15, 18-20]. In Italia sono stati realizzati alcuni interventi parcellari, come lo studio T.A.R.Ge.T. Tale studio, promosso dalla Regione Toscana nel

2009^[12,14], aveva come obiettivo la valutazione dell'effetto di una strategia terapeutica antifratturativa, finalizzata alla riduzione dell'incidenza di ri-frattura femorale da fragilità nella popolazione di età uguale o superiore a 65 anni. Tutti i pazienti ospedalizzati in strutture pubbliche o private per Fx femorale venivano presi in carico, alla dimissione dal reparto ortopedico, dal "bone specialist" (reumatologo, endocrinologo, geriatra). Lo studio aveva una fase retrospettiva ed una prospettica di 4 anni, durante la quale venivano organizzati incontri fra bone specialists, ortopedici e MMG, venivano distribuiti opuscoli informativi sulle tematiche dell'OP e delle Fx e periodicamente venivano diffusi via web, su un sito dedicato, informazione sull'evoluzione del progetto. A distanza di un anno dall'inizio dello studio è emerso, come risultato molto apprezzabile, che la percentuale di pazienti fratturati che riceveva una terapia efficace per la prevenzione di ulteriori Fx era passata dal 12% nel 2009 al 24% nel 2010 (figura 4) (newsletter T.A.R.Ge.T. del sett-ott 2011).

Fig.4 - Progetto T.A.R.Ge.T. Newsletter n.6, sett-ott 2011

Progetto T.A.R.Ge.T. della Regione Toscana

Oggi, grazie all'avvio del Progetto Target e al supporto dell'OTODI Toscana e ai presidenti che si sono succeduti, Massimo Ceruso e Patrizio Caldora, il numero degli anziani con frattura femorale che riceve una terapia efficace per la prevenzione di ulteriori fratture è raddoppiato, passando dal 12 al 24% nel 2010 e superando i 1600 pazienti.

Negli ultimi anni si stanno diffondendo sempre più all'interno del nostro Sistema Sanitario i Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA), che rappresentano un nuovo strumento di organizzazione dei servizi, in linea con le FLS europee. I PDTA, ovviamente diversi nei percorsi, in rapporto alle varie patologie (metaboliche, cardiovascolari, neurologiche) a cui sono indirizzati, si identificano come una sequenza predefinita, articolata e coordinata di prestazioni erogate a livello ambulatoriale e/o di ricovero, e/o territoriale, che prevede la partecipazione integrata di diversi specialisti e professionisti (oltre al paziente stesso) a livello ospedaliero e/o territoriale, al fine di realizzare la diagnosi e la terapia più adeguata per una specifica situazione patologica. I PDTA, dovrebbero garantire nel lungo termine la gestione coordinata e la continuità assistenziale ospedale-territorio del paziente, in modo che il territorio possa farsi carico sia dell'accoglienza

del paziente tramite l'integrazione degli interventi socio sanitari che delle strategie di prevenzione secondaria. Tali percorsi prevedono, come nel caso del paziente osteoporotico con Fx (tabella 5), anche interventi di prevenzione primaria, percorsi di formazione a distanza per tutti gli operatori sanitari coinvolti a vario titolo, campagne di informazione per la popolazione e per i familiari del paziente; requisito fondamentale dei PDTA è quello di tenere in conto anche il consumo delle risorse economiche disponibili, in quanto l'appropriatezza dei vari percorsi è "il risultato di un processo decisionale che assicura il massimo beneficio netto per la salute del paziente, nell'ambito delle risorse che la società rende disponibili"^[21].

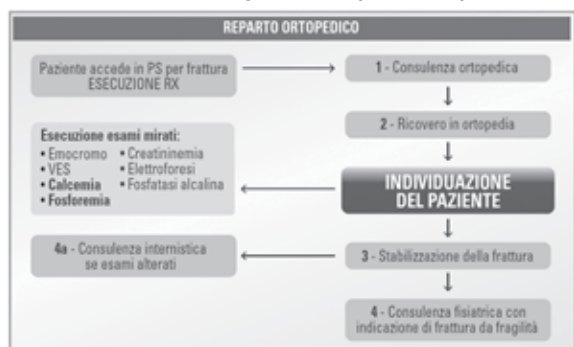
Tab.5 - PDTA per la prevenzione dell'osteoporosi e la riduzione delle fratture da fragilità

Allo scopo di distribuire risorse socio-sanitarie, spesso scarse, in modo equo e con un rapporto costo/efficacia positivo, sono fondamentali i "percorsi assistenziali e di integrazione socio-sanitaria", che includono:

- Percorsi di prevenzione primaria e di interventi sullo stile di vita (alimentazione, attività fisica, abitudini voluttuarie, ecc...)
- Livelli diagnostici (diagnosi clinica, strumentale, biochimica)
- Percorsi assistenziali integrati socio-sanitari per la presa a carico delle persone affette da osteoporosi
- Approccio multidisciplinare del paziente con fratture (ortopedico, fisiatra, reumatologo, geriatra, endocrinologo): Fracture Liaison Services (Fracture Unit)
- Comunicazione al GP del programma di gestione del paziente, supportato dalla possibilità di accesso al database della Fracture Unit
- Percorsi di formazione (anche a distanza) per medici, infermieri, assistenti sociali, operatori sanitari in generale
- Campagne di informazione per la popolazione in generale e per i familiari (fattori di rischio e ausili ambientali, intervento sui deficit visivi, uditivi, posturali, ecc...)

Per quanto riguarda il paziente con Fx, il PDTA prevede vari steps (figura 5), quali l'esecuzione di una radiografia al pronto soccorso, la consulenza ortopedica con compilazione di una scheda di valutazione, che oltre alla diagnosi preveda una valutazione di eventuali fattori di rischio, quindi il ricovero in ortopedia;

Fig.5 - Organizzazione del PDTA e gestione del paziente con frattura da fragilità nel reparto ortopedico



qui il paziente sarà sottoposto ad accertamenti relativi a possibili comorbidità e fattori di rischio (terapie concomitanti, storia personale

e/o familiare di Fx) e dopo la stabilizzazione della Fx si ricorrerà alla consulenza internistica, se necessaria, per alterazioni negli esami e/o comorbidità, e a quella fisiatrica, durante il periodo di degenza. Alla dimissione il paziente verrà poi trasferito nel reparto fisiatrico e qui nei casi più complessi, si ricorrerà al "bone specialist" per l'impostazione della terapia secondo la Nota 79. La Nota è infatti uno strumento regolatorio che pur non interferendo con la libertà prescrittiva del medico, ha la finalità di garantire al cittadino l'uso appropriato di un farmaco, secondo prove di efficacia consolidate. Sarà molto importante in questa fase che segue l'emergenza interventistica, avere come obiettivo oltre la sopravvivenza anche la qualità di vita del paziente fratturato, in un'ottica di visione centrale, utilizzando specifici questionari come il QUALEFFO-41^[12]. Le informazioni che ne derivano orienteranno ovviamente tutto il periodo di rieducazione funzionale agli obiettivi che tale percorso si propone. Alla dimissione dal reparto fisiatrico il paziente verrà inviato in una RSA o a domicilio, dove verrà seguito dal proprio MMG.

Poiché il PDTA rappresenta dunque un percorso di natura interfunzionale, multidisciplinare, intra ed extraospedaliero, l'informatizzazione del percorso riveste un ruolo fondamentale. Purtroppo dai dati attualmente disponibili dell'Osservatorio Innovazione Digitale in Sanità del Politecnico di Milano, risulta che solo il 16% dei PDTA censiti ha un supporto informatico [22] e soltanto otto delle aziende censite hanno informatizzato più del 50% dei loro PDTA. Pertanto la diffusione e la completa valorizzazione ed efficienza dei PDTA richiedono ancora molto lavoro.

A livello europeo è nata l'EPA (European Pathway Association), un organismo internazionale formato da organizzazioni sanitarie, gruppi di utenti, istituzioni accademiche e professionisti che lavorano in favore dello sviluppo, implementazione e valutazione dei PDTA^[23,26].

In conclusione l'OP e le Fx ad essa correlate sono causa di un eccesso di mortalità e morbilità e di un crescente aumento della spesa sanitaria. In Italia, l'incidenza delle Fx è in costante aumento, ma i pazienti sono ancora poco trattati e si sta assistendo ad una ulteriore riduzione dei trattamenti rispetto agli anni precedenti. L'applicazione della Nota 79 e la diffusione dei PDTA dovrebbero rappresentare uno strumento utile per migliorare l'approccio culturale e clinico nei confronti di questa patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Van den Bergh J.P., van Geel T.A., Geusens P.P. Osteoporosis, frailty and fracture: implications for case finding and therapy, *Nat Rev Rheumatol* 2012, 8:163-172.
2. Odén A., McCloskey E.V., Kanis J.A. et al. Burden of high fracture probability world wide: secular increases 2010-2040, *Osteoporos Int* 2015, 26:2243-2248.
3. Kanis J.A., Borgström F., Compston J. et al. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe, *Arch Osteoporos* 2013, 18:144-207.
4. Piscitelli P., Brandi M., Cawston H. et al. Epidemiological Burden of Postmenopausal Osteoporosis in Italy from 2010 to 2020: Estimations from Disease Model, *Calc Tissue Int* 2014, 95:419-427.
5. Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M. et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA), *Arch Osteoporos* 2013, 8:136-251.
6. Svedbom A., Hernlund E., Ivergård M. et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports, *Arch Osteoporos* 2013, 8:137-355.
7. Piscitelli P., Feola M., Rao C. et al. Ten years of hip fractures in Italy: for the first time a decreasing trend in elderly women, *World J Orthop* 2014, 5(3):386-391.
8. Black D.M., Rosen C.J. Postmenopausal osteoporosis, *N Engl J Med* 2016, 374:254-262.
9. Linee Guida SIOMMMS. www.siomms.it/wp-content/uploads/2015/11/Linee-guida-OP_2015.pdf
10. Greenspan S.L., Wyman A., Hooven F.H. et al. Predictors of treatment with osteoporosis medications after recent fragility fractures in a multinational cohort of postmenopausal women, *J Am Geriatr Soc* 2012, 58:650-657.
11. Rapporto OsMed 2013. L'uso dei farmaci in Italia. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/l'uso-deifarmaci-italia-rapportoosmed-2013>
12. Osteoporosi severa: ad ogni paziente il trattamento appropriato, *Osteoporosi.it* 2015, 1:3-19.
13. Åkesson K., Marsh D., Mitchell P.J. et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle, *Osteoporos Int* 2013, 24:2135-2152.
14. Marsh D., Åkesson K., Beaton D.E. et al. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients, *Osteoporos Int* 2011, 22:2015-2065.
15. Holzmüller C.G., Karp S., Zeldow D. et al. Development of a cloud-based application for the Fracture Liaison Service model care, *Osteoporos Int* 2016, 27:683-690.
16. Aizer J., Bolster M.B. Fracture Liaison Services: promoting enhanced bone health care, *Curr Rheum Rep* 2014, 16:455-463.
17. Harrington J. Dilemmas in providing osteoporosis care for fragility fracture patients, *US Musculoskel Rev touch brief* 2006, 11: 64-65.
18. McLellan A.R., Wolowacs S.E., Zimovetz E.A. et al. Fracture liaison services for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture: a cost-effectiveness evaluation based on data collected over 8 years of service provision, *Osteoporos Int* 2011, 22:2083-2098.
19. Mitchell P.J. Best practice in secondary fracture prevention: fracture liaison service, in: *Current Osteoporosis Rep* 2013, 11(1):52-60.
20. Solomon D.H., Patrick A.R., Schousboe J. et al. The potential economic benefits of improved postfracture care: a cost-effectiveness analysis of a Fracture Liaison Service in the US health-care system, *J Bone Min Res* 2014, 29(7):1667-1674.
21. Buetow S.A., Sibbald B., Cantrill J.A., Halliwell S. Appropriateness in health care: application to prescribing, *Soc Sci Med* 1997, 45(2):261-271.
22. Paparella M., Pinelli N. Come il ecosistema sanitario può innovarsi nei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali. Agenda Digitale 2015 Jen 12, recuperato da: http://www.agendadigitale.eu/egov/809_come-guidare-l-innovazione-digitale-in-sanita.htm.
23. Sito dell'E-P-A: <http://e-p-a.org/>.
24. Rotter T., Kinsman L. James E.L. et al. Clinical pathways: effects on professional practice, patient outcomes, length of stay and hospital costs, *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Mar 17, i-170.
25. Richards D.A., Hallberg I.R., a cura di. Complex interventions in health: an overview of research methods, 1 edition. Abingdon, Oxon; New York, NY: Routledge, 2015.
26. Sezione italiana dell'E-P-A: <http://e-p-a.org/new-national-section-italy/>. Cliccando sul bottone giallo, ci si può iscrivere all'E-P-A gratuitamente.

Impatto della comorbidità sulla severità dell'osteoporosi

Antonio Martocchia, Paolo Falaschi

UO Geriatria, Azienda Ospedaliera S. Andrea, Sapienza Università di Roma, Roma

Riassunto. L'osteoporosi ha un'incidenza che aumenta con l'età. Nell'ambito del gruppo di pazienti anziani con osteoporosi, lo stato di salute è molto eterogeneo: alcuni pazienti non hanno altre patologie significative oltre la patologia scheletrica, mentre altri sono affetti da una o più comorbidità. Spesso le comorbidità inducono effetti avversi sulla gestione dell'osteoporosi o aumentano il rischio di cadute e quindi il rischio di frattura. In altri casi, i farmaci impiegati per il trattamento delle comorbidità incrementano il rischio di frattura. La presenza di polipatologia frequentemente si associa ad un aumento del numero delle fratture e quindi alla severità dell'osteoporosi. Un'attenta valutazione delle comorbidità del paziente è necessaria al fine di migliorare il trattamento combinato delle comorbidità stessa e dell'osteoporosi, per ridurre il rischio di frattura.

Parole chiave: osteoporosi, comorbidità, politerapia, CIRS, Charlson index.

Abstract. The incidence of osteoporosis increases with age. The elderly osteoporotic patients are highly heterogenous: some patients have no other disorders than the bone disease, but, on the contrary, some patients are affected by one or more comorbidities. Comorbidity often induces adverse effects on the management of osteoporosis or increases the risk of falls and, then, the risk of fractures. The polyopathy is associated with an increased number of fractures and a more severe osteoporosis.

A careful evaluation of the comorbidities is necessary in order to ameliorate the combined treatment of both polyopathy and osteoporosis and to reduce the risk of fractures.

Keywords: osteoporosis, comorbidity, polytherapy, CIRS, Charlson index.

INTRODUZIONE

L'osteoporosi è una patologia dello scheletro caratterizzata da alterazioni quantitative (ridotta massa ossea) e qualitative (microarchitettura, resistenza, elasticità) dell'osso che comportano un aumentato rischio di frattura. Si distingue un'osteoporosi primitiva (postmenopausale nelle donne e senile nell'uomo) e secondaria (dovuta a numerose patologie e farmaci).

CENNI DI EPIDEMIOLOGIA DELL'OSTEOPOROSI

L'osteoporosi ha un'incidenza che aumenta con l'età, particolarmente evidente dopo l'ottava decade di vita. Utilizzando il criterio del T-score di BMD (Bone Mineral Density) <-2.5 deviazioni standard, misurato a livello vertebrale e femorale, la prevalenza in soggetti con età maggiore di 50 anni raggiunge rispettivamente il 12% e 8% nelle donne, e il 3% e 5% negli uomini^[1,2]. Alterazioni morfologiche vertebrali

sono state presenti nei soggetti anziani con età maggiore di 65 anni d'età in oltre il 20% dei casi^[3]. Le stime epidemiologiche indicano in Italia circa 3.5 milioni di donne ed 1 milione di uomini affetti da osteoporosi. Ogni anno, nella popolazione italiana con età maggiore di 50 anni, il numero di fratture di femore supera le 90.000. Negli USA, a fronte di circa 2 milioni di fratture incidenti per l'anno 2005, è stata stimata una spesa di 17 miliardi di dollari (cifra che sale a 19 miliardi di dollari includendo le fratture prevalenti). Le previsioni per il 2025 si attestano per un aumento di circa 50% nel numero di fratture annue e delle spese relative^[4].

LA COMORBILITÀ NEI PAZIENTI CON OSTEOPOROSI

Nell'ambito del gruppo di pazienti anziani con osteoporosi, lo stato di salute è molto eterogeneo: alcuni pazienti non hanno altre

patologie significative oltre la patologia scheletrica, mentre altri sono affetti da una o più comorbidità. Le più comuni patologie associate sono il diabete mellito, l'insufficienza renale cronica, la malattia infiammatoria cronica e le neoplasie (mammaria per le donne e prostatica per l'uomo)^[3]. Spesso le comorbidità inducono effetti avversi sulla gestione dell'osteoporosi o aumentano il rischio di cadute e quindi il rischio di frattura. Molte sindromi geriatriche come la malnutrizione, la sarcopenia e i deficit neurosensoriali (in particolare il deficit visivo) si accompagnano ad un aumento della tendenza alle cadute. Un'anamnesi positiva per più di 2 episodi di caduta si accompagna ad un incremento del rischio di frattura con un hazard ratio (HR) pari a 1.35^[5]. In alcuni casi la complessità della polipatologia oscura la malattia scheletrica o sottrae l'attenzione del curante sugli accertamenti diagnostici necessari.

Numerosi meccanismi possono condurre all'osteoporosi e alle fratture in presenza di comorbidità, quali l'infiammazione cronica, la riduzione degli steroidi sessuali (menopausa precoce <45 anni), l'alterata qualità dell'osso, il deficit cognitivo, l'ipovitaminosi D, la sarcopenia, l'inattività fisica, l'immobilizzazione e la facilità alle cadute.

L'osteoporosi secondaria può essere sospettata in presenza di un Z-score di BMD <-2.5 (Z-score è il confronto con una popolazione di pari età e sesso)^[6]. L'osteoporosi secondaria è una osteoporosi dovuta ad una specifica condizione clinica. Trattando correttamente la patologia sottostante, l'osteoporosi secondaria può migliorare sensibilmente e con essa il rischio di frattura; in alcuni casi, si può ridurre il trattamento con i farmaci antiosteoporotici. Nell'ambito delle patologie che causano l'osteoporosi secondaria sono da ricordare le malattie infiammatorie (artrite reumatoide, LES, morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa), le endocrinopatie (ipogonadismo, ipopituitarismo, sindrome di Cushing, ipertiroidismo, iperparatiroidismo primitivo, iperprolattinemia, diabete mellito, acromegalia), il malassorbimento (celiachia, anemia perniziosa, gastrectomia), le condizioni ematologiche (mieloma multiplo, malattie mieloproliferative, la mastocitosi sistemica), le patologie scheletriche (malattia di Paget, osteopetrosi, neoplasie primarie o metastatiche ossee) ed altre condizioni (insufficienza renale cronica, insufficienza epatica, trapianto renale)^[6].

In altri casi, i farmaci impiegati per il trattamento delle comorbidità incrementano il

rischio di frattura, quali i corticosteroidi (>5 mg/die di prednisolone o equivalente per >3 mesi), gli antiepilettici (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital), gli ipoglicemizzanti (tiazolidinedioni, empaglifozin), gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina, la l-tiroxina, gli inibitori dell'aromatasi (anastrozolo, letrozolo, exemestane), il tamoxifene, gli analoghi del GnRh, gli immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, metotrexato), il litio, l'eparina, gli inibitori di pompa protonica, gli antiacidi contenenti l'alluminio, gli ACE-inibitori, il medrossiprogesterone acetato depot e gli antipsicotici^[6,7].

L'OSTEOPOROSI SEVERA

Nei pazienti con osteoporosi severa (fratture multiple >2 oppure frattura >1 con T-score <-2.5 oppure T-score <-3)^[6,8], vanno eseguiti esami diagnostici ematochimici ed urinari per la ricerca delle cause di osteoporosi secondarie.

A parte le malattie ematologiche dove l'accertamento bioptico osseo o l'aspirato midollare è parte integrante della flow-chart diagnostica, in casi selezionati, può essere utile l'esecuzione di una biopsia ossea, da parte di un team specialistico, al fine di stabilire l'eziologia e la terapia più appropriata laddove i metodi non invasivi non siano stati conclusivi. Può essere questo il caso delle diagnosi differenziali di osteomalacia, osteodistrofia renale e patologia da basso turnover osseo^[6].

Le donne con osteoporosi con età maggiore di 75 anni hanno una polipatologia maggiore rispetto alle donne senza osteoporosi di pari età^[9].

LA VALUTAZIONE DELLA POLIPATOLOGIA

Un'informazione quanto più dettagliata sulle comorbidità del paziente è necessaria al fine di migliorare il trattamento combinato delle comorbidità e dell'osteoporosi, per ridurre il rischio di frattura e di frattura multipla. Pertanto può essere vantaggioso impiegare le scale della polipatologia utilizzate nella valutazione multidimensionale geriatrica. È stato infatti dimostrato che un punteggio alla scala di polipatologia Charlson index >3 si associa ad un incremento del rischio relativo di frattura d'anca di 1.54 (pari a circa il 50%)^[10]. In questo studio, anche dopo correzione per i fattori confondenti (età, body mass index, fumo, assunzione di alcool, uso di cortisonici ed altre condizioni), le patologie associate indipendentemente con le fratture d'anca sono state il diabete mellito, la BPCO, l'infezione da

HIV, la demenza e la malattia cerebrovascolare^[10]. In un nostro studio, i pazienti anziani, con età superiore a 80 anni, presentavano alla scala CIRS di polipatologia un punteggio di circa 2 al severity index e di circa 5 al comorbidity index, parallelamente ad un deficit cognitivo moderato (MMSE circa 20) e ad una condizione di fragilità (scala di Rockwood pari a 6)^[11].

Vari strumenti sono stati sviluppati per predire il rischio a 10 anni di frattura d'anca o di altri siti, quale il FRAX, patrocinato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, e il suo derivato DeFRA^[12,13].

L'algoritmo di predizione delle fratture (FRAX) è in continua evoluzione per migliorare la sua capacità predittiva, che si basa sulla raccolta di informazioni sull'età, peso e altezza, fumo attivo, uso di alcool, anamnesi personale di frattura e familiare per fratture d'anca, presenza di artrite reumatoide (uso di cortisonici) e di osteoporosi secondaria (epatopatia, diabete mellito tipo 1, ipogonadismo, malnutrizione e tireotossicosi), BMD del collo femorale^[12]. Il DeFRA raccoglie informazioni su peso, altezza, fumo attivo, uso di alcool, anamnesi personale e familiare per fratture (femorali e vertebrali, comprese le non vertebrali non traumatiche dopo i 50 anni), artrite reumatoide e altre connettiviti (artrite psoriasica, sclerodermia, lupus, altre connettiviti), uso di cortisonici, BMD del femore e della colonna, CTX sierico e dati opzionali che non concorrono al calcolo del rischio (come la terapia antiosteoporotica in corso)^[13].

La valutazione della comorbilità (comprese la malattie cardiovascolari, la mobilità ridotta, le malattie respiratorie, malattia di Parkinson) e l'impiego delle scale di comorbilità (come lo score Elixhauser), aggiunto agli algoritmi di predizione dell'evento fratturativo (ad esempio il FRAX) ha migliorato il valore prognostico delle fratture fino al 80%, integrando le informazioni presenti nell'algoritmo FRAX^[14-16].

IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE E CONCLUSIONI

La presenza di comorbilità quali l'artrite reumatoide (o altre connettiviti), il diabete mellito, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, la malattia infiammatoria cronica intestinale, l'AIDS, la malattia di Parkinson, la sclerosi multipla e la grave disabilità motoria, aumentano il rischio di frattura e pertanto riducono la soglia di trattamento antiosteoporotico in prevenzione primaria (da T-score < -4 a T-score < -3)^[17]. Allo stesso modo, il trattamento con farmaci a tipo cortisonici (prednisone equivalente a >5 mg/die per

periodo >3 mesi) o il blocco ormonale adiuvante (in donne con carcinoma mammario o in uomini con carcinoma prostatico) aumentano il rischio di frattura e pongono indicazione al trattamento antiosteoporotico in prevenzione primaria, in donne in menopausa o in uomini con età >50 anni, anche in assenza di un valore di BMD patologico^[17].

La presenza di polipatologia frequentemente si associa ad un aumento del numero delle fratture e quindi alla severità dell'osteoporosi^[18,19]. La severità dell'osteoporosi (>3 fratture, vertebrali o femorali) peraltro richiede un trattamento più aggressivo in prevenzione secondaria (con teriparatide)^[17]. In un recente studio osservazionale in Italia, circa il 35% dei pazienti in trattamento per osteoporosi severa è risultato affetto da polipatologia^[20].

In conclusione, la presenza di polipatologia va attentamente esaminata nell'osteoporosi, con particolare riguardo ai casi di osteoporosi severa. Ulteriori studi clinici che includano i soggetti con osteoporosi e polipatologia sono necessari, al fine di valutare gli outcomes del trattamento in tali pazienti, spesso esclusi dai criteri stringenti dei trials di registrazione dei farmaci.

BIBLIOGRAFIA

1. Viapiana O, Idolazzi L, Orsolini G, Adami S, Rossini M, Gatti D. DXA bone mineral density in males: retrospective study in real life, *Aging Clin Exp Res* 2015, 27:425-430.
2. Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, Poliquin S, Murray TM, Blondeau L, Berger C, Hanley DA, Prior JC; CaMos Research Group. Canadian Multicentre Osteoporosis Study. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos), *Osteoporos Int* 2000, 11:897-904.
3. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S, Giusti A, Malavolta N, Minisola S, Osella G, Pedrazzoni M, Sinigaglia L, Viapiana O, Isaia GC. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis, *Reumatismo* 2016, 68:1-39.
4. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025, *J Bone Miner Res* 2007, 22:465-475.
5. Cauley JA, Wu L, Wampler NS, Barnhart JM, Allison M, Chen Z, Jackson R, Robbins J. Clinical risk factors for fractures in multi-ethnic women: the Women's Health Initiative, *J Bone Miner Res* 2007, 22:1816-26.
6. Sheu A, Diamond T. Secondary osteoporosis, *Aust Prescr* 2016, 39:85-87.
7. Kwok T, Leung J, Zhang YF, Bauer D, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Leung PC; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Does the use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers affect bone loss in older men?, *Osteoporos Int* 2012, 23:2159-2167.

8. Nuti R, Brandi ML, Isaia G, Tarantino U, Silvestri S, Adami S. New perspectives on the definition and the management of severe osteoporosis: the patient with two or more fragility fractures *J Endocrinol Invest* 2009, 32:783-788.
9. Nuño-Solinis R, Rodríguez-Pereira C, Alonso-Morán E, Orueta JF. Comorbidity and healthcare expenditure in women with osteoporosis living in the Basque country (Spain), *J Osteoporosis* 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/205954>.
10. Reyes C, Estrada P, Nogués X, Orozco P, Cooper C, Díez-Pérez A, Formiga F, González-Macías J, Prieto-Alhambra D. The impact of common co-morbidities (as measured using the Charlson index) on hip fracture risk in elderly men: a population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2014, 25:1751-1758.
11. Martocchia A, Frugoni P, Indiano I, Tafaro L, Comite F, Amici A, Cacciafesta M, Marigliano V, Falaschi P. Screening of frailty in elderly patients with disability by the means of Marigliano-Cacciafesta polypathology scale (MCPS) and Canadian Study of Health and Aging (CSHA) scales, *Arch Gerontol Geriatr* 2013, 56:339-342.
12. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data, *Med Care* 1998, 36:8-27.
13. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgstrom F, Strom O, McCloskey E. FRAX® and its application to clinical practice, *Bone* 2009, 44:732-743.
14. Adami S, Bianchi G, Brandi ML, Di Munno O, Frediani B, Gatti D, Giannini S, Girasole G, Minisola G, Minisola S, Nuti R, Pedrazzoni M, Rossini M, Varenna M. Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: project rationale and description, *Clin Exp Rheumatol* 2010, 28:561-570.
15. Dennison EM, Compston JE, Siris FES, Gehlbach SH, Adachi JD, Boonen S, Chapurlat R, Díez-Pérez A, Anderson Jr FA, Hooven FH, LaCroix AZ, Lindsay R, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Maurizio Rossini, Christian Roux, Saag KG, Sambrook P, Silverman S, Watts NB, Greenspan SL, Premaor M, Cooper C, and for the GLOW Investigators. Effect of co-morbidities on fracture risk: Findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW), *Bone* 2012, 50: 1288-293.
16. Byberg L, Gedeberg R, Cars T, Sundström J, Berglund L, Kilander L, Melhus H, Michaëlsson K. Prediction of fracture risk in men: a cohort study, *J Bone Miner Res* 2012, 27:797-807.
17. Nota 79. Determinazione n.589/2015 del 14/05/2015.
18. opini C, Topini D, Cerica G, Nardocci F, Topini G. Osteoporosis and risk of fracture, analysis on a population admitted in rehabilitation post-acute. *Clin Cases Mineral Bone Metab* 2014, 11:129-131.
19. Iolascon G, Resmini G, Gimigliano F. Severe osteoporosis and its identification, *Aging Clin Exp Res* 2011, 23:6-7.
20. Adami S, Maugeri D, Toscano V, Topa G, Carminiti M, Brancati A, Massarotti M, Osella G, Malavolta N, Iolascon G, Cagnoni C, Camozzi V, Corradini C, Nardi A, Migliaccio S, Ulivieri FM, Resmini G, Valle D, Tauchmanová L, Silvestri S; ISSO Study Group. Baseline characteristics of the population enrolled in the Italian Observational Study on Severe Osteoporosis (ISSO), *Clin Exp Rheumatol* 2011, 29:477-484.

Denosumab vs acido zoledronico nel trattamento della perdita ossea

Angela Buffa¹, Elisabetta Rizzoli¹, Saverio Gnudi², Cristiano Maria Francucci³,
Renata Caudarella⁴

¹Medicina Interna Prof. Borghi, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche DIMEC Policlinico S.Orsola-Malpighi; ²Poliambulatorio Specialistico San Camillo - Bologna; ³Dipartimento di Post Acuzie Continuità Assistenziale, UOC di Medicina Riabilitativa INRCA

Riassunto. L'osteoporosi è una malattia cronica caratterizzata da una riduzione della massa e della resistenza ossea con conseguente aumento del rischio di frattura. Gli aminobifosfonati sono i farmaci più utilizzati per la cura dell'osteoporosi postmenopausale. Il loro meccanismo d'azione è dato dalla loro abilità di inibire l'enzima farnesilpirofosfosintetasi e di legarsi all'idrossiapatite. Le differenze in questi due meccanismi giustificano la diversa potenza biologica delle varie molecole di questa classe di farmaci, il più potente dei quali è considerato l'acido zoledronico. Il Denosumab è stato introdotto come nuovo farmaco per la cura dell'osteoporosi. Entrambi Zoledronato e Denosumab agiscono inibendo gli osteoclasti, lo zoledronato inducendo la loro apoptosi, mentre il Denosumab, interferendo con il sistema OPG/RANKL/RANK, inibisce la maturazione, la differenziazione e la fusione dei precursori degli osteoclasti, inibendo così la formazione di osteoclasti maturi. È stata descritta l'influenza dello Zoledronato e del Denosumab sulla via Wnt/beta-catenina. Gli studi di registrazione hanno mostrato che entrambi i farmaci inducono un aumento della BMD, una riduzione dei markers di turnover osseo ed una riduzione del rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore. Gli eventi avversi più seri quali ONJ e fratture atipiche di femore non sono comuni nei pazienti trattati con questi farmaci.

Parole chiave: osteoporosi, acido zoledronico, denosumab, osteoclasti, wnt/beta-catenina pathway

Abstract. Osteoporosis is a chronic bone disease characterized by a decrease of bone mass as well as bone strength leading to an increased risk of bone fractures. Aminobisphosphonates are the most frequently used to treat postmenopausal osteoporosis. Their main mechanism of action is tied to the ability to inhibit the enzyme farnesylpyrophosphatase and to bind to hydroxyapatite. The differences in these two characteristics justify the different biological strength among the different molecules of bisphosphonates, zoledronic acid being the more powerful. Recently Denosumab was introduced as a new anti-osteoporosis drug. Both Zoledronic acid and Denosumab act by inhibiting osteoclasts but with different mechanisms. Zoledronic acid induces osteoclast apoptosis, while Denosumab, by interfering with the OPG/RANKL/RANK system, inhibits the maturation, differentiation and fusion of osteoclast precursors thus inhibiting the formation of mature osteoclasts. The influence of Zoledronic acid and Denosumab on the Wnt/beta-catenin pathway is described. Registration trials have shown that both drugs induce an increase of BMD, a decrease of markers of bone turnover and a decrease of the risk of vertebral, non vertebral and hip fractures. Most serious adverse effect such as ONJ and atypical femoral fractures are uncommon with both drugs.

Keywords: osteoporosis, zoledronic acid, denosumab, osteoclasts, wnt/beta-catenin pathway

L'osteoporosi è una malattia cronica dello scheletro caratterizzata da una riduzione della massa e della resistenza ossea, che provoca un aumento del rischio di frattura. Poiché l'incidenza delle fratture osteoporotiche aumenta esponenzialmente con l'età, è necessario implementare tutte le misure utili per ridurre il rischio di fratture, per mantenere un'adeguata qualità di vita e per assicurare un corretto controllo della spesa sanitaria. Infatti, i costi medici diretti legati al ricovero ospedaliero per fratture osteoporotiche sono

superiori, sia negli uomini che nelle donne, a quelli per il trattamento ospedaliero di molte altre patologie croniche quali eventi cardiovascolari maggiori, carcinoma della mammella, malattie polmonari ostruttive croniche. Poiché l'osteoporosi è una malattia cronica, progressiva richiede un trattamento a lungo termine, anche se i pazienti presentano una scarsa aderenza alla terapia con conseguente riduzione dell'efficacia antifratturativa dei farmaci e aumento della spesa sanitaria. Alcuni autori hanno osservato che allungando

l'intervallo delle somministrazioni farmacologiche si ottiene una maggiore aderenza alla terapia. Attualmente, i farmaci più prescritti per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi, sono i bisfosfonati (BP) somministrati per via orale. Dati recenti indicano che nell'Unione Europea il loro consumo aumenta progressivamente con l'età; infatti, la percentuale di uso sale dal 5% a 50 anni, al 12% a 75 anni e al 17% a 85 anni. I BP rappresentano i farmaci antiassorbitivi di primo impiego nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale. I BP agiscono riducendo il turnover osseo mediante l'inibizione dell'attività osteoclastica indotta dalla loro interferenza sull'enzima farnesil-pirofosfato sintetasi. I BP azotati più usati per il trattamento dell'osteoporosi (alendronato, risedronato, ibandronato e acido zoledronico) presentano sia un diverso grado d'inibizione dell'enzima farnesil pirofosfato sintetasi sia una diversa affinità per i siti di legame dell'idrossiapatite. Più di recente, è stato approvato il Denosumab (DMAb), per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale soprattutto nei soggetti con aumentato turnover o elevato rischio di frattura. Il DMAb è un anticorpo monoclonale IgG2 che inibisce il RANKL modulatore fondamentale per la formazione, funzione e sopravvivenza degli osteoclasti. Come anticorpo circolante, il DMAb si distribuisce in tutte le regioni scheletriche e nei compartimenti ossei: circolando nel sangue e nei fluidi extracorporei modula l'attività degli osteoclasti sia nel tessuto osseo trabecolare che in quello corticale, riducendo rapidamente il riassorbimento osseo, come indicato dalla riduzione massimale dei markers del riassorbimento (telopeptide C). Sia lo Zol somministrato per infusione venosa una volta all'anno sia il DMAb somministrato sottocute ogni 6-mesi aumentano la densità minerale ossea (BMD), riducono i markers del turnover dell'osso BTMs, e riducono il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore. Nonostante i loro effetti sul riassorbimento osseo siano simili, i due farmaci presentano meccanismi di azione distinti. Lo Zol penetra negli osteoclasti maturi, interferendo con la loro funzionalità e sopravvivenza. Viceversa, il DMAb si unisce al RANKL impedendo il suo legame con il recettore RANK presente sulla superficie dell'osteoclasta con conseguente inibizione della maturazione, differenziazione e fusione dei precursori per formare gli osteoclasti maturi. Sembra quindi che, in seguito alla somministrazione del DMAb, l'azione sugli osteoclasti si verifichi in una fase più precoce

del loro sviluppo. Studi recenti hanno dimostrato che gli osteociti rappresentano la fonte principale di RANKL; di conseguenza, il DMAb, che è presente in circolo, può raggiungere gli osteociti e influire sulla loro funzione, mentre lo Zol si lega principalmente alla superficie dell'osso in fase di attivo rimodellamento e ha quindi una limitata possibilità di accesso agli osteociti. La terapia sia con Zol sia con DMAb induce una riduzione del riassorbimento osseo come pure una riduzione dell'osteof ormazione. Negli ultimi anni si è evidenziato il ruolo centrale delle glicoproteine Wntless (Wnt) nella regolazione dell'osteogenesi. Le Wnt attivano diverse vie di segnale intracellulare, dipendenti o meno dalla β -Catenina. Nella via canonica Wnt si lega ai recettori Frizzled e ai co-recettori LRP5 ed LRP6, stabilizzando la β -Catenina citosolica che entra nel nucleo e avvia la trascrizione di geni quali Runx2 e Osx, promuovendo in questo modo il differenziamento e la proliferazione degli osteoblasti. Tuttavia, antagonisti della via di segnale Wnt, quali la sclerostina e dickkopf-1 (Dkk-1) possono modulare l'inibizione della osteof ormazione provocata dagli antiassorbitivi. Sia la sclerostina sia Dkk-1, agiscono mediante il legame e l'internalizzazione dei co-recettori, con distruzione del segnale Wnt. Nel tessuto osseo dei soggetti adulti, la sclerostina viene prodotta quasi esclusivamente dagli osteociti e il Dkk-1 dagli osteoblasti e dagli osteociti in fase di maturazione. Anastasilakis et al. (2013), in un trial testa a testa, hanno valutato gli effetti dello Zol e del DMAb sulla sclerostina e sul Dkk-1, in un gruppo di donne in post-menopausa, con una bassa massa ossea. Gli autori hanno osservato che i due farmaci hanno effetti opposti sulla sclerostina e sul Dkk-1; infatti, l'acido zoledronico riduce la concentrazione sierica sia della sclerostina ($p < 0.001$) sia del Dkk-1 ($p = 0.006$), mentre il DMAb aumenta la concentrazione della sclerostina ($p = 0.003$) ma non modifica quella di Dkk-1. I risultati della letteratura sull'azione dei bisfosfonati sulla concentrazione sierica della sclerostina sono contrastanti. Infatti mentre è stato descritto un aumento della sclerostina dopo trattamento con risedronato e con neridronato, Chung et al. (2012) non hanno osservato modificazioni della sclerostina in gruppi di pazienti trattati con bisfosfonati per via orale. Analogamente per il Dkk-1 è stata riportata una riduzione della concentrazione sierica in un lavoro che confrontava soggetti non trattati con soggetti trattati con bisfosfonati non precisati; viceversa, dopo terapia con neridronato non si osservavano

modificazioni in accordo a quanto descritto da Anastasilakis et al. (2013). In conclusione, i dati di questi autori indicano che lo Zol e il DMAB esercitano effetti opposti sul sistema Wnt, in quanto il primo sopprime i livelli sierici degli antagonisti di Wnt, cioè della sclerostina e di Dkk-1, mentre il secondo aumenta la sclerostina e non modifica il Dkk-1.

Lo Zol e il DMAB rappresentano i farmaci antiassorbitivi più potenti attualmente disponibili per il trattamento dell'osteoporosi. Lo Zol è considerato il BP più potente e i suoi effetti persistono per molti anni dopo la sospensione della somministrazione. Il DMAB induce, un aumento progressivo, della densità minerale ossea (BMD) durante tutto il periodo in cui viene somministrato mentre la sospensione si caratterizza per una rapida reversibilità dei suoi effetti sul turnover osseo e sulla BMD. Un precedente trattamento dei pazienti con bisfosfonati per via orale modifica l'effetto di ogni successivo trattamento sequenziale con altri farmaci incluso il DMAB. Di recente Anastasilakis et al. (2015) hanno valutato se il trattamento sequenziale con DMAB in soggetti già trattati, per un anno, con acido zoledronico, che ha una diversa via e frequenza di somministrazione, presenti gli stessi effetti osservati con gli altri BP. Un gruppo di donne in post-menopausa, trattate con acido zoledronico per un anno, venivano, dopo randomizzazione, trattate con DMAB o con infusione di Zol. Nelle pazienti precedentemente trattate con Zol, il DMAB riduceva il turnover osseo maggiormente rispetto a quelle trattate con infusione di Zol, mentre l'aumento della BMD del rachide lombare era simile. In uno studio recente, Miller et al. (2016) hanno esaminato se il passaggio dal trattamento con bisfosfonati per via orale a quello per via e.v. con Zol o a quello sotto cute con DMAB si associava ad una maggior efficacia e ad un profilo di sicurezza paragonabile, in un gruppo di donne in età post-menopausale con osteoporosi. Gli end points dello studio erano di valutare, dopo 12 mesi di terapia, le modificazioni della BMD a livello del rachide lombare, del radio e del femore (total hip e collo del femore) unitamente a quelle dei marker sierici del turnover osseo. Il gruppo studiato comprendeva 643 donne che venivano suddivise in due sottogruppi per essere poi trattate rispettivamente con DMAB o Zol. L'aumento percentuale della BMD era maggiore nei soggetti trattati con DMAB (rachide lombare +3,2%; Total hip 1,9%; collo del femore +1,2%; terzo distale del radio + 0,6%) rispetto a quelli trattati con Zol (rachide lombare +1,1%; Total

hip 0,6%; collo del femore -0,1%; terzo distale del radio 0 %). La concentrazione assoluta dei CTX e dei P1NP mostrava una riduzione in entrambi i gruppi rispetto al basale, e la percentuale di riduzione dei CTX era significativamente maggiore nei soggetti trattati con DMAB che con Zol ($p < 0.01$). Analogamente la riduzione della concentrazione sierica del P1NP era minore nei soggetti trattati con Zol, ($p < 0.01$). Anche sotto l'aspetto della sicurezza del farmaco, il numero di soggetti che hanno presentato eventi avversi era simile (62,2%) in entrambi i gruppi. Tra gli eventi avversi non sono stati osservati casi d'ipocalcemia, complicanze di guarigione delle fratture, pancreatiti o ONJ. L'incidenza d'infezioni, alterazioni cardiache, ed eczema erano maggiori nel gruppo trattato con DMAB rispetto a quello trattato con Zol. Anche in questo studio Miller et al (2016) si è osservata la presenza di fratture atipiche di femore (rispettivamente 2 nel gruppo trattato con DMAB ed 1 nel gruppo trattato con acido zoledronico); vista la breve durata del trattamento con questi due farmaci gli autori attribuivano la comparsa di questo evento avverso alla precedente terapia con bisfosfonati per via orale per un periodo superiore ai 6 anni. In nessun caso si è osservato lo sviluppo di anticorpi verso il DMAB. In questo trial randomizzato di donne in postmenopausa con osteoporosi, trattate in precedenza, per più di 6 anni con BP per via orale, il passaggio alla terapia con DMAB, rispetto a quella con Zol, portava ad un maggior aumento della BMD in tutti i siti scheletrici, come pure ad una maggiore riduzione dei markers del turnover osseo. Anche nei precedenti studi Miller et al (2016) di donne che avevano assunto BP per via orale per molti anni, il passaggio alla terapia con DMAB induceva un aumento della BMD maggiore rispetto a quello osservato nelle pazienti che continuavano la terapia con bisfosfonati orali (alendronato, risedronato o ibandronato). Inoltre in questo studio, le modificazioni della BMD passando dalla precedente terapia con BP per via orale, al DMAB o allo Zol erano di minor entità rispetto a quelle osservate nei soggetti che non avevano eseguito in precedenza terapia con BP. Questo dato si accorda con una riduzione dello spazio di rimodellamento indotta dalla precedente terapia con BP. Questa ipotesi dell'impatto della precedente terapia con BP è suffragata anche dalla bassa concentrazione dei BTMs all'inizio del trattamento con DMAB o Zol. La riduzione dei BTMs dopo l'inizio della terapia, suggerisce che un ulteriore controllo dell'attività

di rimodellamento possa provocare un ulteriore aumento della BMD. Il diverso comportamento dei markers del turnover osseo di più lunga durata per i CTX nei soggetti trattati con DMAB, transitoria in quelli trattati con Zol, potrebbe spiegare il relativo minor guadagno di BMD osservato in questi soggetti rispetto a quelli trattati con DMAB. I risultati dello studio di Miller et al. (2016) suggeriscono che il DMAB sia un antiassorbitore più potente rispetto allo Zol nei pazienti trattati per lungo tempo con BP per via orale. Il maggior aumento della BMD osservato nelle pazienti in terapia con DMAB può essere correlato alla persistente inibizione del turnover osseo. Il lavoro di Miller completa una serie di trials clinici testa a testa, che indicano un maggior aumento della BMD in tutti i siti scheletrici misurati come pure una maggior riduzione dei BTMs, nel passaggio da una classe di farmaci per il trattamento dell'osteoporosi ad una classe diversa (es. dai BP per via orale al DMAB) anziché passare da un farmaco ad un altro della stessa classe (da un bisfosfonato orale ad un altro).

Denosumab in treatment-naïve and pre-treated with zoledronic acid postmenopausal women with low bone mass; Effect on bone mineral density and bone turnover markers. *Metabolism* 2015; 64: 1291-97.

- Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP et al.. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 June 6:jc20161801.

BIBLIOGRAFIA

- Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Horizon Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-1822.
- Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008;19:733-59
- Cummings S, San Martin J, McClung M, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756-765.
- Anastasilakis AD, Polyzos SA, Toulis KA. Role of wingless tail signaling pathway in osteoporosis: an update of current knowledge. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18:383-388.
- Gatti D, Viapiana O, Adami S, Idolazzi L, Fracassi E, Rossini M. Bisphosphonate treatment of postmenopausal osteoporosis is associated with a dose dependent increase in serum sclerostin. *Bone*. 2012;50:739-742.
- Anastasilakis AD, Polyzos SA, Gkiomisi A, et al. Comparative Effect of Zoledronic Acid Versus Denosumab on Serum Sclerostin and Dickkopf-1 Levels of Naive Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Head-to-Head Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, August 2013, 98(8):3206-3212
- Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4483-92.
- Cosman F, Cauley JA, Eastell R et al. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when it is reasonable to discontinue treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4546-54.
- Anastasilakis AD, Polyzos SA, Efstathiadou A et al.

I bisfosfonati possono incrementare il rischio di infarto?

Nazzareno Malavolta, Elisa Rossi, Angela Buffa

UOS di Reumatologia, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, AOU di Bologna Policlinico S.Orsola-Malpighi, Alma Mater Studiorum Università degli Studi di Bologna

Riassunto. L'osteoporosi (OP) e le malattie cardiovascolari (CV) aterosclerotiche sono due dei più importanti problemi di salute pubblica legati all'invecchiamento ed hanno in comune diversi fattori di rischio. Soggetti con ridotta massa ossea hanno una maggiore problematica di calcificazioni vascolari e di aterosclerosi rapidamente progressiva. I bisfosfonati (BF), utilizzati per prevenire e trattare l'OP, sembrano avere effetti antiaterogeni poiché inducono apoptosi macrofagica, prevengono la formazione di cellule schiumose, riducono i livelli di colesterolo per inibizione della via del mevalonato, hanno effetti antinfiammatori. Studi epidemiologici hanno riscontrato un ridotto rischio di infarto miocardico acuto (IMA) nei pazienti trattati con BF a dosaggi adeguati e stabili nel tempo, tuttavia recentemente è stata riportata una correlazione positiva tra l'uso dei BF e il rischio di IMA in un'ampia casistica di soggetti anziani e con storia di frattura da OP. Uno studio precedente aveva riscontrato un significativo aumento di IMA in pazienti trattati con acido zoledronico. Le evidenze suggeriscono, inoltre, che l'acido zoledronico possa avere un modesto effetto sul rischio di fibrillazione atriale, mentre per i BF orali tale rischio è molto basso. Non è stato riscontrato nessun aumento del rischio di stoke e di morte CV improvvisa correlato all'uso di BF.

Parole chiave: osteoporosi, bisfosfonati, effetti antiaterogeni, infarto miocardico acuto, fibrillazione atriale

Abstract. Osteoporosis (OP) and atherosclerotic cardiovascular disease are two of the most important public health problems related to aging, and they share several risk factors. Subjects with low bone mass have a greater problem of vascular calcification and atherosclerosis rapidly progressive. Bisphosphonates (BP), used to prevent and treat the OP, seem to have antiatherogenic effects since induce macrophage apoptosis, prevent the formation of foam cells, reduce cholesterol levels by inhibiting the mevalonate pathway, have anti-inflammatory effects. Epidemiological studies have found a reduced risk of acute myocardial infarction (AMI) in patients treated with BP at appropriate dosages and stable over time, but recently it has been reported a positive correlation between the use of BP and the risk of AMI in a wide case studies of the elderly and of OP fracture history. An earlier study had found a significant increase of AMI in patients treated with zoledronic acid. The evidence also suggest that zoledronic acid may have a modest effect on the risk of atrial fibrillation, while for oral BP this risk is very low. There was no increase in the risk of stroke and sudden cardiovascular death related to the use of BP.

Keywords: osteoporosis, bisphosphonates, antiatherogenic effects, acute myocardial infarction, atrial fibrillation

L'osteoporosi (OP) e le malattie cardiovascolari (CV) aterosclerotiche rappresentano due dei più importanti problemi di salute pubblica legati all'invecchiamento. Negli Stati Uniti d'America più di 30 milioni di adulti in età avanzata hanno ridotta massa ossea^[1] ed è stato stimato che circa 58 milioni di americani soffrono di malattie CV^[2].

OP e malattie cardiovascolari hanno in comune diversi fattori di rischio come l'età, il fumo di sigaretta, la menopausa, la ridotta attività fisica, la dislipidemia, lo stress ossidativo,

l'infiammazione, l'iperomocisteinemia, l'ipertensione e il diabete^[3-7]. Soggetti con ridotta massa ossea hanno una maggiore problematica di calcificazioni vascolari e di aterosclerosi rapidamente progressiva in confronto a quelli con normale massa ossea^[8,9]. Studi in vivo e in vitro hanno dimostrato la potenzialità delle cellule vascolari di andare incontro al differenziamento osteoblastico^[10,11] e cellule osteoclastosimili sono state riscontrate nelle lesioni aterosclerotiche calcificate umane^[12].

I bisfosfonati (BF), utilizzati per prevenire e trattare l'OP, mostrano effetti antiaterogeni nei modelli animali^[13,14] ed effetti inibitori sulle calcificazioni vascolari arteriose^[15]; essi sono stati associati a ridotta prevalenza di calcificazioni cardiovascolari nelle donne di età maggiore di 65 anni^[16]. I potenziali meccanismi grazie ai quali i BF possono ridurre gli eventi CV aterosclerotici includono: induzione dell'apoptosi macrofagica, prevenzione della formazione di cellule schiumose, riduzione dei livelli di colesterolo per inibizione della via del mevalonato, effetti antinfiammatori^[17,18].

Trials su BF disegnati per studiare gli endpoints CV clinici attualmente sono mancanti.

Studi epidemiologici hanno riscontrato un ridotto rischio di IMA nei pazienti trattati con BF^[19,20]. Utilizzando il database Taiwan National Health Insurance, Kang et al ha dimostrato una riduzione del rischio di IMA del 65% e del rischio di stroke del 21% nei pazienti che avevano ricevuto BF in modo continuativo per almeno un anno^[19]. In una coorte di pazienti con artrite reumatoide, Wolfe et al ha dimostrato una riduzione del rischio di IMA del 28% nei pazienti trattati con BF^[20].

Vestergaard, utilizzando i registri nazionali danesi e valutando nel decennio 1996-2006 oltre 400.000 soggetti^[21], ha riscontrato l'assenza di aumentato rischio di IMA o di aterosclerosi coronarica associata all'uso di terapie antiirassorbitive per OP, ad eccezione di un aumentato rischio di IMA con alendronato che si riduce con l'aumento dell'aderenza al trattamento e all'aumentare della dose. L'autore conclude che questa relazione inversa dose-risposta precluda un aumentato rischio di IMA legato all'alendronato.

Poiché i pazienti aderenti al trattamento a lungo termine con BF hanno più probabilità di avere un migliore stato di salute e di tenere comportamenti più sani rispetto ai soggetti non trattati, tale confronto può tradursi in risultati più favorevoli per i BF (healthy user bias). Tuttavia la possibilità di un effetto protettivo dei BF sugli eventi CV non può essere escluso. L'aumentato rischio di eventi coronarici con basse dosi di alendronato potrebbe essere la manifestazione degli effetti negativi dell'OP sulla predisposizione all'aterosclerosi^[22] ed eventualmente alla terapia con supplementi di calcio, recentemente associata al rischio di IMA^[23]. Al contrario, a dosaggi adeguati e stabili nel tempo, i BF potrebbero prevenire le ossificazioni extrascheletriche a livello dei vasi coronarici, come accade per le ossificazioni

eterotopiche^[24].

In contrasto con queste osservazioni, Pittman et al, recentemente ha riportato una correlazione positiva tra l'uso dei BF e il rischio di IMA in un'ampia casistica di veterani con età maggiore di 65 anni e con storia di frattura da OP^[25]. Nel 2012 Boonen et al, ha riscontrato un significativo aumento di IMA in uomini con età maggiore di 50 anni con OP in terapia annuale con acido zoledronico seguiti per 24 mesi^[26]. Uno studio precedente che ha coinvolto donne con OP postmenopausale in terapia con acido zoledronico, ha dimostrato un significativo aumento del rischio di fibrillazione atriale (FA) nel gruppo trattato con il bisfosfonato rispetto al gruppo placebo^[27]. Sharma et al nel 2014 ha riportato un elevato rischio di FA associato all'uso di BF^[28].

La metanalisi di Kim et al^[29], pubblicata nell'aprile 2015, ha analizzato 58 RCTs e non ha trovato nessuna indicazione che il trattamento con i BF comunemente prescritti (alendronato, ibandronato, risedronato, acido zoledronico) assunti per un periodo di tempo uguale o superiore a 36 mesi, possa avere importanti effetti sugli eventi CV aterosclerotici, in particolare sul rischio di IMA, negli individui con ridotta massa ossea. Le evidenze suggeriscono che l'acido zoledronico possa avere un modesto effetto sul rischio di FA, mentre per i BF orali tale rischio è molto basso. Non è stato riscontrato nessun aumento del rischio di stoke e di morte CV improvvisa.

Concludendo, i dati presenti in letteratura sull'uso dei BF e il rischio di IMA sono contraddittori e non conclusivi. Considerando l'importante efficacia dei BF nel ridurre il rischio di frattura, non sembrano attualmente giustificati cambiamenti nella scelta della terapia per l'OP dettati dal possibile aumento del rischio di eventi CV.

BIBLIOGRAFIA

1. Looker AC1, Melton LJ 3rd, Harris TB, Borrud LG, Shepherd JA. Prevalence and trends in low femur bone density among older US adults: NHANES 2005-2006 compared with NHANES III. *J Bone Miner Res* 2010 Jan; 25(1):64-71.
2. Laslett LJ, Alagona P Jr, Clark BA III, Drozda JP Jr, Saldivar F, Wilson SR, Poe C, Hart M. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(25 Suppl):S1-s49.
3. Adami S, Braga V, Zamboni M, Gatti D, Rossini M, Bakri J, Battaglia E. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int* 2004; 74(2):136-142.

4. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, Cauley JA. High blood pressure and bonemineral loss in elderly white women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1999; 354(9183):971-975.
5. Ginaldi L, Di Benedetto MC, De MM. Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immun Ageing* 2005; 2:14.
6. Graham LS, Tintut Y, Parhami F, Kitchen CM, Ivanov Y, Tetradis S, Effros RB. Bone density and hyperlipidemia: the T-lymphocyte connection. *J Bone Miner Res* 2010; 25(11):2460-2469.
7. McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, Bahtiyar G, Sowers JR. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? *Endocrine* 2004; 23(1):1-10.
8. Shaffer JR, Kammerer CM, Rainwater DL, O'Leary DH, Bruder JM, Bauer RL, et al. Decreased bone mineral density is correlated with increased subclinical atherosclerosis in older, but not younger, Mexican American women and men: the San Antonio Family Osteoporosis Study. *Calcif Tissue Int* 2007; 81: 430-441.
9. van der Klift M, Pols HA, Hak AE, Wittteman JC, Hofman A, de Laet CE, et al. Bone mineral density and the risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam Study. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 443-449.
10. Schor AM, Allen TD, Canfield AE, Sloan P, Schor SL. Pericytes derived from the retinal microvasculature undergo calcification in vitro. *J Cell Sci* 1990; 97: 449-461.
11. Doherty MJ, Ashton BA, Walsh S, Beresford JN, Grant ME, Canfield AE. Vascular pericytes express osteogenic potential in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 828-838.
12. Jeziorska M, McCollum C, Wooley DE. Observations on bone formation and remodelling in advanced atherosclerotic lesions of human carotid arteries. *Virchows Arch* 1998; 433: 559-565.
13. Daoud AS, Frank AS, Jarmolych J, Fritz KE. The effect of ethane-1-hydroxy-1,1- diphosphonate (EHDP) on necrosis of atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 1987; 67(1):41-48.
14. Ylitalo R, Oksala O, Yla-Herttua S, Ylitalo P. Effects of clodronate (dichloromethylene bisphosphonate) on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *J Lab Clin Med* 1994; 123(5):769-776.
15. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(5):817-824.
16. Elmariah S, Delaney JA, O'Brien KD, Budoff MJ, Vogel-Claussen J, Fuster V, Kronmal RA, Halperin JL. Bisphosphonate Use and Prevalence of Valvular and Vascular Calcification in Women MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(21):1752-1759.
17. Santos LL, Cavalcanti TB, Bandeira FA. Vascular effects of bisphosphonates-a systematic review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2012; 5: 47-54.
18. Fiore CE, Pennisi P, Pulvirenti I, Francucci CM. Bisphosphonates and atherosclerosis. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 38-43.
19. Kang JH, Keller JJ, Lin HC. Bisphosphonates reduced the risk of acute myocardial infarction: a 2-year follow-up study. *Osteoporos Int* 2013; 24: 271-277.
20. Wolfe F, Bolster MB, O'Connor CM, Michaud K, Lyles KW, Colon-Emeric CS. Bisphosphonate use is associated with reduced risk of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 984-991.
21. Vestergaard P. Acute Myocardial Infarction and Atherosclerosis of the Coronary Arteries in Patients Treated with Drugs Against Osteoporosis: Calcium in the Vessels and not the Bones? *Calcif Tissue Int* 2012; 90:22-29.
22. Tanko LB, Bagger YZ, Christiansen C. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women. *Calcif Tissue Int* 2003;73:15-20.
23. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341:c3691.
24. Haran M, Bhuta T, Lee B. Pharmacological interventions for treating acute heterotopic ossification. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4: CD003321.
25. Pittman CB, Davis LA, Zeringue AL, et al. Myocardial infarction risk among patients with fractures receiving bisphosphonates. *Mayo Clin Proc* 2014;89(1):43-51.
26. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012;367(18):1714-1723.
27. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809-1822.
28. Sharma A, Einstein AJ, Vallakati A, Arbab-Zadeh A, Walker MD, Mukherjee D, et al. Risk of atrial fibrillation with use of oral and intravenous bisphosphonates. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1815-1821.
29. Kim DH, Rogers JR, Fulchino LA, Kim CA, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(4):e0122646.



Biochemical markers of bone turnover

Letizia Ceccoli¹, Giovanni Riccardi², Oriano Mercante², Renata Caudarella³,
Cristiano Maria Francucci^{2,4}

¹UOC Internal Medicine, San Marino Hospital, San Marino (SMR); ²Postacute and Long Term Care Department, INRCA, Ancona, Italy; ³GVM Care and Research - Casa di Cura Villalba, Bologna, Italy; ⁴San Pier Damiano Hospital, Villa Maria Group Care & Research, Faenza (RA), Italy

Riassunto. Le ossa sono costantemente ristrutturato per far fronte alle esigenze di calcio del corpo e per riparare i danni microscopici. L'intero scheletro è sostituito ogni 10 anni negli adulti, e circa il 10% della massa ossea è coinvolto nel rimodellamento osseo in qualsiasi momento. I marcatori del turnover osseo (BTMs) sono un metodo non invasivo per valutare questo processo. I marcatori del turnover osseo hanno ancora una limitata utilità clinica. Non è normalmente consigliabile utilizzare i marcatori per selezionare soggetti a rischio di fratture, ma misurazioni di base di marker di riassorbimento sono utili prima dell'inizio del trattamento anti-riassorbimento e possono essere controllati a 3-6 mesi per monitorare la risposta e l'aderenza al trattamento. Analogamente, i marcatori di formazione possono essere utilizzati per monitorare agenti formatura ossee. I BTMs possono essere utili anche per monitorare i pazienti durante l'interruzione di trattamento con farmaci, e di aiuto nella decisione su quando la terapia deve essere ricominciata. Recenti raccomandazioni del gruppo di lavoro sul Bone Marker Standard propongono l'uso sistematico di siero procollagene di tipo 1 propeptide N-terminale (P1NP) e siero telopeptide C-terminale di tipo 1 collagene (CTX) rispettivamente come riferimento marcatori biochimici di formazione ossea e il riassorbimento osseo.

Parole chiave: marcatori del turnover osseo, rimodellamento osseo, formazione ossea, riassorbimento osseo, osteoporosi

Abstract. Bones are constantly remodelled to cope with the body's calcium requirements and to repair microscopic damage. The entire skeleton is replaced every 10 years in adults, and around 10% of the bone mass is involved in bone remodeling at any one time. Bone turnover markers (BTMs) are a non-invasive method of assessing this process. BTMs still have limited clinical utility. It is not routinely recommended to use BTMs to select subjects at risk of fractures, but baseline measurements of resorption markers are useful before beginning of anti-resorptive treatment and can be checked 3-6 months later to monitor response and adherence to treatment. Similarly, formation markers can be used to monitor bone forming agents. BTMs may also be useful to monitor patients during drug holiday and aid in the decision as to when therapy should be recommenced. Recent recommendations by the Bone Marker Standards Working Group propose the systematic use of serum procollagen type 1 N-terminal propeptide (P1NP) and serum C-terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX) as reference biochemical markers of bone formation and bone resorption, respectively.

Keywords: bone turnover markers, bone remodeling, bone formation, bone resorption, osteoporosis

The skeleton provides the mechanical support of the body and a reservoir for normal mineral metabolism. Bone is a specialised connective tissue consisting primarily of type 1 collagen (90%) with small amounts of non-collagenous proteins such as osteocalcin (OC), glycoproteins and proteoglycans. Inorganic calcium and phosphate form hydroxyapatite crystals which mineralize the organic matrix. The bone quality is determined by the bone density and qualitative determinants of the bone strength, such as: the rate of bone turnover, the extent of trabecular connectivity, the cortical and periosteal bone size, and the skeletal

morphometry. Maintenance of an adequate bone mass, an appropriate mechanical property, and an integrity of the skeleton requires constant bone remodeling (or turnover). This process involves simultaneous resorption and formation of the bone, contrary to bone modeling (formation), which is associated with an increase in bone mass and strength because of prevalent osteoblast activity in comparison to osteoclasts. The remodeling results in the repair of skeletal microinjuries, in the adaptation of the skeleton to constant mechanical load associated with everyday activities, and in the release into circulation of

growth factors and minerals (calcium and phosphate) which are stored in matrix. The phenomenon of bone turnover reflects activity of the two cellular populations: osteoclasts, involved in the resorption of bone tissue, and osteoblasts, that form the new bone. However, osteocytes located within the mineralized bone matrix, seem to play a superior role in the regulation of bone remodeling at a cellular and molecular level. Bone remodeling occurs in discrete foci of cells called basic multicellular units (BMU). It is a cyclical process essential for skeletal integrity and comprises four phases: resorption, reversal, formation and a resting phase. In the healthy young adult skeleton, bone turnover is in balance and no net loss of bone occurs. The rate of bone remodeling is influenced by mechanical stress, systemic hormones and local factors (such as cytokines, chemokines, and growth factors). The changes in bone remodeling are reflected by BTMs which are produced during different phases of remodeling and which reflect enzymatic activities of osteoblasts and osteoclasts or breakdown products of bone tissue. At present, the most specific and sensitive markers of bone formation are serum total OC, the bone isoenzyme of alkaline phosphatase (BALP), and the P1NP. P1NP is derived from its precursor procollagen which contains amino- and carboxy-terminal extensions. These are removed enzymatically during extracellular processing, resulting in the production of P1NP which is released into the blood, whereas the central part of the molecule is incorporated into the bone matrix. Since P1NP is generated in a stoichiometric fashion, the propeptide is considered quantitative measure of newly formed type 1 collagen. Although most serum P1NP originates from bone, a small amount may originate from skin, cartilage and tendon as type 1 collagen matrix is also present in these tissues. BALP is a membrane-bound enzyme located on the outer surface of osteoblasts, most probably involved in the regulation of the mineralisation of osteoid. OC is a small non-collagenous protein synthesised by osteoblasts. It contains three gamma-carboxyglutamic residues which are converted to gamma-carboxyglutamate (Gla), by vitamin K-dependent post-translational carboxylation, which bind calcium. The carboxylation process leads to a conformational change in protein which allows the binding of OC with hydroxyapatite. For the evaluation of bone resorption, most currently available assays are based on the detection in serum or urine of breakdown

products of type 1 collagen. These include:

- collagen hydroxypyridinium crosslinks pyridinoline (PYD) and deoxypyridinoline (DPD), which stabilize collagen molecule, during the extracellular maturation, by cross-linking among individual collagen peptides;
- the carboxy-terminal type 1 collagen telopeptide which is generated by matrix metalloproteases (CTX-MMP so called 1CTP);
- the crosslinked N-terminal (NTX) and C-terminal (CTX) telopeptide of type 1 collagen containing the crosslinking site, that are generated by cathepsin K.

Recently an expert group from the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) has performed a comprehensive review of the available data and has recommended the systematic use of serum P1NP and serum CTX as reference biochemical markers of bone formation and bone resorption, respectively.

However these markers have some limitations:

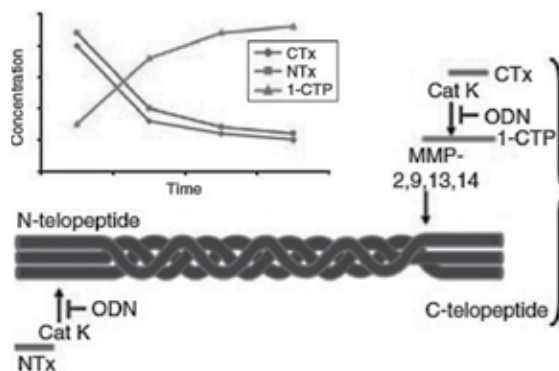
- a variability pre-analytical, analytical and post-analytical, that is less changeable in bone formation than resorption markers and in serum than urinary markers;
- a lack of tissue specificity for bone;
- an inability to distinguish the metabolic activity of the different skeletal compartments, although they can be differently affected by diseases and treatments;
- a lack of ability to investigate the bone tissue quality, an important determinant of skeletal fragility;
- and an inability to reflect osteocyte activity or periosteal apposition.

To address these limitations, new developments in markers of bone metabolism have been recently achieved. These new BTMs reflect specific physiological mechanisms in the bone or other organs and include assays for:

- **periostin (osteoblast-specific factor OSF-2)**, a matricellular protein preferentially localized in the periosteal tissue that stimulates osteoblast functions and bone formation through integrin receptors and Wnt-β-catenin pathways and which seem to predict more specifically the risk of non vertebral fracture independently of bone mineral density (BMD);
- **dickkopf-1**, an antagonistic inhibitor of the WNT signaling pathway involved in bone formation and vascular calcification;
- **sclerostin**, an osteocyte factors which is the major regulator of bone formation in

- response to mechanical loading;
- **circulating microRNAs**, a family of short non-coding RNAs, which are key post-transcriptional repressors of gene expression and play crucial roles as regulators of developmental osteogenic signaling pathways controlling osteoblast growth and differentiation, osteoclast-mediated bone resorption activity and bone homeostasis in the adult skeleton;
- **sphingosine 1-phosphate (S1P)**, a biologically active lysophospholipid which acts mainly on osteoclastogenesis via G protein-coupled receptors;
- **cathepsin K**, an osteoclastic enzyme that may be involved in the cardiovascular system and joints;
- **fibroblast growth factor 23 (FGF-23)**, a protein secreted by osteocytes which regulates phosphorus and 1,25(OH)₂D₃ and plays a role in the adverse consequences of declining renal function.

Fig.1 - Schematic representation of collagen with cathepsin K (CatK) cleavage sites. CatK cleaves the N-telopeptide of collagen to generate NTx. A number of matrix metalloproteinases (MMPs) cleave collagen at the C-telopeptide releasing the C-terminal telopeptide of type I collagen (1-CTP) epitope which is further digested by CatK to generate CTx. Inhibition of CatK with odanacatib (ODN) results in a decrease in CTx and NTx levels and an accumulation of 1-CTP



The development of serum and urinary assays for biochemical markers is of high value to investigate the complex pathways of bone metabolism and their alterations in bone diseases, especially in osteoporosis. Studies have shown an association between the circulating levels of these biological markers and fracture risk in postmenopausal women or elderly men, although data require confirmation in additional prospective studies. Moreover, BTMs may also help the clinicians to monitor the efficacy of antiresorptive therapies and bone-forming agents as well as to determine duration of “drug holiday” and when and if medication

should be restarted, even if data are quite limited to support this last use. It is foreseen that with the use of genomics and proteomics, new markers will be developed to ultimately improve the management of patients with osteoporosis.

REFERENCES

- Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev.* 1996; 17(4):333-68.
- Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, Morris HA, Trenti T, Kanis JA. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med.* 2011; 49(8):1271-4.
- Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, McClung M, Morris HA, Silverman S, Trenti T, Wahl DA, Cooper C, Kanis JA; IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011; 22(2):391-420.
- Johansson H, Odén A, Kanis JA, McCloskey EV, Morris HA, Cooper C, Vasikaran S; IFCC-IOF Joint Working Group on Standardisation of Biochemical Markers of Bone Turnover. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2014; 94(5):560-7.
- Orford N, Cattigan C, Brennan SL, Kotowicz M, Pasco J, Cooper DJ. The association between critical illness and changes in bone turnover in adults: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2014; 25(10):2335-46.
- Chapurlat RD, Confavreux CB. Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology. *Rheumatology (Oxford)* 2016.



Management delle infezioni periprotetiche dell'anca

Luca Pietrogrande¹, Alfonso Giubilato, Emanuela Raimondo

UO Ortopedia e Traumatologia AO San Paolo Milano; ¹Dip. Scienze della Salute Università degli Studi di Milano

Riassunto. La comparsa di un'infezione periprotetica è un evento grave che deve essere affrontato in modo multidisciplinare, valutando tutti i fattori nella giusta prospettiva e senza rinunciare a percorrere le strade possibili. Il numero di casi è in forte aumento poiché sono sempre più frequenti le sostituzioni protesiche, in particolare nei pazienti anziani in cui l'età e le comorbidità possono condizionare pesantemente le possibilità chirurgiche. Per il trattamento si presentano diverse opzioni: a partire dalla pulizia con ritenzione della protesi, alla sostituzione protesica in uno o due tempi, che rappresenta la strategia più sicura, fino ad arrivare alla rimozione senza reimpianto della protesi o all'amputazione dell'arto infetto, qualora fallissero i tentativi precedenti.

Parole chiave: infezione periprotetica, sostituzione o rimozione della protesi

Abstract. The occurrence of periprosthetic infection is a major event that needs to be deal in a multidisciplinary way, evaluating all the factors with right perspective and not give up all possible ways. The number of cases is increasing dramatically because of more frequent prosthetic replacements, particularly in elderly patients as they age and comorbidities may heavily influence the surgical options. For treatment there are several options: the cleaning with retention of the prosthesis, the prosthetic replacement in one or two times, that represents the safest strategy, up to the removal of the prosthesis without replanting or the amputation of limb infected, if previous attempts failed.

Keywords: periprosthetic infection, replacement or removal of the prosthesis

INTRODUZIONE

La comparsa di un'infezione periprotetica è un evento sempre grave, con prognosi severa, che deve essere affrontato dall'ortopedico con un valido supporto multidisciplinare, perché il trattamento di queste infezioni è sempre una sfida. Si deve, infatti, cercare di eradicare l'infezione, salvando la funzione articolare, evitando danni iatrogeni. Il numero di pazienti con infezioni periprotetiche è in aumento, per la sempre più grande diffusione degli interventi di sostituzione protesica, ma in realtà i dati dei registri nazionali (quello svedese è il più noto) parlano di incidenza in meno del 2% dei primi impianti di anca e ginocchio. In queste statistiche non sono, però, compresi i dati riguardanti le protesi parziali su frattura, dove, a causa dell'età avanzata e delle comorbidità, l'incidenza di infezione è superiore, e quelli delle infezioni periprotetiche su interventi di revisione protesica o di osteosintesi per fratture periprotetiche (evento questo sempre più

frequente per il numero elevato di anziani osteoporotici portatori di artroprotesi).^[1,2,3]

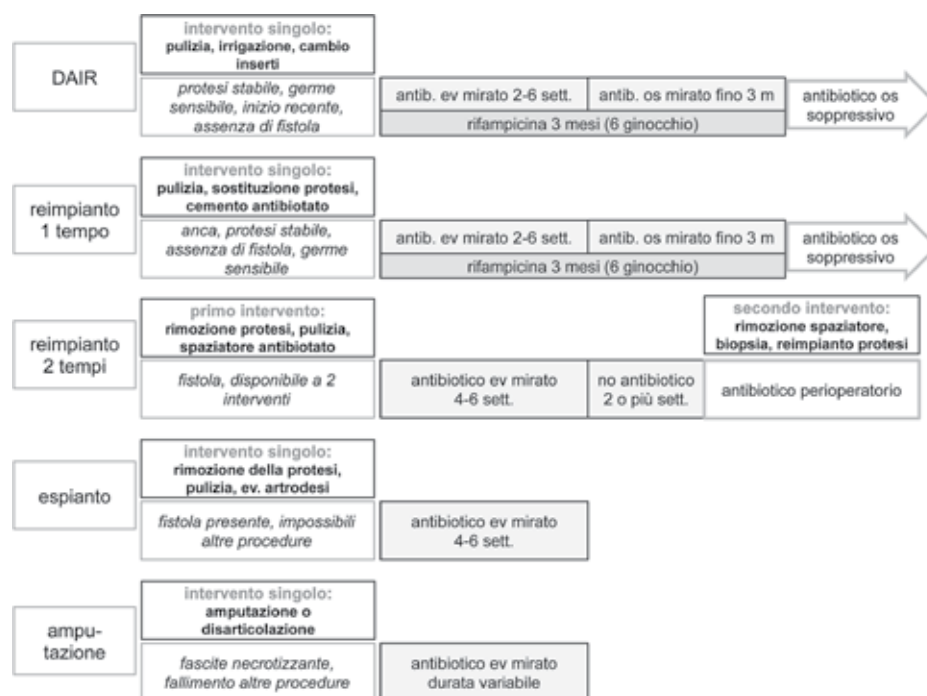
Molti aspetti della loro gestione sono ancora discussi. Ad esempio per la diagnosi dell'infezione periprotetica tutte le linee guida sono concordi sul porla quando è presente una fistola o quando un identico germe è isolato da 2 o più esami colturali, ma non sul ruolo di altri segni quali la presenza di pus, l'isolamento di germi da una singola coltura, la presenza di leucociti nel liquido sinoviale, il rialzo di VES e/o PCR. Ancor meno dirimente è il dolore o il riscontro di riassorbimento periprotetico nelle immagini radiografiche o TAC. Neppure la scintigrafia risulta dirimente, sia quella ossea, troppi falsi positivi, o quella con leucociti marcati, troppi falsi negativi. La risonanza, eseguibile solo con software specifici, non può distinguere tra raccolte settiche ed asettiche per malattia da detriti.^[4]

Le strategie possibili per combattere l'infezione periprotetica sono diverse e la scelta dipende sia dalla situazione locale, che dalle

caratteristiche del paziente, ed in ultima analisi anche dalle risorse disponibili. Diverse sono le scelte possibili, ma tutte prevedono una fase chirurgica, in quanto la sola terapia antibiotica non consente l'eradicazione dell'infezione. Questo perché in tempi molto brevi i batteri riescono a formare colonie sulle superfici protesiche, che sviluppano un mantello di glicoproteine, detto *glicocalice*, piuttosto complesso nella sua struttura, che crea una barriera impermeabile ad antibiotici ed

anticorpi, consentendo la sopravvivenza delle colonie stesse.³ Vedremo ora le opzioni di trattamento (fig.1), partendo dalle meno impegnative a quelle con maggiore impatto, considerando anche le possibilità di successo; questo viene inteso come l'assenza di recidiva dell'infezione, reinterventi o morte correlabile all'infezione per un periodo dopo il trattamento, che può essere a breve (2 anni), medio (2-5 anni) o lungo termine (10 o più anni).^[5]

Fig.1 - schema riassuntivo dei vari interventi possibili per il trattamento delle infezioni periprotetichiche con indicazione dei tempi e delle modalità della terapia antibiotica



PULIZIA CON RITENZIONE DELLA PROTESI

Questa procedura, nota nella letteratura anglosassone come DAIR (debridement, antibiotics, and implant retention), consiste nell'asportazione chirurgica di tutti i tessuti necrotici e visibilmente infetti, nella pulizia delle superfici protesiche e nella sostituzione delle sole componenti mobili (come testina ed inserti in polietilene), lasciando la protesi in situ, a cui si associa una prolungata terapia antibiotica. Almeno 4-6 settimane di trattamento intravenoso cui segue un trattamento per via orale per un totale di 3 mesi (6 mesi per il ginocchio) con antibiotici efficaci verso il germe isolato durante la procedura combinati con la rifampicina, che esplica un'attività contro la formazione del biofilm. A questa procedura sono candidati solo i pazienti con una breve storia di infezione (post-chirurgica o ematogena a distanza) ancora

senza fistole, con componenti protesiche stabili. La probabilità di successo è variamente riportata in letteratura (30-80%) e dipende molto dal tempo trascorso dall'inizio dei sintomi, dalle condizioni generali del paziente e dai germi responsabili, cala infatti molto in caso di germi resistenti, in particolare se è presente lo *Staphylococcus aureus* meticillino resistente (MRSA).^[6]

SOSTITUZIONE PROTESICA IN UN TEMPO SOLO

Questa procedura consiste nella rimozione della protesi infetta, nell'accurata pulizia del sito di impianto, con rimozione dei tessuti necrotici e di tutto il cemento eventualmente presente, e nell'impianto, durante lo stesso intervento, di una nuova protesi articolare, fissata con cemento contenente antibiotici cui i germi isolati sono sensibili, che vengono rilasciati per almeno 3 mesi dopo l'intervento. A questa

procedura sono candidati i pazienti in cui il bone stock è conservato ed il germe identificato è sensibile a più antibiotici, utilizzabili nel cemento acrilico. In letteratura viene riportata una percentuale di successo anche oltre l'80% nel caso di protesi dell'anca, ma in realtà mancano studi comparativi con le altre procedure.^[7,8]

SOSTITUZIONE PROTESICA IN DUE TEMPI

Questa procedura si realizza con due interventi separati da circa 3 mesi, durante i quali rimane posizionato uno spaziatore antibiotato al posto della protesi. Nel primo intervento si rimuovono le componenti protesiche infette e tutti i tessuti, ossei e molli, che appaiono sede di infezione o necrotici, e si impianta uno spaziatore antibiotato, cioè una protesi provvisoria realizzata da un'anima di metallo completamente ricoperta da cemento acrilico impregnato da antibiotici, generalmente gentamicina e vancocina, ma modificabili all'occorrenza.^[3] Durante il secondo intervento, rimosso lo spaziatore, si impianta una nuova protesi, ricorrendo spesso a protesi con disegno

particolare adattabile alla perdita di tessuto osseo frequente in questi casi. Nei casi dove il difetto osseo sia tale da impedire l'impianto di protesi convenzionali, seppur da revisione, si può ricorrere alla sostituzione di interi segmenti scheletrici con le megaprotesi da revisione tumorale che consentono di recuperare almeno parte della funzione articolare pur rimuovendo grossi segmenti di osso infetto.^[9]

Il reimpianto in due tempi costituisce l'ultima possibilità per mantenere la funzione articolare e deve essere sempre tentato se il paziente è in grado di sostenere il doppio intervento^[3]. L'efficacia del reimpianto in due tempi nel limitare le recidive di infezione è ben documentato in letteratura (80-100%) ed i fattori prognosticamente negativi sono le precarie condizioni generali del paziente, la presenza di germi multi resistenti, l'impossibilità nell'eseguire un'adeguata rimozione dei tessuti infetti. Purtroppo è una chirurgia molto impegnativa per il paziente e per il chirurgo, cui possono conseguire limitazioni funzionali permanenti ed un rischio elevato di ulteriori revisioni per lussazioni o instabilità.^[8,10,11] (Fig.2)

Fig.2 - Immagini di un paziente di 73 anni, affetto da grave ipercifosi per esiti di Morbo di Pott, con infezione, secondaria a polmonite postoperatoria, di artroprotesi impiantata per frattura da fragilità e sottoposto a numerosi interventi prima dell'eradicazione dell'infezione con risparmio della funzione: 2a) protesi iniziale, gen 2006; 2b) comparsa di aree di riassorbimento periprotetico con scintigrafia ossea positiva e con leucociti marcati negativa, mag 2006; 2c) primo reimpianto in tempo singolo con isolamento Staph. Epidermidis, dic 2006; 2d) fistolizzazione ed isolamento MRSA, quindi espianto e posizionamento spaziatore antibiotato, subito lussato, giu 2008; 2e) impianto protesi da revisione, nov 2008; 2f) rapidamente lussata; 2g) posizionamento di cotile a doppia mobilità immagine a distanza dopo ultimo intervento in cui era stato posizionato un cotile a doppia mobilità.



RIMOZIONE DELLA PROTESI SENZA REIMPIANTO

Quando non vi sono i presupposti per una DAIR o reimpianto in un tempo solo ed il paziente non può o non vuole sostenere 2 o più interventi, si può ricorrere all'espianto della protesi senza il suo reimpianto. Queste procedure comportano, ovviamente, la compromissione della funzione articolare, ma consentono generalmente di eradicare l'infezione definitivamente, sottoponendo, almeno nel caso dell'anca, il paziente ad un solo intervento. È comunque necessario un trattamento con antibiotici per almeno 6 settimane. Nell'anca l'intervento è noto come procedura di Girdlestone e consiste nel lasciare disabitata la cavità articolare, che sarà poi invasa da tessuto fibroso, mentre l'asta femorale risalerà appoggiandosi generalmente all'ala iliaca, situazione che, nonostante l'importante ipometria, consente comunque una deambulazione con appoggi.^[12] Nel ginocchio si esegue, invece, una artrodesi con chiodo endomidollare o fissatore esterno, che spesso richiede più interventi prima di una definitiva consolidazione.^[13] Non di rado, sia

nell'anca che nel ginocchio, pazienti che hanno eseguito il primo tempo di una revisione in due tempi non vogliono o non possono affrontare il secondo intervento e mantengono lo spaziatore a tempo indefinito, anche se sono noti solo gli esiti a circa 4 anni.^[14]

AMPUTAZIONE

Quando siano falliti uno o più tentativi di reimpianto, rimane la possibilità di eseguire l'amputazione o la disarticolazione dell'arto infetto. Questo intervento andrà eseguito solo dopo aver tentato tutte le altre strade possibili ed aver ben valutato col paziente le varie opportunità in presenza di infezioni potenzialmente pericolose per la vita e non più controllabili con la terapia antibiotica cronica (resistenza microbica, effetti collaterali). Si deve sempre porre estrema cura nell'eradicazione di tutti i tessuti infetti, pena la recidiva dell'infezione e la necessità di salire con il livello di amputazione, compromettendo la possibilità di utilizzare una protesi esterna^[1,3,15]

Fig.3 - immagini relative ad una paziente di 68 anni, con in anamnesi cardiopatia ischemica, appendicectomia, nevralgia trigeminale, iniziale depressione ed osteoporosi misconosciuta con grave ipovitaminosi D, sottoposta a impianto di artroprotesi di anca sul fallimento (cut-out) di un'osteosintesi per frattura per-sottotrocanterica. Comparsa di infezione precoce, trattata con reimpianto in 2 tempi, che falliva per recidiva dell'infezione e quindi sottoposta ad espianto della protesi: 3a) immagine del fallimento della seconda osteosintesi; 3b) protesi cementata dopo la rimozione dei mezzi di sintesi; 3c) reimpianto con protesi da revisione dopo mantenimento in sede di spaziatore antibiotato per 6 mesi; 3d) immagine dopo l'intervento di espianto della protesi da revisione; 3e) immagine a distanza di 2 anni dell'anca disarticolata.



DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Le infezioni periprotetiches sono sempre più frequenti a causa dell'enorme aumento della popolazione sottoposta a sostituzione protesica e lo sono maggiormente nei pazienti anziani, dove, alle difficoltà tecniche dell'intervento, si aggiungono i rischi connessi all'età, che limita le capacità di risposta all'infezione e di recupero

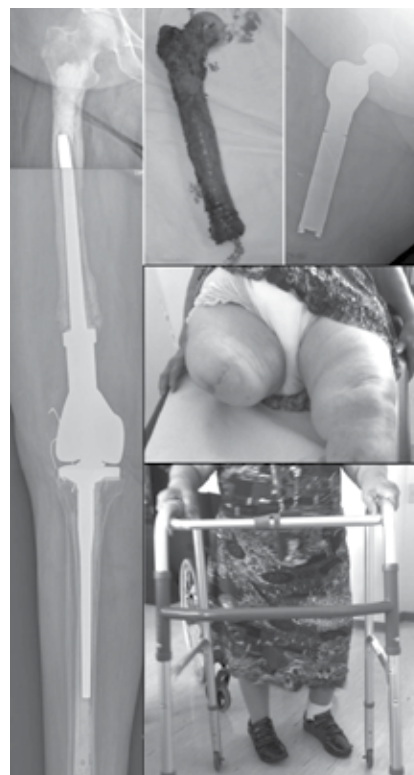
funzionale, ed alle comorbilità presenti, che spesso rendono poco agevole insistere con atti chirurgici ripetuti e riducono ulteriormente le capacità di reazione del paziente.^[16] È proprio nei pazienti anziani, purtroppo, che troviamo lunghe storie con diversi tentativi di trattamento dell'infezione, che portano a situazioni locali e generali compromesse degradate, spesso,

dall'infezione cronica. Come dimostrato da lavori recenti su una coorte di quasi 25.000 pazienti di Taiwan affetti da osteomielite cronica, aumentano il rischio di trombosi venosa profonda (Hazard Ratio 2,49),^[17] insufficienza renale (HR 2,01),^[18] demenza (HR 1,6),^[19] depressione (HR 3,04),^[20] emorragia cerebrale (HR 1,68),^[21] malattia coronarica (HR 1,95)^[22] e pancreatite acuta (1,93).^[23]

Il ricorso al reimpianto in due tempi costituisce al momento attuale la strategia più sicura nel consentire una eradicazione dell'infezione e la preservazione della funzionalità articolare, ma nei casi più complessi si deve, talvolta, scegliere strategie con una prospettiva di minor recupero funzionale ma con maggiori probabilità di successo nell'eradicazione della infezione^[1-5,7,10] Come si può evincere dai casi presentati nelle figure, nel paziente anziano con infezione periprotetica vi sono spesso variabili che nei soggetti più giovani non influiscono sulla scelta del trattamento. L'età e le comorbidità possono condizionare pesantemente le possibilità chirurgiche: se da un lato può essere giustificato eseguire atti chirurgici molto impegnativi, anche con rischio per la vita del paziente, quando sia necessario rimuovere la protesi per eradicare l'infezione, non è giustificato rischiare ulteriormente per salvare la completa funzione. Un ulteriore aspetto da considerare sono le riserve psicologiche del paziente anziano, che vede spesso difficilmente percorribile un percorso di più interventi ripetuti. La collaborazione e la determinazione del paziente sono indispensabili, anche perché un atteggiamento passivo con note depressive porta spesso ad accentuare gli aspetti di depressione, denutrizione e immunodeficienza degli anziani. Aspetti questi che vanno combattuti con determinazione, curando l'alimentazione dei pazienti, somministrando integratori proteici e, quando sia il caso antidepressivi. Altro aspetto che non deve essere trascurato è, infine, quello della qualità dell'osso, sia per garantire la stabilità dei nuovi impianti, che per stimolare i processi riparativi e l'integrazione di eventuali innesti a riempire i difetti del bone stock. Si devono sempre ripianare i deficit di vitamina D con dosi adeguate: un carico iniziale, che può arrivare negli anziani con deficit gravi (livelli di 25OH vitamina D < 20 ng/L) anche ad 1.000.000 U nell'arco di un paio di mesi, ed una dose di mantenimento, quotidiana o settimanale, che può essere anche di 2.000 U al di. Il ricorso ai farmaci per l'osteoporosi è altrettanto utile nel migliorare la prognosi in questi pazienti, sia

perché riduce il rischio futuro di frattura da fragilità, comprese le periprotetiche, sia perché può ridurre il riassorbimento periprotetico e quindi la mobilizzazione degli impianti da revisione, utili a tal fine gli anti riassorbitivi (bisfosfonati e denosumab), o favorire la riparazione dell'osso anche in presenza di infezioni (teriparatide). In conclusione si può affermare che affrontando le infezioni periprotetiche si devono tenere in considerazione alcuni fattori di ordine generale, che possono condizionare le scelte terapeutiche chirurgiche e non chirurgiche, valutando nella giusta prospettiva recupero funzionale e rischi chirurgici, ma sempre senza rinunciare a percorrere tutte le strade possibili, anche impegnative per tempi e costi, finalizzate all'eradicazione dell'infezione, che sarebbe comunque letale nel medio termine, e alla conservazione della funzionalità necessaria ad ogni singolo paziente.

Fig.4 - immagini relative ad una paziente di 82 anni senza particolari comorbidità, che si presentava in stato di sepsi generalizzata per un'infezione da stafilococco aureo meticillino resistente su di una protesi di ginocchio da revisione modulare, impiantata un paio di anni prima per il cedimento di una osteosintesi di frattura sovracondiloidea del femore, sottoposta ad amputazione al terzo medio di coscia e poi, per persistenza dell'infezione nel moncone femorale, a sostituzione in toto del moncone femorale con protesi modulare dell'anca: la protesi infetta che si estende dal terzo prossimale di femore al terzo medio di tibia;



BIBLIOGRAFIA

1. Minassian AM, Osmon DR, Berendt AR. Clinical guidelines in the management of prosthetic joint infection. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69S:i29-35.
2. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et Al. Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013, 56(1):1-10.
3. Aaron J. Tande A., Patel R. Prosthetic Joint Infection, *Clinical Microbiology Reviews* 2014, 27:302-345
4. Parvizi J., Gehrke T. Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection, *J Orthop Res*. 2014, 32:S2-3.
5. Diaz-Ledezma C, Higuera CA, Parvizi J. Success after treatment of periprosthetic joint infection: a Delphi-based international multidisciplinary consensus, *Clin. Orthop. Relat. Res*. 2013, 471:2374 -2382.
6. Byren I, Bejon P, Atkins BL, et Al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J. Antimicrob. Chemother* 2009, 63:1264 -1271.
7. Lange J, Troelsen A, Thomsen RW, Soballe K. Chronic infections in hip arthroplasties: comparing risk of reinfection following one-stage and two-stage revision. A systematic review and meta-analysis. *Clin. Epidemiol* 2012, 4:57-73.
8. Leonard HA, Liddle AD, Burke O et Al. Single- or two-stage revision for infected total hip arthroplasty? A systematic review of the literature. *Clin Orthop Relat Res*. 2014, 472(3):1036-1042.
9. Sevelde F, Schuh R, Hofstaetter JG, et Al. Total Femur Replacement After Tumor Resection: Limb Salvage Usually Achieved But Complications and Failures are Common. *Clin Orthop Relat Res* 2015, 473(6):2079-87
10. Leonard HA, Liddle AD, Burke O et Al. Single- or two-stage revision for infected total hip arthroplasty? A systematic review of the literature. *Clin Orthop Relat Res*. 2014, 472(3):1036-1042.
11. Masters JP, Smith NA, Foguet P, et Al. A systematic review of the evidence for single stage and two stage revision of infected knee replacement. *BMC Musculoskelet Disord* 2013, 29;14:222.
12. Castellanos J, Flores X, Llusa M, et Al. The Girdlestone pseudarthrosis in the treatment of infected hip replacements. *Int. Orthop* 1998, 22:178 -181.
13. Mabry TM, Jacofsky DJ, Haidukewych GJ, Hanssen AD. Comparison of intramedullary nailing and external fixation knee arthrodesis for the infected knee replacement. *Clin. Orthop. Relat. Res*. 2007, 464:11-15.
14. Choi HR, Freiberg AA, Malchau H, et Al. 2013, posting date. The fate of unplanned retention of prosthetic articulating spacers for infected total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2014, 29(4):690-3.
15. Sierra R.J., Trousdale R.T., Pagnano M.W. Above-the-knee amputation after a total knee replacement: prevalence, etiology, and functional outcome. *J. Bone Joint Surg. Am*. 2003, 85:1000-1004.
16. Hoang-Kim A, Busse JW, Groll D, et Al. Co-morbidities in elderly patients with hip fracture: recommendations of the ISFR-IOF hip fracture outcomes working group. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014, 134(2):189-195.
17. Lin TY, Chen YG, Huang WY, et Al. Association between chronic osteomyelitis and deep-vein thrombosis. Analysis of a nationwide population-based registry. *Thromb Haemost*. 2014, 112(3):573-579
18. Lin SY, Lin CL, Tseng CH, et Al. Association Between Chronic Osteomyelitis and Risk of End-Stage Renal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015, 94:27-30
19. Tseng CH, Huang WS, Muo CH, Kao CH. Increased risk of dementia among chronic osteomyelitis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015, 34(1):153-159
20. Tseng CH, Huang WS, Muo CH, et Al. Increased depression risk among patients with chronic osteomyelitis. *J Psychosom Res*. 2014, 77(6):535-540.
21. Tseng CH, Huang WS, Muo CH, et Al. Increased risk of intracerebral hemorrhage among patients with chronic osteomyelitis. *Chang YJ, Sung FC. J Neurosurg*. 2015, 29:1-6.
22. Hsiao LC, Muo CH, Chen YC, et Al. Increased risk of coronary heart disease in patients with chronic osteomyelitis: a population-based study in a cohort of 23 million. *Heart*. 2014, 100(18):1450-1454.
23. Lai SW, Lai HC, Lin CL, et Al. Chronic osteomyelitis correlates with increased risk of acute pancreatitis in a case-control study in Taiwan. *Eur J Intern Med*. 201, 26(6):429-432.

Frattura di femore: gestione della comorbidità

Oriano Mercante, Giovanni Riccardi, Alessandro Fié, Flora D'Ambrosio

UOC Medicina Riabilitativa INRCA POR Ancona

Riassunto. Le fratture del femore prossimale nel paziente anziano rappresentano un problema sanitario rilevante nei paesi industrializzati. La comorbidità è definita come la presenza di 2 o più malattie nello stesso soggetto ed è una caratteristica clinica del soggetto anziano. L'età avanzata è caratterizzata dalla coesistenza nello stesso individuo di multiple patologie dovuto principalmente ad un aumento età-correlato delle patologie croniche. Il rischio di sviluppare patologie croniche multiple e, di conseguenza, limitazioni funzionali, aumenta esponenzialmente con l'età. I pazienti anziani con comorbidità sono a maggior rischio di eventi avversi in corso di ricovero ospedaliero per frattura di femore, ma una attenta gestione multiprofessionale del paziente permette in una grande percentuale di casi il rientro a domicilio.

Parole chiave: comorbidità, vecchiaia, fragilità, frattura femore

Abstract. Fractures of the proximal femur in the elderly represent an important health problem in industrialized countries. The co-morbidity is defined as the presence of 2 or more diseases in the same subject and is a clinical feature of the elderly subject. Advanced age is characterized by the coexistence in the same individual of multiple diseases primarily due to an increase in age-related chronic diseases. The risk of developing multiple chronic diseases and, consequently, functional limitations, increases exponentially with age. Elderly patients with comorbidities are at higher risk of adverse events in the course of hospitalization for hip fracture, but a careful patient multi-professional management allows returning home for a large percentage of cases.

Keywords: comorbidity, elderly, frailty, hip fracture

INTRODUZIONE

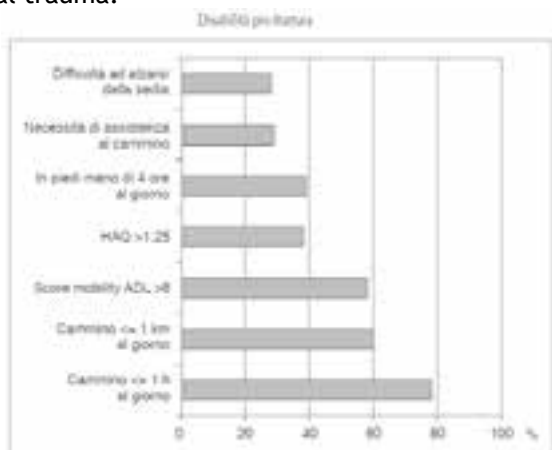
Le fratture del collo del femore sono le fratture più frequenti dopo i settanta anni e costituiscono un gravissimo problema sociale e assistenziale. Le cause delle fratture femorali nell'anziano sono essenzialmente due: l'osteoporosi e le cadute. Le conseguenze legate alle fratture del femore sono pesantissime, sia in termini di morbilità che di impatto socio-economico. La mortalità intra-ospedaliera risulta del 1,6%, mentre a 6 mesi sale al 13,5%. L'incremento di mortalità è particolarmente evidente nei primi 3 mesi e diminuisce nel tempo fino ad annullarsi a distanza di 8-9 mesi. Nell'anno successivo all'evento la mortalità è del 15-25%. Inoltre, in circa il 20% dei pazienti la possibilità di camminare indipendentemente è persa completamente e solo il 30-40% riprende piena autonomia nelle attività quotidiane. Le dimensioni del fenomeno sono imponenti: ogni anno in Europa si stimano circa 500.000 nuovi casi, con un onere economico stimato in oltre 4

miliardi di Euro per le sole spese relative all'ospedalizzazione. È stato valutato, inoltre, che i costi sociali nell'anno successivo all'intervento vengono raddoppiati a causa delle spese per la fisioterapia, le terapie mediche, le visite ortopediche e l'invalidità sociale. Si valuta che in Europa nel 2030 vi saranno circa 750.000 nuovi casi l'anno, e che tale numero raggiungerà il 1.000.000 nel 2050. Due sono le tipologie di frattura che possono interessare la parte prossimale del femore: la frattura del collo o intracapsulare (che interessa la porzione ossea tra la testa femorale e la zona trocanterica) e la frattura pertrocanterica. La cura di queste fratture consiste, nella maggior parte dei casi, in un intervento chirurgico: le linee guida internazionali definiscono necessario intervenire il più precocemente possibile, con il risultato - ben documentato anche da studi Italiani - di migliorare la sopravvivenza a breve e medio termine e facilitare il recupero dello stato funzionale pre-frattura. Nonostante

l'elevato rischio dovuto all'età spesso avanzata e alle condizioni generali del paziente, un intervento tempestivo permette di ridurre al minimo il tempo di immobilizzazione a letto, impedendo così la comparsa di complicazioni come piaghe da decubito, disturbi respiratori e circolatori, alterazioni psichiche o infezioni urinarie, che compaiono con grande frequenza nell'anziano costretto a letto.

L'intervento chirurgico consiste nell'unione dei frammenti ossei della frattura con mezzi metallici quali chiodi e placche (osteosintesi), nella sostituzione dell'intera articolazione con una protesi metallica (protesi totale) o solo della sua parte femorale (protesi parziale). La scelta del tipo di intervento dipende dal tipo della frattura, dall'età e dalle condizioni generali cliniche e funzionali del paziente. Nell'anziano non sempre si raggiungono i livelli di efficacia che l'attuale tecnica chirurgica della HF garantisce nelle età inferiori.

La mortalità tra i pazienti con fratture intra-capsulari, operati con endoprotesi, risulta minore rispetto alle fratture extra-capsulari trattate con osteosintesi. Tale riscontro potrebbe essere almeno in parte attribuibile alla precoce mobilizzazione e verticalizzazione dei pazienti con endoprotesi. Indipendentemente dall'età esistono però pazienti in cui la ripresa è pressoché completa. Tale variabilità non sorprende se messa in relazione con l'estrema eterogeneità della popolazione anziana e la carenza di standardizzazione della risposta dei servizi sanitari. Sono, comunque, stati individuati precisi fattori prognostici sfavorevoli per un successo riabilitativo negli esiti di frattura di femore quali il livello funzionale premorboso, l'iponutrizione, lo stato depressivo ed il deficit delle capacità cognitive. In ogni caso l'obiettivo del trattamento riabilitativo è quello, per quanto possibile, di restituire ai pazienti una funzione simile a quella precedente al trauma.



COMORBILITÀ NELL'ANZIANO: DEFINIZIONE

La comorbilità è definita come la presenza concomitante di 2 o più malattie nello stesso soggetto ed è una caratteristica clinica del soggetto anziano. L'età avanzata, nella maggioranza dei soggetti con più di 65 anni, è caratterizzata dalla coesistenza nello stesso individuo di multiple patologie legate all'invecchiamento, fenomeno legato per di più ad un aumento età correlato delle patologie croniche 1. È stato dimostrato, infatti, che la maggioranza delle persone tra 65 e 79 anni presenta 4,9 malattie, mentre i soggetti con più di 80 anni il numero delle patologie è 5,4. Il problema diventa ancor più rilevante, poiché i trials clinici praticati su queste popolazioni tendono spesso ad escludere i pazienti con patologie concomitanti con evidenti difficoltà di rappresentatività e di estrapolazione dei risultati osservati. In donne anziane istituzionalizzate con tumore della mammella la comorbilità ha un effetto significativo sulla mortalità negli stadi poco evoluti della malattia tumorale: questo effetto esiste lo stesso, ma in maniera meno netta, agli stadi avanzati della malattia. Risultati simili sono stati ottenuti dagli studi condotti sulla sopravvivenza dei pazienti anziani affetti da malattie croniche degenerative. La comorbilità, inoltre, è legata alla durata maggiore dell'ospedalizzazione alla ri-ospedalizzazione dei pazienti a breve e lungo termine, alla comparsa di complicanze ed alla scarsa qualità della vita del paziente anziano. Infine, la comorbilità incrementa il rischio di mortalità e di disabilità ben oltre a quello osservabile in una singola specifica malattia. In particolare l'associazione di particolari malattie croniche nel paziente anziano, quali la cardiopatia organica e l'osteoartrosi aumentano il rischio relativo di disabilità di 13,6 volte, rispetto ad un rischio isolato di 4,4 per l'osteoartrosi e 2,3 per la cardiopatia organica.

I PRINCIPALI INDICI DI COMORBILITÀ

Da quanto esposto appare chiaro che è importante disporre di misure precise della frequenza e della severità della comorbilità che dovrebbero essere usate in tutti gli studi clinici, terapeutici od epidemiologici, comprendenti i pazienti anziani che presentano un profilo medico complesso.

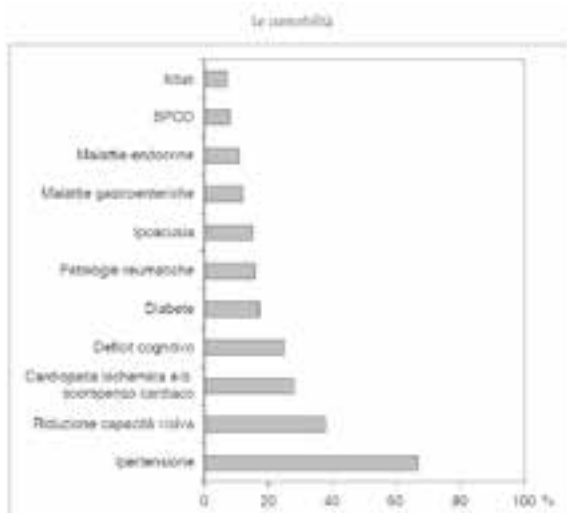
- CIRS (CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE)
- INDICE DI KAPLAN-FEINSTEIN
- INDICE DI CHARLSON
- INDICE DI MALATTIE COESISTENTI (ICED)
- GERIATRIC INDEX OF COMORBIDITY (GIC)

LIMITI DEGLI INDICI DI COMORBILITÀ

Gli indici di comorbilità hanno dei limiti importanti. Nella CIRS, per esempio, se un soggetto presenta malattia di Alzheimer, questo sarà considerato un demente. Se sopravvengono turbe psichiche o del comportamento, complicando la malattia, queste saranno confuse con la comorbilità. Bisognerà considerare la malattia di Alzheimer con turbe psichiche o del comportamento come tre comorbilità o come una sola di severità avanzata? Allo stesso modo, per un diabetico con complicanze renali, della vista e vascolari, parliamo di una malattia o di quattro comorbilità? Per la popolazione anziana con turbe cognitive, la valutazione diventa chiaramente molto complessa. A tal proposito, la CIRS è stata somministrata e validata in soggetti anziani istituzionalizzati con e senza deficit cognitivo adattando la CIRS a tale tipologia di pazienti, soprattutto perché permette una raccolta sufficientemente esaustiva delle malattie dei pazienti anziani a partire dalla cartella clinica (CIRS-G).

EPIDEMIOLOGIA, CARATTERISTICHE CLINICHE E MORTALITÀ

Con l'invecchiamento la presenza di comorbilità aumenta in maniera significativa, in larga parte perché la frequenza delle malattie croniche aumenta con l'età. Per esempio, dopo i 65 anni, in pazienti anziani non istituzionalizzati l'artrosi presentava una prevalenza del 48%, l'ipertensione del 36%, la cardiopatia organica del 27%, il diabete del 10% e l'accidente cerebro-vascolare del 6,5% con una comorbilità di 2 o più patologie nel 35,3% dei soggetti con età tra 65-79 e del 70,2% in soggetti con più di 80 anni.



Nei pazienti con frattura di femore la *comorbilità* risulta elevata con una media di 3 patologie concomitanti. Il numero di patologie aumenta con l'aumentare dell'età anche se superati gli 80 anni tutti i pazienti presentano almeno 3 patologie presenti. La cognitività risulta compromessa nel 10% dei casi. Spesso il quadro cognitivo migliora durante la degenza puntando l'attenzione sugli effetti dell'anestesia e del cambio dell'ambiente abituale. Per quanto concerne il quadro funzionale le fratture del collo del femore (mediali) presentano un quadro d'uscita simile (FIM media uscita 102,6) rispetto alle fratture trocanteriche (laterali) (FIM media uscita 98,8). Le fratture mediali trattate con endoprotesi hanno potenziali di recupero maggiore potendo anticipare la verticalizzazione. Tra le fratture di collo (mediali) quelle trattate con PTA (protesi totale d'anca) concludono il trattamento più indipendenti rispetto a quelle trattate con EBA (endoprotesi biarticolare). Un deficit cognitivo precedente o conseguente l'intervento si è rivelato il fattore prognosticamente più sfavorevole, associato ad una FIM all'ingresso, FIM in uscita ed incremento della FIM minore.

La presenza di *caregiver* è importante specie per la protesi quoad valetudinem. L'assenza di caregiver ha un valore diverso nei pazienti più giovani con bassa comorbilità rispetto a quelli più fragili.

LA GESTIONE INFERMIERISTICA

Le principali attività in cui è richiesta la professionalità infermieristica nel trattare le comorbilità sono le seguenti:

- Gestione del dolore: verificare posizione dell'arto, analgesici;
- Dispnea: escludere embolia polmonare, somministrazione di ossigenoterapia, sedare l'ansia, postura semiseduta;
- Prevenzione delle LdP (Lesioni Da Pressione):

adozione di materassini antidecubito, mobilizzazione e cambio di posizione, ginnastica posturale (in caso di trazione far sollevare il bacino piegando l'arto buono e l'ausilio della staffa, contrazioni isometriche dei muscoli non in trazione, rilasciare invece la muscolatura in trazione);

- Ridurre al minimo il rischio di complicanze: terapia antitromboembolica, bendaggio o calza elastica all'arto inferiore non in trazione, ginnastica respiratoria

Le principali potenziali complicanze postoperatorie, su cui sempre occorre vigilare durante la degenza sono le seguenti:

- Emorragie,
- TVP
- Embolia polmonare,
- Paresi dello SPE,
- Infezioni della ferita o di altre sedi (urinaria, polmonare),
- Lussazione delle protesi.

Ad evitare le complicanze vanno portate avanti le seguenti attività assistenziali:

- Rilevare parametri vitali
- Controllare le entrate di liquidi tramite il bilancio idrico
- Tranquillizzare il paziente fornendogli informazioni sulla logica del disturbo riferito
- Controllo della terapia antalgica se presente (pompa ad infusione venosa, cateterino peridurale, analgesici im)
- Controllare la ferita ed eventuali perdite: se presente un drenaggio in aspirazione monitorare la quantità (se superiore a 100 ml/h avvisare il medico), se non è presente delimitare con un lapis la macchia comparsa sulla medicazione. Evitare compressioni sulla ferita.
- Monitorare i segni di TVP: edema declive, dolore al polpaccio, flogosi della cute. Prevenzione con bendaggi o calze elastiche, eparine, stimolare il paziente ad assumere la posizione seduta. (visita angiologica se dubbio)
- Monitorare i segni di TEP: dolore toracico, agitazione psicomotoria, febbre, tachicardia,
- dispnea ingravescente, tosse, petecchie congiuntivali prima, sul tronco e ascelle poi
- Monitorare i segni di compressione dello SPE: evitare posture che comprimano la testa del perone, compaiono formicolii e diminuita sensibilità della gamba e del dorso del piede.
- Medicare la ferita entro 24- 48 ore dall'intervento: è il periodo finestra per eventuali infezioni che possono svilupparsi.
- Prevenire le lussazioni d'anca: usare alzacoperte per impedire al lenzuolo di

poggiare sul piede ed indurre extrarotazione; utilizzare un cuscino tra le gambe del paziente per compiere rotazioni sull'asse, e comunque evitare flessioni o rotazioni oltre i 70°; usare sedili alza water

- Interventi per ridurre il disorientamento: presentarsi spesso stimolando il paziente a compiere attività come guardare la televisione o leggere un giornale (riportano date); mobilizzazione precoce, attuare riabilitazione per le ADL coinvolgendo i familiari
- Problemi alla dimissione: educare i familiari ed il paziente ad una corretta mobilizzazione, illustrare la dimissione ed eventuali controlli e terapie, la possibilità di riabilitazione a casa, la necessità di ricovero in strutture riabilitative di 1° livello (se necessario).
- Rischio di stipsi correlato a diminuzione della peristalsi, farmaci o immobilizzazione. (monitorare le evacuazioni, predisporre un programma per la pulizia intestinale).
- Rischio di nutrizione insufficiente al fabbisogno correlato a immobilizzazione, dolore, restrizioni dietetiche. (somministrare cibi adeguati in accordo con la dietista, informare il paziente della necessità di una preparazione all'intervento).
- Disturbi del sonno correlato a patologia in atto/cambio distile di vita (ricovero) che si manifestano con agitazione e difficoltà ad addormentarsi correlati allo stato ansioso dell'attesa all'intervento. (garantire un ambiente tranquillo, rassicurare il paziente informandolo ed incoraggiandolo ad esprimere le proprie paure, somministrare terapia ansiolitica se prescritta)
- Rischio di infezione postoperatoria secondaria ad intervento chirurgico. (medicazione della ferita chirurgica, igiene, terapia antibiotica se prescritta).
- Rischio di incontinenza o ritenzione urinaria secondaria ad anestesia. (invitare il paziente ad urinare prima di entrare in sala operatoria, provvedere alla cateterizzazione vescicale in presenza di globo, rieducazione vescicale).
- Rischio di deficit del volume di liquidi correlato a perdite intraoperatorie. (controllare la terapia infusione prescritta, bilancio idrico).
- Rischio di emorragia e shock ipovolemico (controllare la quantità del drenaggio e della ferita, parametri vitali).
- Disturbo del sonno correlato a dolore postoperatorio (favorire la tranquillità, controllare la terapia antidolorifica, monitorare TC).

- Rischio di complicanze neurovascolari.
- Deficit nella cura di sé correlato a limitazione postoperatoria (valutare le capacità del paziente a collaborare nelle adl, prestare le cure igieniche necessarie).
- rischio di disturbo della percezione sensoriale correlato a età avanzata, dolore e immobilità. (valutare l'orientamento, offrire spiegazioni semplici per aiutare il paziente ad orientarsi, evitare l'isolamento, coinvolgere i familiari).

Per la sicurezza del paziente occorrerebbe inoltre assicurare:

- Illuminazione:
 - illuminazione adeguata
 - interruttori all'entrata delle stanze
- Pavimenti:
 - no tappeti
 - no moquette danneggiata, con bordi sollevati
 - no fili "volanti"
 - no cera
- Bagno:
 - pavimenti asciutti
 - tappetini anti-sdrucchiolo
 - sostegni nella vasca e nella doccia
 - no tazza troppo bassa
- Scale:
 - corrimano
 - gradini con strisce anti-sdrucchiolo
- Camera da letto:
 - luce di sicurezza
 - no pigiami troppo lunghi
 - no mobili troppo alti
 - non avventurarsi su sedie o scale non sicure
 - Non fare mai nulla "di fretta"

DISCUSSIONE

Tra i soggetti con frattura di femore del nostro campione quelli trattati con PTA o EBA (fratture mediali) presentano un quadro funzionale migliore rispetto a quelli trattati con chiodo Gamma (fratture laterali). In contrapposizione è noto in letteratura che le fratture laterali, pur presentando una maggior instabilità, interessano soggetti più giovani, necessitano di traumi violenti e presentano una prognosi "quoad guarigionem" migliore rispetto alle fratture mediali, spesso spontanee. Una delle cause più importanti che giustificano una prognosi peggiore delle fratture mediali riguarda il rischio di necrosi cefalica (20%) e di pseudoartrosi. I nostri dati potrebbero essere influenzati dalla selezione di fratture mediali trattate con PTA. Tale trattamento, infatti,

riduce notevolmente il rischio di necrosi cefalica.

L'incremento di autonomia appare maggiore nelle EBA, senza raggiungere in valore assoluto le PTA. Il valore assoluto superiore delle PTA sembra dipendere esclusivamente da una partenza migliore. Non è del tutto chiaro il motivo per cui le PTA su frattura giungono in reparto con punteggi FIM migliori rispetto a quelle trattate con EBA. L'incremento maggiore delle EBA potrebbe dipendere dalla possibilità di protocolli più intensi in considerazione dei minori rischi di lussazione.

Il livello di autonomia raggiunto dalle due tipologie di fratture (mediali e laterali) risulta, però, simile alla dimissione. Infatti nonostante le fratture mediali arrivino in condizioni di autonomia migliore, la maggiore età, obbliga a protocolli riabilitativi meno intensi.

L'elevata incidenza di complicanze (cardiache, polmonari, disionie, TVP), giustifica la possibile presenza di disabilità al termine del programma riabilitativo intensivo nei pazienti con frattura e sottolinea l'essenzialità della presenza di competenze internistiche geriatriche associate a quelle riabilitative nella cura di questi pazienti. Tali dati, associati alle note conseguenze (morte, paura di cadere, recidiva di frattura) delle fratture di femore in età avanzata, sottolineano l'importanza di un progetto riabilitativo post chirurgico specifico anche nei soggetti fratturati più anziani.

Si osserva un miglioramento relativo dell'autonomia addirittura maggiore tra i pazienti con frattura più anziani rispetto a pazienti più giovani.

La maggior parte dei soggetti fa *ritorno al domicilio*.

La mancanza di un caregiver chiaramente individuato e la compromissione cognitiva risultano essere le due variabili più importanti nel determinare *l'istituzionalizzazione* alla dimissione. La comorbidità pur corrispondendo ad un minor grado di successo nel recupero funzionale sembra determinare meno dei fattori sopra citati (mancanza di caregiver e deficit cognitivi) il mancato rientro al domicilio.

Il basso livello di cognitivo, però, non pregiudica in sé, il raggiungimento di performances motorie, anche se condiziona negativamente l'autonomia nelle ADL.

La FIM si riduce precocemente nel tempo dopo la dimissione nei soggetti *istituzionalizzati dopo frattura di femore*. Questo dato, unanime in letteratura, può, almeno in parte, essere correlato alla tipologia del servizio erogato presso le RSA dove item quali la vestizione,

l'uso del bagno o il lavarsi vengono delegati a personale dedicato.

La *dimissione precoce* non ha determinato un aumento delle complicanze né delle riammissioni in ospedale.

Non sono conclusive le evidenze che consentano di dimostrare un miglior recupero della funzione fisica e della qualità della vita nei pazienti inseriti in programmi di dimissione precoce, anche se pare vero-simile che ci possa essere un vantaggio nei pazienti con deficit cognitivi. In un numero ristretto di pazienti con età superiore a 80 anni ed elevata comorbidità si è reso necessario *prolungare* i tempi di ricovero di 5-6 giorni di media per consentire di recuperare le fasi di sospensione dal trattamento dovuti a complicanze cliniche.

Non sono evidenti correlazione significativa tra prolungamento delle giornate di degenza e FIM alla dimissione nei casi esaminati.

Punti essenziali del trattamento:

- la valutazione clinico-geriatrica precoce e accurata, al fine di stabilizzare i problemi attivi prima dell'intervento;
- la valutazione sistematica e la prevenzione/ il trattamento del dolore;
- la valutazione sistematica e la prevenzione/ il trattamento degli stati confusionali acuti;
- la valutazione multidimensionale geriatrica, in particolare dell'autonomia prefrattura e del supporto sociofamiliare del paziente, al fine di elaborare fin dai primi giorni di ricovero un coerente progetto riabilitativo;
- la prevenzione e la gestione delle complicanze mediche nel postoperatorio;
- la precoce mobilizzazione e "verticalizzazione" del paziente;
- la gestione in team con incontri, sia strutturati periodici sia informali quotidiani, tra le varie figure professionali per la rivalutazione clinico-assistenziale del caso e la pianificazione della dimissione o del trasferimento;
- la prosecuzione in fase postacuta del trattamento riabilitativo in Medicina Fisica e Riabilitazione ovvero (nei casi con minore potenzialità di recupero per comorbidità o deterioramento cognitivo) presso in RSA o riabilitazione estensiva.

CONCLUSIONI

Il trattamento riabilitativo intensivo risulta essere efficace nei soggetti anziani ospedalizzati con frattura di femore e comorbidità. Esso va sempre associato ad una precoce presa in carico medico-internistica e fisiatrica e da una gestione infermieristica attenta e puntuale. Se tutte le

attività vengono espletate con correttezza, sarà possibile un ottimo recupero funzionale senza complicanze con frequente rientro al domicilio all'atto della dimissione. L'età in sé sembra condizionare meno della presenza di deficit cognitivi e di un elevato numero di malattie concomitanti il successo riabilitativo.

Nei casi con un risultato riabilitativo minore la presenza di un caregiver ed il mantenimento di capacità cognitive adeguate risulta essere condizione importante per il rientro al domicilio.

BIBLIOGRAFIA

- L. PERRERO et Al. Frattura di femore prossimale: età, comorbidità e prognosi riabilitativa. EUR MED PHYS 2008;44(Suppl. 1 to No. 3)
- P. ABETE et al. La comorbidità nell'anziano: epidemiologia e caratteristiche cliniche. G GERONTOL 2004; 52:267-272.
- P. Forti, E. Fabbri, M. Zoli. La comorbidità. G Gerontol 2014; 62:74-77
- Amman P. Rehabilitation of elderly patients after fractures. Rev Med Suisse. 2007; 3:1512-4.
- Ceder L. LPredicting the success of rehabilitation following hip fractures. Disabil Rehabil. 2005; 27:1073-80.
- Röder F, Schwab M, Aleker T, Mörike K, Thon KP, Klotz U. Proximal femur fracture in older patients-rehabilitation and clinical outcome. Age Ageing. 2003; 32:74-80.
- Cruise CM, Sasson N, Lee MH. Rehabilitation outcomes in the older adult. Clin Geriatr Med. 2006; 22:257-67;
- M. Rossini et al. Fattori di rischio per frattura di femore in persone anziane. Reumatismo, 2010; 62(4):273-282
- Parker MJ, Gurusamy K. Modern methods of treating hip fractures. Disabil Rehabil. 2005; 27:1045-51.
- Pettersen R, Wyller TB.[Rehabilitation integrated in acute medical treatment]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2007; 127:600-3.
- Penrod JD, Litke A, Hawkes WG, Magaziner J, Koval KJ, Doucette JT, Silberzweig SB, Siu AL. Heterogeneity in hip fracture patients: age, functional status, and comorbidity. J Am Geriatr Soc. 2007; 55:407-13.
- Givens JL, Sanft TB, Marcantonio ER. Functional recovery after hip fracture: the combined effects of depressive symptoms, cognitive impairment, and delirium. J Am Geriatr Soc. 2008; 56:1075-9. Epub 2008 Apr 18.

Inibitori dell'aromatasi ed osso

Daniela Merlotti

Malattie dell'invecchiamento - Divisione di genetica e biologia cellulare, Ospedale San Raffaele Milano; Dipartimento di Scienze Medico Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena

Riassunto. L'aromatasi è un enzima che appartiene alla superfamiglia del citocromo P450, localizzato a livello del cromosoma 15 e codificato dal gene *CYP19A1*. Tale enzima è coinvolto nell'ultima fase della biosintesi degli steroidi sessuali convertendo il testosterone in estrogeni. L'aromatasi possiede un'elevata specificità ed è coinvolta solo nella parte finale della sintesi steroidea; pertanto la sua inibizione, non influenza i livelli degli altri steroidi biologicamente critici. Gli inibitori dell'aromatasi di terza generazione (Als), letrozolo, anastrozolo ed exemestane sono ad oggi ampiamente utilizzati come terapia di prima linea alternativa al tamoxifene in donne in post menopausa con cancro mammario in stadio avanzato e recettori per gli estrogeni positivi per la loro migliore efficacia clinica. La soppressione drastica estrogenica ottenibile con gli Als di terza generazione può tuttavia provocare anche alcuni effetti negativi sull'osso. Sebbene ad oggi non vi sia nessun trattamento approvato ufficialmente o nessuna terapia preventiva per contrastare la perdita ossea legata agli Als, vari studi clinici hanno indicato che la somministrazione di bisfosfonati per via endovenosa od orale è efficace nel mantenere la massa ossea nelle pazienti con cancro della mammella in terapia ormonale o con menopausa precoce indotta.

Parole chiave: aromatasi, estrogeni, bisfosfonati, massa ossea

Abstract. Aromatase is an enzyme that is a member of the cytochrome P450 superfamily. Located on chromosome 15, aromatase is encoded in *CYP19A1* gene 1. Aromatase enzyme is involved in the last step of estrogen biosynthesis that converts testosterone to estrogens via aromatization process. Since aromatase has high specificity and is only involved in the last step steroid biosynthesis, inhibition of this enzyme does not affect levels of other biologically critical steroids. The third-generation aromatase inhibitors (Als), letrozole, anastrozole and exemestane, are now widely accepted as alternatives to tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with estrogen receptor (ER)-positive advanced breast cancer, because of their improved clinical effectiveness. The profound estrogen suppression achievable with the third-generation Als may induce some unfavorable effects on bone. Although there is currently no approved treatment or any prevention therapy for the aromatase-inhibitor induced bone loss, clinical trial evidence indicates that intravenous and oral bisphosphonates are effective in maintaining bone density in breast cancer patients on hormone therapy and with therapy-associated premature menopause.

Keywords: aromatase, estrogen, bisphosphonates, bone density

INTRODUZIONE

L'aromatasi è un enzima che appartiene alla superfamiglia del citocromo P450, localizzato a livello del cromosoma 15 e codificato dal gene *CYP19A1*^[1,2]. Tale enzima è coinvolto nell'ultima fase della biosintesi degli steroidi sessuali convertendo il testosterone in estrogeni. L'aromatasi possiede un'elevata specificità ed è coinvolta solo nella parte finale della sintesi steroidea; pertanto la sua inibizione, non influenza i livelli degli altri steroidi biologicamente critici. Nelle donne in postmenopausa, l'aromatizzazione degli

androgeni da parte delle gonadi costituisce la principale fonte di produzione di estrogeni dopo la cessazione della funzione ovarica. Dal momento che la maggior parte delle neoplasie mammarie sono ormono dipendenti, sono stati ampiamente studiati composti in grado di interagire con il pathway di segnale estrogenico. Il tamoxifene è stato il primo farmaco utilizzato nel trattamento del carcinoma mammario in grado di bloccare il segnale estrogenico. Tuttavia il suo utilizzo è associato a numerosi effetti collaterali, quali l'aumentato rischio di neoplasia endometriale ed il tromboembolismo

venoso^[3,4]. Ciò è legato al suo effetto estrogenico parziale a livello di utero e sistema vascolare. Alla luce di tutto ciò è stato studiato un approccio alternativo di blocco estrogenico tramite l'inibizione dell'azione dell'aromatasi già nei primi anni '70 da Schwarzel et al.^[5,6]. Attualmente tre inibitori dell'aromatasi (Als) sono disponibili per l'utilizzo clinico: anastrozolo, letrozolo ed exemestane.

Gli inibitori dell'aromatasi possono essere classificati in due distinte sottoclassi in base alla loro struttura chimica. L'aminoglutetimide, un farmaco antiepilettico, è stato utilizzato inizialmente per il trattamento del carcinoma mammario negli anni '70; questo farmaco sopprime la produzione degli steroidi surrenalici inibendo vari enzimi del citocromo P450. A causa del blocco di CYP11, la supplementazione di cortisolo è obbligatoria in seguito all'utilizzo di questo inibitore non specifico. Successivamente, fu scoperto che il meccanismo di azione fondamentale dell'aminoglutetimide era l'inibizione dell'aromatasi. In seguito sono stati sviluppati inibitori specifici dell'aromatasi. Mimando la struttura dell'androstenedione, che è il substrato dell'aromatasi, gli inibitori di tipo I o di tipo steroideo, si legano al sito di legame per il substrato dell'enzima. Questi inibitori sono conosciuti anche come "inibitori suicidi" dal momento che l'enzima è inattivato dalla sua stessa funzione. Questa categoria comprende il formestane e l'exemestane. L'exemestane è l'unico inibitore dell'aromatasi steroideo per via orale attualmente utilizzato nella pratica clinica dal momento che il formestane comporta somministrazione intramuscolare dolorosa. Al contrario, gli inibitori dell'aromatasi di tipo II o non steroidei si legano in modo non covalente al gruppo eme dell'enzima dell'aromatasi saturandone il sito di legame e causando quindi un'inibizione competitiva reversibile. Questo gruppo comprende il fadrozolo, la roglitimide, il vorozolo, l'anastrozolo ed il letrozolo. Soltanto anastrozolo e letrozolo vengono attualmente utilizzati.

EFFICACIA ED UTILIZZO DEGLI INIBITORI DELL'AROMATASI

Gli inibitori dell'aromatasi di terza generazione (Als), letrozolo, anastrozolo ed exemestane sono ad oggi ampiamente utilizzati come terapia di prima linea alternativa al tamoxifene in donne in post menopausa con cancro mammario in stadio avanzato e recettori per gli estrogeni positivi per la loro migliore efficacia clinica^[7-9]. Nonostante il tamoxifene resti un farmaco efficace, gli Als sembrano essere superiori come

terapia endocrina di prima linea in pazienti con cancro mammario metastatico anche in base ai risultati dell'analisi di 8 differenti studi clinici randomizzati^[10].

L'efficacia e il profilo di sicurezza nelle fasi avanzate di malattia hanno incoraggiato la valutazione degli Als di terza generazione anche come terapia adiuvante. Numerosi studi clinici randomizzati di fase III hanno confrontato gli Als di terza generazione con tamoxifene o placebo dopo 5 anni di trattamento con tamoxifene.

Lo studio BIG 1-98 (Big International Group) ha valutato se l'utilizzo di letrozolo in donne in post menopausa con cancro mammario e recettori estrogenici positivi, fosse più efficace se utilizzato come terapia adiuvante iniziale o come terapia sequenziale post trattamento adiuvante con tamoxifene^[11]. 5 anni dopo la randomizzazione, l'84% delle pazienti nel gruppo trattato con letrozolo e l'81.4% di quelle nel gruppo trattato con tamoxifene risultavano "disease free". La riduzione in valore assoluto delle recidive neoplastiche era a favore del letrozolo rispetto al tamoxifene a 5 anni (10.2% vs 13.6%, $p=0.0002$)^[11-12].

Lo studio ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) ha confrontato anastrozolo adiuvante con tamoxifene: più di 9000 donne in post menopausa sono state randomizzate a terapia con anastrozolo più placebo o tamoxifene più placebo, o anastrozolo più tamoxifene. Dopo un follow-up medio di 47 mesi l'anastrozolo è risultato più efficace in termini statistici rispetto al tamoxifene nella riduzione degli eventi avversi legati alla patologia neoplastica e nell'incremento della durata della sopravvivenza libera da malattia^[13]. Pertanto i dati disponibili derivanti da numerosi trials clinici permettono di poter raccomandare come terapia adiuvante ottimale nelle donne in post menopausa e cancro iniziale l'utilizzo degli Als sia come terapia iniziale sia come trattamento sequenziale dopo il tamoxifene. Alcuni studi suggeriscono, inoltre, che la somministrazione degli Als come terapia adiuvante di prima scelta sia migliore dell'uso sequenziale dopo 2 o più anni di tamoxifene^[14]. Infine, gli Als, quando utilizzati come trattamento preoperatorio (neoadiuvante), hanno mostrato maggiore efficacia rispetto al tamoxifene per ciò che riguarda la conservazione della mammella ma non per quanto riguarda la risposta clinica^[15].

EFFETTI DEGLI INIBITORI DELL'AROMATASI SUL METABOLISMO OSSEO

Gli estrogeni svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi ossea e pertanto la deprivazione estrogenica a lungo termine si associa allo sviluppo di osteoporosi ed aumentato rischio di fratture. La maggiore efficacia degli Als rispetto al tamoxifene nel trattamento dei pazienti con cancro mammario è spiegata dal fatto che essi riducono le concentrazioni estrogeniche a livello periferico a livelli estremamente bassi mentre il tamoxifene esercita un'azione di agonista parziale. La soppressione drastica estrogenica ottenibile con gli Als di terza generazione può spiegare anche alcuni effetti negativi sull'osso^[16]. A tale proposito, è stato riportato che la riduzione dei livelli estrogenici a valori pressoché indosabili in donne sane in post menopausa si associa ad un aumento del riassorbimento osseo. Analogamente ridotti livelli sierici di estradiolo sono stati associati con un aumento della perdita ossea e maggior rischio di frattura in donne in post menopausa da molti anni^[17]. La deprivazione estrogenica completa, causa un aumento della produzione di RANKL da parte delle cellule stromali ed un aumento dell'attività di RANK che induce un aumento del numero dei precursori degli osteoclasti e dell'osteoclastogenesi. Tutto ciò, associato alla riduzione dei livelli circolanti di osteoprotegerina (OPG), porta ad un aumento del numero di osteoclasti maturi e conseguentemente un maggiore turnover^[18].

Nonostante ormai l'effetto degli AIS di terza generazione sull'omeostasi ossea sia stato confermato in vari studi, ad oggi non è ancora chiara la differenza fra i tre composti disponibili in quanto non esistono studi comparativi.

ANASTROZOLO

Un piccolo studio condotto in donne in post menopausa con cancro mammario in stadio avanzato ha descritto un aumento significativo dei markers di neoformazione e riassorbimento dopo tre mesi di terapia con anastrozolo [19]. Il sottostudio sull'osso all'interno del trial ATAC ha evidenziato che donne in postmenopausal con cancro mammario in fase precoce trattate per 5 anni con anastrozolo presentano una perdita di densità ossea (BMD) sia a livello del rachide lombare che dell'anca dopo il primo anno (-2.3% e -1.5%, rispettivamente) dopo il secondo anno (-4.0% e -3.9%, rispettivamente) e dopo 5 anni (-6.0% e -7.2%, rispettivamente)^[20]. D'altra parte, il trattamento con tamoxifene è stato associato con un aumento significativo

della BMD sia a livello del rachide lombare (1.4% dopo 1 anno, 2.1% dopo 2 anni e 2.8% dopo 5 anni) che dell'anca (0.8% dopo 1 anno, 1.2% dopo 2 anni e 0.7% dopo 5 anni) [20]. In questo studio, 1 anno di terapia con anastrozolo aumentava significativamente sia i markers di neoformazione (fosfatasi alcalina ossea [BALP] 20% e peptide N-terminale del procollagene di tipo I [PNP] 18%, rispettivamente) che quelli di riassorbimento (telopeptide C-terminale del collagene di tipo I [CTX] 26% e telopeptide N-terminale del collagene di tipo I [NTX] 15%, rispettivamente).

Al contrario, il tamoxifene induceva un marcato decremento sia dei markers di riassorbimento (CTX: -56% e NTX: -52%) che di quelli di neoformazione (PINP: -72% and bone ALP: -16%). La sospensione del tamoxifene provocava una tendenza dei markers ossei a ritornare ai livelli basali in un periodo di tempo variabile da poche settimane a vari mesi^[20].

Nello studio adiuvante ATAC, sebbene il profilo di sicurezza di anastrozolo fosse migliore di quello del tamoxifene in generale, l'incidenza di fratture era significativamente più elevata nelle pazienti trattate con anastrozolo rispetto al tamoxifene (11.0% vs 7%) dopo un follow-up medio di circa 33 mesi^[13]. Anche l'analisi dei dati del follow-up a 100 mesi ha confermato un aumento dell'incidenza di fratture più elevato nelle pazienti trattate con anastrozolo rispetto al tamoxifene durante la fase di terapia attiva [incidence rate ratio (IRR) 1.55 (1.31-1.83), $p < 0.001$], ma non alla fine del ciclo terapeutico [IRR = 1.03 (0.81-1.31), $p = 0.79$]. Pertanto l'aumento del rischio di frattura associato ad anastrozolo sembra essere legato solo alla fase di terapia attiva e si esaurisce con la sua sospensione (ATAC Trialists Group 2008). Considerando un'incidenza annuale di fratture pari a 17 ogni 1000 donne in post menopausa sane, le pazienti sopravvissute al cancro della mammella non trattate con terapia adiuvante hanno un rischio relativo di frattura pari a 1.15 (20 fratture ogni 1000 donne). In base ai dati dello studio ATAC, le pazienti con cancro mammario trattate con anastrozolo presentavano un rischio relativo di frattura pari a 1.36 (23 fratture ogni 1000 donne); questo significa 2 nuove fratture all'anno ogni 300 donne in postmenopausa con neoplasia in fase iniziale. Al contrario, le pazienti trattate con tamoxifene avevano un rischio relativo di fratture pari solo a 0.91, suggerendo che tale composto potrebbe avere effetti osteoprotettivi^[16].

Lo studio Italiano Tamoxifene Anastrozolo (ITA)

non aveva mostrato invece differenze statisticamente significative per quanto riguarda il rischio di frattura dopo un follow up di 36 mesi in donne con cancro in fase iniziale passate a terapia con anastrozolo dopo tamoxifene o che avevano continuato ad assumere tamoxifene^[21].

LETROZOLO

Nello studio MA-17, dopo un follow up medio di 1.9 anni l'incidenza di osteoporosi era maggiore nel gruppo trattato con letrozolo rispetto al gruppo placebo (5.8% vs 4.5%) ed anche le fratture erano più frequenti a seguito di tale trattamento (3.6% vs 2.9%), anche se la differenza non era statisticamente significativa. Dal momento che lo studio MA-17 è stato sospeso prima del previsto a causa dei risultati estremamente positivi per ciò che riguarda la sopravvivenza libera da malattia, alcuni aspetti circa gli effetti a lungo termine sull'osso di letrozolo rimangono sconosciuti^[22]. Tuttavia alcuni studi hanno invece dimostrato una significativa perdita di massa ossea a livello dell'anca (-3.6% vs -0.71% per il placebo; p=0.44) e del rachide lombare (-5.3% vs -0.70% per il placebo; p=0.008) dopo 2 anni di terapia in donne con cancro della mammella che erano state sottoposte a terapia adiuvante con tamoxifene nei 5 anni precedenti^[23]. Inoltre, i risultati dello studio BIG 1-98 hanno indicato un aumento significativo del numero di fratture nel gruppo trattato con letrozolo rispetto a quello trattato con tamoxifene (9% vs 6%)^[24].

EXEMESTANE

Studi sperimentali hanno messo in evidenza che l'exemestane, a causa della sua struttura steroidea, induce un minore impoverimento a livello del tessuto osseo rispetto ai composti non steroidei quali anastrozolo e letrozolo.

Gli effetti di 24 mesi di trattamento con i suddetti tre composti sui livelli urinari dei markers di turnover osseo, sono stati messi a confronto in uno studio condotto su 84 donne sane in postmenopausa. I markers di riassorbimento osseo, quali l'NTX venivano incrementati in maniera significativa specialmente in seguito alla somministrazione di letrozolo, mentre l'exemestane si associava ad un aumento dei livelli sierici del marker di neoformazione PINP^[25].

Tali risultati suggeriscono che l'exemestane possa avere un effetto anabolizzante osseo rispetto agli altri AIs, probabilmente legato alla sua possibile attività androgenica. Uno studio in

donne in post menopausa con cancro mammario in fase precoce ha evidenziato che un trattamento di 2 anni con exemestane era in grado di aumentare in maniera significativa sia i markers di riassorbimento (CTX: 35% e NTX: 13.7%) che quelli di neoformazione (PINP 44.1% e BALP 51.7%)^[26]. Inoltre l'utilizzo di tale composto si associava ad un aumento non significativo della perdita annua di BMD a livello del rachide lombare rispetto al placebo (2.17% vs 1.84%) ed ad un aumento lievemente significativo della BMD a livello del collo femorale (2.72% vs 1.48%; p = 0.02)^[26]. Più recentemente, due studi hanno descritto che il passaggio da tamoxifene ad exemestane è responsabile di un marcato aumento dei markers di turnover osseo e, conseguentemente, di una riduzione della BMD^[27-28].

Nel primo studio alla fine del primo anno di terapia con exemestane, l'aumento della BALP era pari a 31.5%, quello dei CTX pari a 105.4% e la riduzione della BMD era significativa sia alla colonna (-2.37%, p = 0.05) che al collo del femore (-1.24%, p = 0.05)^[27].

Lo studio IES invece ha descritto che nei primi 6 mesi dopo lo switching da tamoxifene ad exemestane, la BMD si riduce del 2.7% a livello del rachide lombare e del 1.4% al femore. Dopo un follow up medio di 58 mesi ed un'esposizione media ad exemestane di 30 mesi, 162 (7%) delle pazienti nel gruppo exemestane hanno presentato fratture, rispetto a 115 (5%) di quelle nel gruppo trattato con tamoxifene (OR: 1.45; p=0.003)^[28]. Questi dati, pertanto, confermano che, nonostante la sua struttura steroidea e la probabile azione androgenica, l'exemestane similmente agli altri AIs, esercita un'azione negativa sull'osso.

Recentemente, lo studio NCIC clinical trial group Mammary Prevention 3 [MAP.3] ha dimostrato che l'exemestane 25 mg al giorno è in grado di ridurre il rischio di cancro mammario invasivo (incidenza annua 0.19% in donne in terapia con exemestane vs 0.55% in donne con placebo; hazard ratio 0.35, 95% CI, 0.18-0.70; p=0.002) in pazienti in post menopausa senza neoplasia della mammella, senza un aumento significativo né degli eventi cardiovascolari né del rischio di frattura dopo 35 mesi di follow up^[29-32]. Tuttavia la valutazione del rischio fratturativo non era fra gli end-points dello studio e sarebbe stato necessario un campione più ampio di pazienti per valutare meglio tale aspetto con un follow up più lungo. Perciò è stato successivamente condotto un sottostudio del MAP 3 trial per esaminare gli effetti di exemestane sul metabolismo osseo,

considerando come end-points intermedi la BMD e la struttura ossea ed è stato dimostrato che exemestane per due anni non peggiora in modo significativo tali parametri rispetto al placebo^[33-34].

È importante ricordare che la maggior parte degli studi presenti in letteratura ha esaminato gli effetti degli Als sull'osso in donne con neoplasia e rispetto al tamoxifene. Pertanto non è chiaro come tali risultati, traslati in una popolazione di donne sane avvalorino l'opzione di assumere un modulatore selettivo del recettore estrogenico (SERM, tamoxifene 20 mg die o raloxifene 60 mg die) oppure exemestane 25 mg die in prevenzione primaria per il cancro mammario^[35,36]. Ad oggi solo due studi clinici randomizzati hanno confrontato gli effetti di anastrozolo, letrozolo ed exemestane sui markers di turnover osseo in donne sane in post menopausa. Entrambi hanno mostrato un aumento significativo dei marcatori di neoriformazione e riassorbimento dopo 24 settimane di terapia con uno qualsiasi degli Als^[25,37].

Recentemente uno studio condotto su donne sane in post menopausa trattate preventivamente per due anni con exemestane 25 mg die ha messo in evidenza una riduzione significativa della BMD volumetrica totale al radio distale ed alla tibia distale legata a tale terapia rispetto al placebo^[38]. L'exemestane sembra in grado di triplicare la perdita ossea legata all'età anche in presenza di un adeguato intake di calcio e vitamina D. Inoltre le variazioni osservate anche per ciò che riguarda la BMD volumetrica corticale, lo spessore e l'area corticale nel gruppo in terapia con exemestane comportano una perdita ossea a livello dell'osso corticale, verosimilmente legata al calo estrogenico che causa una trabecolarizzazione della corticale, fenomeno che spiega le variazioni di resistenza e qualità dell'osso legate all'invecchiamento nella donna^[38].

Per studiare ulteriormente la correlazione fra calo estrogenico e perdita ossea legata al meccanismo di azione degli Als, recentemente è stato condotto uno studio di associazione genome wide caso-controllo analizzando 1071 pazienti, di cui 231 casi e 840 controlli arruolati nello studio "MA.27 breast cancer AI trial" per identificare i fattori genetici legati all'aumento del rischio fratturativo causato dagli Als^[39]. Questo studio ha identificato SNP all'interno o vicino ai geni *CTS2-SLMO2-ATP5E*, *TRAM2MEM14A*, e *MAP4K4* che sono stati associati al rischio fratturativo in pazienti con cancro della mammella e recettori positivi per

gli estrogeni trattate con Als. Questi geni presentano una induzione estrogeno dipendente e la loro repressione altera l'espressione di geni legati all'osteoporosi^[39].

TRATTAMENTO DELLA PERDITA OSSEA LEGATA AGLI INIBITORI DELL'AROMATASI

Dal momento che gli Als sono ampiamente utilizzati è opportuno sottoporre le pazienti ad un appropriato monitoraggio e screening in modo da ottimizzare la scelta terapeutica. La Società Americana di Oncologia Clinica (ASCO) raccomanda, infatti, che le pazienti con cancro mammario ad alto rischio per osteoporosi siano sottoposte ad indagine DXA per valutare la loro BMD^[40].

I maggiori fattori di rischio per le donne con cancro della mammella comprendono: età >65 anni, età compresa fra 60 e 64 anni associata ad altro fattore di rischio (es. familiarità, peso corporeo <70Kg, pregressa frattura non traumatica), donne in post menopausa in terapia con Als, donne con menopausa precoce. Tutte le donne ad elevato rischio, indipendentemente dalla BMD, dovrebbero ripetere una DXA dopo un anno. Le donne invece a basso rischio dovrebbero essere monitorizzate con controlli clinici annuali. In presenza di osteoporosi (BMD T score <-2.5) le pazienti dovrebbero essere trattate farmacologicamente. Comunque una supplementazione con calcio e vitamina D è sempre raccomandata in chi assume Als. Sebbene ad oggi non vi sia nessun trattamento approvato ufficialmente o nessuna terapia preventiva per contrastare la perdita ossea legata agli Als, vari studi clinici hanno indicato che la somministrazione di bisfosfonati per via endovenosa od orale è efficace nel mantenere la massa ossea nelle pazienti con cancro della mammella in terapia ormonale o con menopausa indotta. In particolare, lo zoledronato ev ha dimostrato benefici clinici nel trattamento delle metastasi ossee da tumori solidi. In una Cochrane review che ha valutato tutti i bisfosfonati approvati sia per uso ev che per via orale per la terapia del cancro mammario, lo zoledronato ha ridotto in maniera significativa il rischio di metastatizzazione rispetto al placebo (-41%), all'ibandronato, al clodronato ed al pamidronato (fra il -14% ed il -23%)^[41].

Un sottostudio recente dell'Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) ha dimostrato che lo zoledronato (4 mg ev ogni 6 mesi per 3 anni) era efficace nel contrastare la perdita ossea in donne in pre menopausa trattate con terapia adiuvante ormonale

(goserelin plus anastrozolo) per la terapia del cancro mammario ormono responsivo^[42] (Gnant et al 2007). Inoltre, nello Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial (Z-FAST), lo zoledronato si è dimostrato in grado di prevenire la perdita ossea nelle donne in post menopausa con neoplasia in stadio I-IIIa con recettori positivi per estrogeni e/o progesterone che ricevevano letrozolo come adiuvante (n=602)^[43]. 301 di queste pazienti erano state trattate con zoledronato preventivamente (4 mg ev ogni 6 mesi), mentre le restanti 301 venivano trattate con zoledronato solo se il loro T-score a livello del rachide lombare o dell'anca scendeva al di sotto di -2SD, oppure se si verificava una frattura clinica. Dopo un anno di terapia con zoledronato (4 mg ev ogni 6 mesi) la BMD sia lombare che femorale aumentava del 2% e dell'1.4%, rispettivamente. Al contrario, nelle donne con trattamento posticipato, la BMD si riduceva in modo sostanziale del 2.6% e 2.1% alla colonna ed al femore, rispettivamente^[43].

Nonostante questi dati promettenti, l'utilizzo dei bisfosfonati ev in come strategia preventiva necessita di essere validato attraverso ampi studi randomizzati. Infatti in questi ultimi anni stanno aumentando le segnalazioni che suggeriscono che l'utilizzo prolungato dei bisfosfonati ev può essere associato ad un aumentato rischio di osteonecrosi della mascella (ONJ), una manifestazione non comune caratterizzata dalla presenza di osso esposto all'interno della cavità orale^[16,44].

Un'analisi retrospettiva condotta in Australia (2004-2005) ha riportato una frequenza di ONJ tra lo 0.88% ed l'1.15% nelle pazienti con metastasi ossee e solo dello 0.01-0.04% fra le pazienti con osteoporosi in terapia con bisfosfonati. Pertanto la prevalenza di ONJ sembra essere inferiore fra le donne senza metastasi ossee rispetto a coloro con malattia in fase avanzata^[45]. Una possibile alternativa per la prevenzione della perdita ossea nelle donne con cancro della mammella è rappresentata dai bisfosfonati per via orale, che sono meno associati al rischio di sviluppare ONJ rispetto a quelli per via endovenosa. Recentemente è stato dimostrato che il risedronato per via orale è in grado di prevenire la perdita ossea causata dall'anastrozolo con un aumento della BMD a livello del rachide lombare ed una riduzione dei marcatori di turnover osseo.

Nello studio IBIS II (International Breast Cancer Intervention Study II) è stata segnalata una perdita di BMD tra lo 0.6% e l'1.7% dopo un anno

di trattamento con anastrozolo 1 mg die rispetto al placebo come terapia preventiva che veniva mitigata sia nelle pazienti osteopeniche che in quelle osteoporotiche tramite l'assunzione di risedronato^[46].

Per tutte le suddette ragioni, un follow-up attento della BMD e una adeguata terapia farmacologica antiriassorbitiva, sono attualmente raccomandati nelle donne in terapia con Als^[40, 47-49].

Data la complessa regolazione dell'espressione e dell'attività aromatasica, sarà di fondamentale importanza lo sviluppo in futuro di inibitori selettivi della regione promoter dell'aromatasi CYP19A1 che permetterà di trattare il cancro mammario mantenendo l'espressione aromatasica attraverso vie alternative a livello dell'osso od altri tessuti e quindi evitando gli effetti collaterali degli attuali Als^[50].

Terapia combinate con inibitori dell'aromatasi ed altri composti come Src (un componente non recettoriale tirosin chinasi di pathways di segnale che regola la proliferazione delle cellule neoplastiche, la loro metastastizzazione ma anche il turnover osseo osteoclasto mediato) sono attualmente in fase sperimentale con la speranza di migliorare l'attività antitumorale e ridurre il riassorbimento osseo nelle donne con neoplasia^[51].

CONCLUSIONI

In conclusione, gli effetti negativi degli Als sull'osso devono sempre essere presi in considerazione e tutte le donne dovrebbero ricevere adeguati consigli sullo stile di vita (alimentazione, attività fisica). La perdita ossea legata all'utilizzo degli Als rappresenta una condizione prevenibile e curabile e nelle donne ad alto rischio una terapia antiriassorbitiva con bisfosfonati dovrebbe essere sempre intrapresa. In particolare, nelle donne in terapia con exemestane sono fondamentali un regolare monitoraggio della salute ossea associato ad una supplementazione con calcio e vitamina D.

BIBLIOGRAFIA

1. Thompson EA Jr, Siiteri PK. Utilization of oxygen and reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate by human placental microsomes during aromatization of androstenedione. *J Biol Chem.* 1974;249:5364-5372.
2. Chen SA, Besman MJ, Sparkes RS, et al. Human aromatase: cDNA cloning, Southern blot analysis, and assignment of the gene to chromosome 15. *DNA.* 1988;7:27-38.
3. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:527-537.

4. Jordan VC. Tamoxifen: toxicities and drug resistance during the treatment and prevention of breast cancer. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1995;35:195-211.
5. Schwarzel WC, Kruggel WG, Brodie HJ. Studies on the mechanism of estrogen biosynthesis. 8. The development of inhibitors of the enzyme system in human placenta. *Endocrinology.* 1973;92:866-880.
6. Chumsri S, Howes T, Bao T, Sabnis G, Brodie A. Aromatase, aromatase inhibitors, and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;125:13-22.
7. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. 2000. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial-Arimidex Study Group. *J Clin Oncol.* 2000;18:3758-67.
8. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, et al. 2001. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone-receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer.* 2001;92:2247-58.
9. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2001;14:2000-11.
10. Carlini P, Bria E, Ferretti G, et al. New aromatase inhibitors (Ais) as first-line endocrine therapy (ET) in metastatic breast cancer (MBC): A pooled analysis of 3238 women from 8 phase III trials. *ASCO 2005,* 2005;23:602.
11. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med,* 2005;353:2747-57.
12. Coates AS, Keshaviah A, Thulimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol,* 2007;25:486-92.
13. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet,* 2002;359:2131-9.
14. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet,* 2003;361:296-300.
15. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as pre-operative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the pre-operative 'Arimidex' compared to tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer,* 2006;106:2095-103.
16. Brufsky A.M. Cancer treatment induced bone loss: pathophysiology and clinical perspectives. *The Oncologist,* 2008;13:187-95.
17. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med,* 1998;339:733-8.
18. McCloskey E. Effects of third-generation aromatase inhibitors on bone. *Eur J Cancer* 2006;42:1044-51.
19. Bajetta E, Zilembo N, Bichisao E. Endocrine effects of nonsteroidal aromatase inhibitors and their clinical impact. *J Clin Oncol* 2002;20:3039-40.
20. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE. Effects on an Aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers: 2-year results of the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trial. *J Bone Miner Res* 2006;21:1215-23.
21. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006;17:10-4.
22. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor positive breast cancer; updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262-71.
23. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: A companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol,* 2006;24:3629-35.
24. Viale G, Regan MM, Maiorano E, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal women with early breast cancer: results from the BIG 1-98 collaborative groups. *J Clin Oncol* 2007;25:3846-52.
25. Goss PE, Hadji P, Subar M, Abreu P, Thomsen T, Banke-Bochita J. Effects of steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors on markers of bone turnover in healthy postmenopausal women. *Breast Cancer Res* 2007;9:R52.
26. Lonning PE, Geisler J, Krag LE, et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5126-37.
27. Gonnelli S, Cadirni A, Caffarelli C, et al. Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane. *Bone* 2007;40:205-10.
28. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2007;8:119-27.
29. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1135-41.
30. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011;12:1109-17.
31. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Eng J Med* 2004;350:1081-92.
32. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Eng J Med* 2011;364:2381-91.
33. Goss P, Grynypas MD, Qi S, Hu H. The effects of exemestane on bone and lipids in the ovariectomized rat. *Breast Cancer Res Treat* 2001;69:224.

34. Goss PE, Qi S, Cheung AM, Hu H, Mendes M, Pritzker KP. Effects of the steroidal aromatase inhibitor exemestane and the nonsteroidal aromatase inhibitor letrozole on bone and lipid metabolism in ovariectomized rats. *Clin Cancer Res* 2004;10:5717-23.
35. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-62.
36. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996;14:78-84.
37. McCloskey EV, Hannon RA, Lakner G, et al. Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multi-centre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2523-31.
38. Cheung AM, Tile L, Cardew S, et al. Bone density and structure in healthy postmenopausal women treated with exemestane for the primary prevention of breast cancer: a nested substudy of the MAP.3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:275-84
39. Liu M, Goss PE, Ingle JN, et al. Aromatase Inhibitor-Associated Bone Fractures: A Case-Cohort GWAS and Functional Genomics. *Mol Endocrinol* 2014;28:1740-1751
40. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-4057.
41. Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrance Database Syst Rev* 2005;3:CD003474.
42. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone responsive breast cancer: a report from Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:820-8.
43. Brufsky A, Marker WG, Beck JT, et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:828-36.
44. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, et al. Critical review: Updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients-May 2006. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;62:148-52.
45. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-23.
46. Singh S, Cuzick J, Blake GM, et al. One year effect of anastrozole and risedronate on bone mineral density: first results from the IBIS-II bone sub-study. *Bone* 2011;48:S24.
47. Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69:73-82
48. Reid DM. Prevention of osteoporosis after breast cancer. *Maturitas* 2009;64:4-8
49. Rozenberg S, Carly B, Liebens F, Antoine C. Risks of osteoporosis associated with breast cancer treatment: the need to access to preventive treatment. *Maturitas* 2009;64:1-3.
50. Bulun SE, Lin Z, Zhao H, et al. Regulation of aromatase expression in breast cancer tissue *Ann N Y Acad Sci* 2009;1155:121-31
51. Hiscox S, Barrett-Lee P, Borley AC, Nicholson RI. Combining Src inhibitors and aromatase inhibitors: A novel strategy for overcoming endocrine resistance and bone loss. *Eur J Cancer* 2010;46:2187-2195

Sessione
VIII Congresso “Pasquale
Pace”
La Riabilitazione nella Fase
Acuta di Insorgenza della
Disabilità





Come ogni anno il Gruppo Regionale Marche della SIMFER dedica un incontro alla memoria del dott. Pasquale Pace. Il rationale di questo tributo risiede nel riconoscere al compianto “Presidente incoming”, il costante lavoro svolto a migliorare le procedure Mediche in Riabilitazione.

Pasquale è stato per noi Marchigiani, in particolare, ma anche per tutti i Riabilitatori Italiani una guida nel perseguire il welfare. Ha lavorato costantemente al riordino della Società Scientifica sia in campo Sindacale che in campo Manageriale e ne testimoniano le capacità i tanti elaborati pubblicati da lui e dalla SIMFER.

In questo spirito noi ci muoviamo dimostrando ogni anno quanto facciamo per i nostri pazienti e come trasformiamo il nostro lavoro nel senso di appropriatezza ed efficacia.

Quest’anno il congresso è dedicato alla fase acuta di insorgenza della disabilità. A quel periodo, cioè, della malattia di una persona in cui maggiormente si sviluppa e cresce la disabilità. Si esporranno le procedure Riabilitative che vengono messe in atto a letto del malato nei reparti per acuti. Si dimostreranno le attività Riabilitative che riducono il peso della disabilità nelle prime fasi di malattia. Si espliciteranno le procedure di prevenzione dell’aggravamento della disabilità.

I relatori chiamati a questo scopo sono coloro che quotidianamente mettono in essere quanto suddetto. Sono Medici, Fisioterapisti, Infermieri, Tecnici Ortopedici che ogni giorno collaborano insieme per conseguire il miglior risultato possibile per il paziente in termini di salute e di qualità percepita.

Presidente del Convegno

Dott. Maurizio Ricci





IL NUOVO NOMENCLATORE

Finalmente Il nuovo Nomenclatore delle protesi, ortesi ed ausili tecnologici!

Il 7 Settembre c.a. con il via libera della Conferenza Permanente Stato - Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano sono stati varati i nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e con essi è stata disciplinata l'erogazione della Assistenza Protesica ad oggi contenuta nel Decreto Ministeriale n332 del 27/08/1999 e ridefiniti nel contenuto, gli elenchi delle protesi, ortesi e ausili tecnologici che costituiscono il nuovo nomenclatore (allegato5)

IL nuovo nomenclatore risulta costituito da un elenco 1 in cui sono ricomprese protesi ed ortesi costruite o allestite su misura da un professionista abilitato all'esercizio della specifica professione sanitaria o arte sanitaria ausiliaria e da un elenco 2 in cui sono contenuti gli ausili tecnologici di fabbricazione continua o di serie.

L'elenco 2 è a sua volta suddiviso in due sottoinsiemi: l'elenco 2A in cui sono ricompresi dispositivi, sì di serie ma che richiedono l'applicazione da parte di un professionista sanitario abilitato e l'elenco 2B per i dispositivi di serie, pronti per l'uso che non richiedono l'intervento del tecnico abilitato. Ecco quindi la prima differenza con il nomenclatore ancora vigente che prevede invece tre elenchi dove il terzo, come sappiamo, comprende apparecchi acquistati direttamente dalle Aziende Sanitarie Locali.

La seconda differenza è rappresentata dal trasferimento di numerosi dispositivi ricompresi nell'elenco1 e descritti come di serie ma che richiedono l'intervento del tecnico abilitato, nell'elenco 2A.

Altra differenza fondamentale è l'aggiornamento dei dispositivi in relazione alle innovazioni cliniche e tecnologiche avvenute nel corso degli anni.

Il Nomenclatore vigente rappresenta, tra le tante, la criticità più consistente dell'assistenza protesica perchè datato, mancante di tecnologie e di tecnologie assistive, fumoso nelle descrizioni e nello stesso tempo rigido nella prescrizione, non adeguato nei costi degli ausili costringendo il prescrittore ad una continua mediazione con l'utente, la famiglia, il fornitore. In qualche modo l'aggiornamento degli ausili e delle tariffe risolve questo problema come risolve il problema della Riconducibilità, non più prevista.

La Riconducibilità per funzione di ausili non contemplati nel nomenclatore, è ad oggi una pratica costante, ma se da un lato può essere d'aiuto, dall'altro crea ulteriori disfunzioni nel sistema dal momento che molti degli ausili che devono essere ricondotti, hanno un prezzo inferiore a quelli inclusi nel nomenclatore verso i quali riconduciamo (vedi ortesi spinali, tutori).

La spiegazione al superamento del concetto di Riconducibilità può essere data quindi dall'introduzione delle nuove tecnologie previste, per quanto vero è, che la tecnologia procede velocemente e che il nuovo è già vecchio, e dalla costituzione presso il Ministero della Salute di due Commissioni Nazionali Permanenti che lavorano di pari passo: l'una per i LEA e l'altra per le tariffe delle prestazioni ambulatoriali, dell'assistenza protesica e delle degenze con il compito di un monitoraggio e aggiornamento costante.

Altre novità riguardano i destinatari dell'assistenza protesica (art.18 del DM) dal momento che aumentano le categorie di utenti che hanno diritto: sono infatti ricompresi i soggetti, che pur in attesa di accertamento di invalidità, abbiano urgente bisogno dell'ausilio, i soggetti affetti da malattie rare e i soggetti assistiti in dimissione protetta o in ADI con disabilità grave temporanea su prescrizione dello specialista per un periodo massimo di 60 giorni, eventualmente prorogabile laddove però le Aziende Sanitarie abbiano attivato i servizi per il riutilizzo degli ausili.

La disabilità deve essere quindi temporanea ma grave come grave e in questo caso permanente, deve essere la disabilità che giustifica la prescrizione a persone ricoverate in una struttura sanitaria accreditata pubblica o privata. In questa seconda situazione il medico responsabile dell'Unità Operativa certifica la presenza di una menomazione grave e permanente e la necessità e urgenza dell'applicazione di una protesi, di un'ortesi o di un ausilio prima della dimissione, per l'attivazione tempestiva o la conduzione del piano riabilitativo assistenziale. Contestualmente alla fornitura di protesi o dell'ortesi deve essere avviata la procedura per il riconoscimento dell'invalidità.

Diventa necessario allora fare delle precisazioni in relazione ad una adeguata e corretta interpretazione di quanto riportato nel decreto perchè presente anche in quello vigente: si tratta di un paziente ben definito... una menomazione grave, permanente... necessità ed urgenza dell'ausilio... e senza invalidità o non tale da permettere la prescrizione.

Si parla infine della applicazione di una protesi o di un ausilio non di elenco di dispositivi come invece accade correntemente e se vogliamo infine, essere ulteriormente precisi è il responsabile dell'unità operativa che certifica la menomazione, l'urgenza e la necessità. Se fino ad ora abbiamo parlato di grave disabilità questa diventa gravissima e solo in casi eccezionali per l'erogazione di protesi, ortesi o ausili non ricompresi nel nomenclatore allegato al Decreto.

Con l'articolo 19 il Decreto Ministeriale chiude il capitolo sull'assistenza protesica demandando le regioni a stabilire le modalità di erogazione dell'assistenza protesica e di individuazione degli erogatori.

L'intesa stabilita in sede di Conferenza Stato-Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano definisce nel capitolo 1 la procedura di erogazione dell'assistenza protesica.

Anche in questo caso si evidenziano differenze con i vigenti principi. La prima riguarda le fasi in cui si articola l'erogazione e la loro sequenza: formulazione del piano riabilitativo assistenziale, prescrizione, autorizzazione, erogazione, collaudo e follow up.

"Il piano riabilitativo assistenziale, si recita... è formulato dal medico specialista in collaborazione con l'equipe multidisciplinare sulla base dell'esigenze espresse dall'assistito. Il medico specialista deve essere in possesso di specifiche competenze per la prescrizione di protesi, ortesi e ausili tecnologici..."

.. "Le Regioni possono prevedere l'istituzione di elenchi regionali o aziendali di medici prescrittori." Quanto dichiarato in questa prima parte è già sufficiente a capire l'importanza che viene data all'assistenza protesica nella gestione della disabilità: un piano e non più un programma, la presenza di un'equipe e quindi una presa in carico, la centralità del paziente con le sue esigenze, gli esiti attesi dall'uso del dispositivo, il medico specialista competente per la prescrizione..

La competenza introduce inevitabilmente un ulteriore concetto che è quella della appropriatezza prescrittiva ribadito tra l'altro successivamente nell'atto di intesa "... La prestazione deve essere appropriata rispetto al bisogno dell'utente e compatibile con le caratteristiche del suo ambiente e con le esigenze degli altri soggetti coinvolti nel programma di trattamento... le Regioni promuovono l'ulteriore sviluppo della prescrizione

e del corretto svolgimento del piano riabilitativo individuale anche avvalendosi delle informazioni rilevate nell'ambito del sistema di monitoraggio della spesa..."

Va precisato che il concetto di appropriatezza di un ausilio non è assoluto: la disabilità cambia, evolve e così cambiano i bisogni, pertanto deve essere definita in relazione ad un determinato bisogno quale si manifesta in quel determinato momento dall'interazione tra le caratteristiche della persona, delle sue attività e dell'ambiente in cui vive.

L'appropriatezza ha quindi come obiettivo principale quello di fornire ai soggetti ciò di cui hanno veramente bisogno e deve pertanto essere interpretata non come una strategia applicata esclusivamente per risparmiare ma piuttosto per ottimizzare le risorse.

Un altro argomento da affrontare è il medico prescrittore: nel presente atto d'intesa il medico deve essere specialista e competente per prescrizione, nell'attuale è competente per tipologia di menomazione o disabilità. Sicuramente più adeguata e corretta la nuova definizione di prescrittore ma chi e come definiamo la competenza? Chi prescrive dal momento che la prescrizione non è più redatta da un medico specialista del SSN dipendente o convenzionata, ma dal medico specialista competente: diventa inevitabile l'istituzione di elenco di prescrittori.

Alla prescrizione fa seguito, come sappiamo, l'autorizzazione da parte dell'Azienda Sanitaria di residenza "... previa verifica amministrativa della titolarità del diritto dell'assistito, della presenza del piano riabilitativo-assistenziale individuale e della completezza della prescrizione... Le regioni disciplinano le modalità di rilascio dell'autorizzazione, anche in forma semplificata ..."

Con il collaudo si ha il momento della verifica, è il collaudo che permette di valutare l'efficacia nel breve tempo mentre il follow up ci aiuta a valutare la tenuta del risultato e quindi l'efficacia della scelta in condizioni reali.

IL follow up ci dà inoltre informazioni sui possibili cambiamenti nel frattempo avvenuti, sulle mutate esigenze e modificazioni funzionali permettendoci di intervenire tempestivamente e gestire di conseguenza le risorse.

L'atto d'intesa stabilisce a proposito del collaudo, che è lo specialista prescrittore, responsabile

della conduzione del piano riabilitativo-assistenziale individuale unitamente all'equipe multidisciplinare ad eseguire il collaudo, salvo casi particolari disciplinati dalla Regione

Nel capitolo 2 l'atto di intesa individua gli erogatori di protesi e ortesi su misura "... in quei soggetti iscritti al registro istituito presso il Ministero della Salute... e definisce le linee di indirizzo per la fissazione dei requisiti per l'accreditamento; inoltre le Regioni e le Aziende Sanitarie Locali definiscono accordi con gli erogatori e ferme restando le tariffe massime delle prestazioni fissate dal ministero... le Regioni adottano il proprio sistema tariffario.

Viene ribadita la libertà dell'assistito di scegliere l'erogatore, tra i soggetti accreditati, per i dispositivi su misura

Nel capitolo 3 infine viene presa in considerazione la fornitura dei dispositivi di serie inclusi negli elenchi 2A e 2 B tramite procedure pubbliche di acquisto..." Anche in questo caso compare un qualcosa di nuovo rappresentato dai "criteri di ponderazione che Regioni e dalla Asl al fine di garantire la qualità delle forniture, la durata del periodo di garanzia, la capillarità della distribuzione e la disponibilità di una gamma di modelli idonei a soddisfare specifiche esigenze degli assistiti.

Quali riflessioni?

Prima di tutto con il Decreto e l'Atto di Intesa c'è la valorizzazione e il giusto riconoscimento dell'importanza dell'assistenza protesica e della prescrizione degli ausili non più interpretata come un atto episodico ma piuttosto come il risultato di valutazioni cliniche, tecniche, psicologiche e sociali, non a caso l'equipe e il piano riabilitativo-assistenziale; la prescrizione è un momento importante per la persona. L'ausilio permette integrazione, relazione, autonomia, progettualità ma rappresenta anche il momento in cui quella stessa persona riconosce la propria disabilità e la mostra agli altri

C'è poi la forte richiesta di conoscenza e di appropriatezza nella prescrizione, non a caso la richiesta di competenza e quindi di formazione: gli operatori devono essere formati, preparati, adeguati, competenti, aggiornati

C'è un miglior assetto definitorio dei dispositivi su misura, laddove abbiamo descritto come fumoso l'attuale Nomenclatore, questo nel tentativo di ridurre le prescrizioni errate o improprie. Secondo il Ministero della Salute 1/5 delle prescrizioni degli ausili dell'elenco 1 riportano aggiuntivi non appropriati o non necessari

Ci saranno poi indubbiamente, soprattutto nelle prime fasi problemi di ordine organizzativo, per quanto riguarda la prescrizione, il collaudo, il follow up, i prescrittori, le gare per l'acquisto dei dispositivi degli elenchi 2A e 2B, l'inserimento del tecnico ortopedico, i servizi di riutilizzo, rendere omogeneo, equo e facilitato per quello che è possibile il percorso prescrittivo (DGR asur 269/15) ma finalmente abbiamo un nuovo Nomenclatore

Segretario Simfer Marche

Maria Grazia Altavilla



La presa in carico del soggetto amputato di arto inferiore

Alessandro Brizzi

UO Medicina Fisica e Riabilitazione, Area Vasta 2, Jesi (An), ASUR Marche

Riassunto. Gli obiettivi della riabilitazione mirano a garantire alla persona disabile, qualunque sia la natura della disabilità, la massima indipendenza e partecipazione alla vita sociale ed economica. Nella riabilitazione dell'amputato di arto, il fisiatra è solo un anello di una catena di professionalità, l'équipe multidisciplinare, il cui sforzo intellettuale e produttivo è volto a riportare la persona disabile alle migliori condizioni psicologiche, sociali e di autonomia funzionale. La presa in carico è quindi multidisciplinare e prevede la partecipazione dell'ortopedico, del fisiatra, del fisioterapista, del tecnico ortopedico, dell'infermiere, dello psicologo e dell'assistente sociale. Il progetto riabilitativo ha un ruolo chiave e va redatto prendendo in considerazione le diverse aree di interesse: quella clinica-assistenziale, senso-motoria, delle autonomie e quella sociale. Il risultato funzionale dipende da: - Livello di amputazione; - Mono o bilateralità dell'amputazione; - Condizioni fisiche-cliniche ed età dell'amputato; - Condizioni del moncone; - Presenza di gravi limitazioni della articolazione coxo-femorale. Con l'evolversi delle tecniche chirurgiche, il miglioramento dei materiali e delle metodiche di costruzione, oggi, sia dal punto di vista funzionale che cosmetico, le protesi si integrano efficacemente nello schema corporeo. La corretta gestione della riabilitazione multidisciplinare può consentire il recupero dell'autonomia e favorire il reinserimento dell'amputato nell'ambiente familiare, sociale e lavorativo.

Parole chiave: autonomia funzionale amputato, riabilitazione multidisciplinare, amputato arto inferiore

Abstract. Rehabilitation aims intend to ensure the disabled person, whatever the nature of the disability, the maximum independence and the widest possible participation in social and economic life. As part of the amputee rehabilitation of limb, the physiatrist is just one link in a chain of multidisciplinary team, whose intellectual and productive effort aims to bring the disabled person to the highest possible degree of functional autonomy and the best psychological and social condition. The management is multidisciplinary and involves the participation of orthopedists, the physiatrist, physiotherapist, orthotist, nurse, psychologist and social worker. The rehabilitation project has a key role and must be drawn up taking into account the different areas of interest: the clinical-care, sensorimotor, autonomies and social. The result depends on: level of amputation; mono or bilateral amputation; physical and clinical conditions and age of amputee; conditions of the stump; presence of severe limitations of the hip joint. Thanks to the development of surgical techniques, improvement of materials and construction methods, both from the functional and cosmetic point of view, nowadays the prosthesis is effectively integrate in the body scheme. Proper management of multidisciplinary rehabilitation may allow the recovery of autonomy and promote amputee reintegration into family, social and labor setting.

Keywords: Functional autonomy amputee, multidisciplinary rehabilitation, lower limb amputee.

INTRODUZIONE

La guerra e le mine sono la maggiore causa di amputazione, ma i disastri naturali, gli incidenti e le malattie contribuiscono ad aumentare il numero dei pazienti amputati. Per molti anni, la WHO si è interessata del percorso riabilitativo degli amputati. La WHO in più si è occupata dello sviluppo tecnologico e dell'addestramento del personale che produce protesi.

Gli obiettivi della riabilitazione mirano a

garantire alla persona disabile, qualunque sia la natura e l'origine dell'handicap, la massima indipendenza e la massima partecipazione possibile alla vita sociale ed economica.

Nell'ambito specifico della riabilitazione dell'amputato di arto, il fisiatra è solo un anello di una catena di professionalità, l'équipe multidisciplinare, il cui sforzo intellettuale e produttivo è volto a riportare la persona disabile alle migliori condizioni possibili di autonomia funzionale, psicologiche e sociali.

Uno dei campi d'azione più importanti è sicuramente quello della riabilitazione, intesa come processo terapeutico, volto ad attenuare o ad annullare la condizione di svantaggio conseguente ad un infortunio o al manifestarsi di una malattia professionale, con il recupero del disabile alla normalità di vita e al reinserimento nell'attività lavorativa.

CAUSE DI AMPUTAZIONE

L'esatto numero delle persone che hanno subito un'amputazione nel mondo è difficile da determinare. Molti paesi non tengono schedari dei pazienti con amputazione e le loro cause. Le cause di amputazione mutano in maniera notevole da regione a regione attraverso il mondo. Le tre maggiori cause sono dovute a malattie, traumi e malformazioni genetiche. Tra queste le cause più comuni sono malattie e traumi.

Tabella 1 percentuali delle cause di amputazione in diversi Paesi

Paesi	Guerra	Altri traumi	Malattie
Cambogia	94,5%	4,50%	1,00%
Zimbabwe	65,00%	25,00%	100,00%
Stati Uniti	3,00%	25,00%	65,00%
Danimarca	2,00%	30,00%	68,00%

LIVELLI DI AMPUTAZIONE

Il livello più frequente di amputazione è sotto il ginocchio (transtibiale) seguono in ordine di frequenza le amputazioni sopra al ginocchio (transfemorali). In particolare, la frequenza è: disarticolazione di spalla 1,5%; transomerale 4%; disarticolazione di gomito 0,5%, transradiali 8%; amputazione di mano 2%; disarticolazione d'anca e emipelvectomy 2%; transfemorale 31%; disarticolazione di ginocchio 1%; transtibiale 47%; amputazione di Syme e disarticolazione caviglia 3%.

La decisione di amputare è un processo emozionale che avrà delle implicazioni per il resto della vita della persona e della sua famiglia. L'amputazione di un arto dovrebbe essere vista come un mezzo di ritorno della persona ad un livello di maggiore funzionalità. La selezione del livello chirurgico di un'amputazione è probabilmente una delle più importanti decisioni che deve essere presa. Per le articolazioni e i muscoli persi e rimpiazzati da un arto artificiale ci sarà un grande costo, una relativa perdita di funzione, un elevato grado di indebolimento o aumento di costo energetico per l'uso della protesi. La capacità del tessuto molle di curare sé stesso usualmente determina il migliore livello di amputazione. Il flusso ematico distale residuo è il più semplice

e più comune modo di determinare questo livello. Dopo l'intervento chirurgico la persona con amputazione di arto inferiore deve usare un arto artificiale per camminare. Idealmente per le persone con amputazione di gamba, il peso totale del corpo sarà sopportata dalla parte di gamba che rimane dopo l'amputazione.

Tabella 2 Aumento medio del dispendio di energia durante il cammino con i differenti livelli di amputazione degli arti

Livello di amputazione	Aumento di energia
Parziale di piede	10-20%
Syme	0-30%
Sotto il ginocchio	40-50%
Sopra ginocchio	90-100%
Bilaterale sotto il ginocchio	60-100%

E' auspicabile promuovere la guarigione delle ferite senza associare contratture o infezioni. Una volta avvenuta la guarigione, è importante per la riabilitazione evitare la formazione di cicatrici aderenziali. Nell'approccio multidisciplinare, sono coinvolti diversi professionisti in ambito sanitario, ognuno con un ruolo:

1. Ortopedico

- conservare la massima lunghezza del braccio di leva;
- rendere smussa l'estremità del moncone;
- ottimizzare il trofismo cutaneo nei punti di maggiore pressione.

2. Riabilitatore

- evitare accentuazione delle sollecitazioni nell'invaso causate da atteggiamento in flessione;
- restituire la massima efficacia ai sistemi motorio, cardiovascolare e respiratorio respiratorio;

3. Tecnico Ortopedico

- distribuire sulla massima superficie le forze tra moncone ed invasore;
- limitare le sollecitazioni con corretto allineamento degli elementi protesici sottostanti;

4. Psicologo

- sostenere emotivamente il paziente ed i caregivers, anche per ottenere una migliore compliance al trattamento riabilitativo;

5. Assistente Sociale.

PROGETTO RIABILITATIVO

Il Progetto Riabilitativo è lo strumento più efficace per ottenere il maggior risultato in termini di recupero dell'autonomia nelle ADL e nella deambulazione del paziente amputato di arto inferiore. Il progetto riabilitativo va

definito in relazione a:

- tipo di protesi tipo di protesi;
- durata del trattamento;
- prevedibili livelli di autonomia raggiungibili.

L'applicazione e l'addestramento all'utilizzo della protesi dovrebbero consentire al

paziente:

- il superamento della disabilità acquisita, sfruttando al meglio le risorse residue;
- il raggiungimento della massima autonomia per il reinserimento socio-familiare;

Il risultato funzionale dipende da:

- Livello di amputazione;
- Mono o bilateralità dell'amputazione;
- Condizioni fisiche ed età dell'amputato;
- Condizioni del moncone;
- Presenza di gravi limitazioni della articolazione prossimale all'amputazione;
- Caratteristiche della protesi.

IL PROGETTO RIABILITATIVO DEL PAZIENTE AMPUTATO

AREA CLINICA-ASSISTENZIALE (Obiettivi)

A breve termine	A medio-lungo termine
Compenso cardiocircolatorio Compenso metabolico (glicemico/funz. Renale) Riduzione DOLORE Medicazione ferita chirurgica	Compenso cardiocircolatorio Compenso metabolico (glicemico/funz. Renale) Risoluzione DOLORE Completamento iter diagnostico (esami/consulenze)

AREA SENSO-MOTORIA (Obiettivi)

A breve termine	A medio-lungo termine
Recupero R.O.M Rinforzo muscolare Arti Superiori Rinforzo muscolare Arti Inferiori Riduzione DOLORE	Mantenimento R.O.M. Risoluzione DOLORE

AREA AUTONOMIE (Obiettivi)

A breve termine	A medio-lungo termine
Gestione cuffia Gestione protesi "messa a punto" protesi Passaggi posturali Deambulazione con girello	"previsione" protesi definitiva Autonomia nelle ADL Deambulazione con 2 bastoni canadesi, poi con 1

AREA SOCIALE (Obiettivi)

A breve termine	A medio-lungo termine
Graduale reinserimento domestico procedure per certificazione invalidità/aggravamento	Rientro definitivo a casa Reintegro lavorativo Prescrizione ausili (girello/bastoni)

CONCLUSIONI

Con l'evolversi delle tecniche chirurgiche, il costante miglioramento dei materiali e delle metodiche di costruzione delle protesi, queste ultime, oggi, sia dal punto di vista funzionale che cosmetico, appaiono in grado di integrarsi efficacemente nello schema corporeo. La corretta gestione della riabilitazione con approccio interdisciplinare può consentire il recupero dell'autonomia compromessa a causa dell'evento invalidante e quindi favorire il reinserimento dell'amputato nell'ambiente familiare, sociale e lavorativo.



La disabilità ad esordio acuto nelle patologie neurologiche: la presa in carico del soggetto in Stroke Unit

Michela Coccia, Valentina Bartolini, Sofia Cimarelli, Melamy Falappa,
Maria Gabriella Ceravolo

Clinica di Neuroriabilitazione, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Ancona,
Università Politecnica delle Marche

Riassunto. La Stroke Unit costituisce un modello di eccellenza nella gestione del paziente con ictus in fase acuta e subacuta. Il personale esperto, l'approccio globale ed interdisciplinare offerto dal team nella gestione delle problematiche assistenziali e la precoce attivazione della presa in carico riabilitativa costituiscono gli aspetti salienti del percorso assistenziale dedicato. La valutazione clinico-funzionale globale, essenziale per definire la prognosi funzionale globale, pianificare la continuità assistenziale ed attivare i percorsi di prevenzione delle complicanze terziarie e di promozione precoce delle autonomie, costituisce la chiave per qualificare la presa in carico riabilitativa del paziente in Stroke Unit.

Parole chiave: Stroke Unit, presa in carico interdisciplinare, continuità assistenziale

Abstract. Stroke Unit become a model of excellence in acute and subacute stroke management. The most significant elements of care pathway are: expert staff, global and interdisciplinary approach of the team in planning care services and early rehabilitation. The global clinical-functional assessment is critical to define the global functional prognosis, to plan care services, to organize tertiary prevention's policies and to improve independence and qualifies the rehabilitation pathway of stroke patient.

Key words: Stroke Unit, interdisciplinary team, continuity of care.

INTRODUZIONE

L'ictus rappresenta la terza causa di morte nei paesi industrializzati e costituisce la principale causa di disabilità; quest'ultima è determinata da menomazioni motorie e cognitive che riducono il livello di autonomia nella vita quotidiana, la partecipazione sociale e la qualità di vita. Il tasso di incidenza dell'ictus è di circa 400-800 nuovi casi/100.000 l'anno^[1]. La prevalenza e l'incidenza aumentano progressivamente con l'età, in particolare tra i 65 e gli 85 anni. I soggetti che vanno incontro ad un evento ischemico in giovane età, mostrano un tasso di sopravvivenza maggiore rispetto alla popolazione più anziana, pur presentando spesso un livello di disabilità residua tale da impedire il reinserimento al lavoro e da richiedere assistenza nelle ADL primarie e strumentali^[2]. In accordo con la proiezione dell'ONU, sebbene il contenimento dei fattori di rischio (ipertensione, fumo, diabete mellito tipo II, BMI, scarsa attività fisica) contribuirà a ridurre il tasso di incidenza dell'ictus, l'invecchiamento della popolazione e la crescente aspettativa di vita, determineranno

l'aumento dell'incidenza da 1,1 milioni/anno nel 2000, a 1,5 milioni/anno nel 2015^[3].

Nel corso degli ultimi anni è stata ampiamente dimostrata la superiorità della gestione del paziente in Stroke Unit, in termini di riduzione della mortalità e del contenimento della disabilità a lungo termine. L'introduzione in fase acuta del trattamento trombolitico endovenoso ed endoarterioso, (trombectomia endovascolare meccanica) ha contribuito a migliorare l'outcome non solo a breve, ma anche a lungo termine, aprendo nuove frontiere dal punto di vista riabilitativo nella gestione della disabilità emergente anche a distanza di mesi dall'evento acuto. Molti studi hanno cercato di cogliere gli elementi principali che determinassero l'efficacia ed efficienza delle Stroke Unit: in realtà non esistono singoli aspetti o "pozioni magiche". I punti di forza della Stroke Unit sono costituiti da:

- approccio globale alle problematiche mediche ed alla disabilità da parte di personale qualificato, con competenze professionali specifiche, che si integrano reciprocamente in modalità interdisciplinare

- e multidisciplinare,
- attivazione di protocolli di gestione dei fattori di rischio per le complicanze (screening della disfagia, gestione dell'incontinenza sfinterica, trattamento dell'ipossia, dell'iperglicemia e delle infezioni),
- precoce presa in carico riabilitativa^[4,5].

LA PRESA IN CARICO RIABILITATIVA IN STROKE UNIT: ASPETTI QUALIFICANTI

La presa in carico riabilitativa in Stroke Unit nella fase acuta dell'ictus, prevede alcuni capisaldi imprescindibili: la valutazione clinico-funzionale globale, la formulazione prognostica, la definizione del piano assistenziale individuale, l'organizzazione della continuità assistenziale, l'avviamento di attività di prevenzione di complicanze legate all'immobilità e di promozione del recupero funzionale. Al fine di rendere efficiente ed efficace il percorso il team riabilitativo deve essere attivato entro le prime 48 ore dal ricovero del paziente, come ribadito dalle Linee Guida ISO-SPREAD^[6]. La valutazione clinico-funzionale definisce:

- lo stato di coscienza,
- il profilo cognitivo-comportamentale,
- le competenze deglutitorie,
- l'efficacia comunicativa,
- lo stato nutrizionale,
- il rischio di decubiti,
- il rischio di caduta,
- il controllo sfinterico
- le esigenze del paziente in rapporto alla limitazione dell'attività motoria, alla disabilità globale e segmentaria^[7].

Al fine di quantificare il livello di autonomia del paziente, vengono utilizzate scale validate quali Bartel Index (BI), Functional Independence Measure (FIM), mentre il grado di compromissione delle attività strumentali nella vita quotidiana, viene definito mediante la Instrumental Activities of Daily Living (IADL). Le scale di disabilità segmentaria sono principalmente il Trunk Control Test (TCT) e la Standing Balance (SB). I deficit cognitivi sono molto frequenti nei pazienti che hanno subito un ictus e ne condizionano l'outcome a lungo termine. In particolare si stima che, dopo un ictus, il 10% dei pazienti sviluppa demenza ed il 50% presenta una compromissione delle abilità cognitive di cui, quella di più frequente riscontro è la sindrome disesecutiva⁸. L'afasia ed il neglect sono presenti entrambi in circa il 30% dei pazienti con ictus in fase acuta e costituiscono indicatori sfavorevoli della prognosi funzionale globale⁹. Il Post-Stroke Cognitive Impairment

determina, in maniera indipendente da altre variabili, maggiore compromissione funzionale, distress nel paziente e nel caregiver ed incide negativamente sul ritorno alle precedenti attività e sul ruolo familiare in particolare in pazienti giovani con ictus lieve. Risulta pertanto necessario individuare i domini cognitivi compromessi e quantificare l'entità del danno mediante test di screening dedicati. Gli strumenti sinora utilizzati risultano impropri, perché concepiti per indagare la demenza (Mini Mental State Examination^[10] od il Mild Cognitive Impairment (Montreal Cognitive Assessment-MOCA)^[11]. A tale proposito Humphreys et al^[12], hanno recentemente introdotto un nuovo strumento (Oxford Cognitive Screen, OCS) che permette la rapida ma esaustiva descrizione del profilo cognitivo del paziente con ictus in fase acuta. Lo screening è di semplice esecuzione ed interpretazione, può essere somministrato a letto del paziente, richiede circa 15 minuti di tempo ed è recentemente disponibile la versione italiana^[13]. L'OCS permette di individuare deficit di linguaggio, dell'attenzione, della memoria, delle prassie, delle funzioni esecutive e dell'esplorazione visuo-spaziale, fornendo un punteggio che deve essere corretto per età e scolarità. I risultati sono riassunti in una "snapshot", che fornisce un immediato riscontro visivo dei domini lesi e dell'entità della loro compromissione. L'OCS, permettendo di individuare precocemente i deficit cognitivi, costituisce un utile strumento per la pianificazione del progetto riabilitativo e della continuità assistenziale come raccomandato dalle Linee Guida^[7,14]. Il profilo cognitivo del paziente con ictus, costituisce un fattore prognostico del danno a 3-6 mesi dall'evento. Visto il carico assistenziale ed i costi socio-sanitari correlati, risulta fondamentale individuare precocemente tali compromissioni, in modo da proporre approcci riabilitativi in fase subacuta, e destinare risorse idonee alla gestione assistenziale nel lungo termine. La valutazione clinico-funzionale è inoltre la base per la formulazione della prognosi funzionale globale. La determinazione della prognosi è necessaria ai fini della programmazione del piano assistenziale individuale e della continuità assistenziale, la cui definizione rientra nell'ambito degli interventi prioritari del fisiatra in Stroke Unit per acuti^[15]. I fattori dirimenti nella scelta del più adeguato setting riabilitativo sono: il conseguimento della stabilità clinica, il grado di disabilità funzionale e la resistenza all'esercizio. Le più recenti Linee Guida ISO-SPREAD^[6],

esprimono come “Raccomandazione forte a favore” il ricovero in unità intensive con competenze specifiche per l’ictus (Unità Ictus Riabilitative; Unità Ictus Integrate), unicamente negli ictus con disabilità moderata o grave, che necessitano di assistenza medica o infermieristica continua, con prognosi funzionale favorevole, che non presentano demenza e che possono tollerare sedute di training intensivo (almeno 3 ore di attività riabilitativa individuale al giorno). In questo ambito vale la pena sottolineare che il termine Stroke Unit non è riferito solo alle strutture che gestiscono la fase dell’acuzie: anche la fase della gestione subacuta, che è squisitamente riabilitativa, appare più efficiente ed efficace in strutture riabilitative specializzate nell’ictus (Unità Ictus Riabilitative; Unità Ictus Integrate: in particolare le Unità Ictus Integrate (Comprehensive Stroke Unit) hanno dimostrato su tutte il maggior impatto positivo sulla sopravvivenza e l’outcome a lungo termine. I soggetti con disabilità residua di medio-lieve entità, in alternativa al ricovero prolungato, possono fruire della dimissione precoce dalla struttura ospedaliera riabilitativa, se supportata da un team multidisciplinare esperto, operativo nel territorio. I pazienti con prognosi sfavorevole o con severo deficit cognitivo, sono candidati a strutture assistenziali, mentre la Lungodegenza è indicata in caso di comorbidità che interferiscano con il trattamento riabilitativo. Il corretto utilizzo delle strutture disponibili costituisce uno degli elementi più salienti e qualificanti dell’attività del fisiatra nelle fasi acute dell’ictus ed è condizione necessaria per un equo utilizzo delle risorse. Infine, uno dei “cavalli di battaglia” della presa in carico riabilitativa nella fase acuta dell’ictus è la mobilitazione precoce, intesa come “out of bed mobilisation”, attualmente argomento di dibattito in letteratura, soprattutto per quanto riguarda la standardizzazione in termini di tempi, durata ed intensità del trattamento. Questa pratica è stata considerata, finora, sicura ed imprescindibile, ai fini del miglioramento dell’outcome del paziente in Stroke Unit; tale indicazione era supportata, però, prevalentemente da opinioni di esperti e studi condotti su modelli animali. In questo ambito lo studio AVERT¹⁶, pubblicato nel 2015, è stato il primo trial clinico randomizzato controllato, condotto su un campione di 2104 pazienti, che si è proposto di valutare l’effetto della mobilitazione precoce (a poche ore dall’ictus) ed intensiva, su outcome di mortalità e disabilità a breve-medio termine. L’ipotesi di

lavoro mirava a dimostrare l’efficacia del trattamento precocissimo ed intensivo nel migliorare l’outcome funzionale a tre mesi dall’evento acuto. Dai risultati è emerso che nel gruppo sottoposto a trattamento precocissimo ed intensivo, l’outcome a tre mesi era peggiore, in termini di mortalità e morbilità, nei soggetti colpiti da ictus ischemici severi e da emorragie intraparenchimali. I risultati dello studio AVERT sono tuttora oggetto di discussione nella comunità scientifica: lungi dal ridurre l’enfasi sull’importanza della mobilitazione precoce dei pazienti e dal limitare la discussione sull’“orario” in cui iniziare la mobilitazione, il merito del trial è stato quello, nell’ambito della riabilitazione della fase acuta dell’ictus, di promuovere la ricerca traslazionale e di sfatare radicate convinzioni, secondo cui il trattamento riabilitativo è efficace se “subito e tanto”^[17,18]. La definizione del timing, della frequenza e della durata della mobilitazione “out of bed” risultano in realtà più complesse di quanto finora si riteneva. Alla luce di queste considerazioni, emerge infatti ancora la cruciale importanza di una corretta valutazione clinico-funzionale ai fini di proporre le adeguate modalità di trattamento in un piano assistenziale tagliato su misura per il paziente.

L’INTRODUZIONE DELLA TROMBOLISI ENDOVENOSA ED ENDOARTERIOSA HA MODIFICATO L’APPROCCIO RIABILITATIVO AL PAZIENTE CON ICTUS?

L’efficacia del trattamento trombolitico endovenoso ed endoarterioso, nel ridurre la mortalità e il grado di disabilità a breve e lungo termine è stata ampiamente documentata in letteratura, come attestato anche da recenti revisioni sistematiche^[19]. Rimane ancora da documentare in quale modo specificamente questi approcci influiscano sui domini selettivi di menomazione e disabilità cognitiva e motoria, al fine di fornire informazioni più dettagliate fruibili in particolare in ambito riabilitativo. In tale contesto si inserisce uno studio controllato avviato presso la Clinica di Neuroriabilitazione dell’Azienda Ospedaliera “Ospedali Riuniti” di Ancona, che confronta l’outcome a 3 e 6 mesi in due gruppi di pazienti, i quali differiscono per tipologia di trattamento, convenzionale o fibrinolitico. Sono stati reclutati i pazienti consecutivamente afferiti alla Stroke Unit della Clinica Neurologica dell’Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona a seguito del primo evento ischemico cerebrale nel periodo tra il 1 Agosto 2014 ed il 31 Luglio 2015.

I pazienti venivano sottoposti ad una valutazione clinico-funzionale (tempo 0) che avveniva tra le 48 ore e la prima settimana dall'insorgenza dei sintomi. Nel corso di tale valutazione, venivano considerati dati clinico-anamnestici e specifiche misure di outcome motorio e cognitivo. In particolare venivano raccolti: età, scolarità, occupazione, sesso, data dell'evento, sede lesionale e classificazione di Bamford, tipologia di trattamento (fibrinolisi o trattamento convenzionale), *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)* (pre-post trattamento, all'ingresso e alla dimissione dalla Cl. Neurologica), *Modified Rankin Scale pre-stroke*, *Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)* e numero di comorbidità complesse e giorni di degenza in reparto per acuti. Al fine di quantificare il deficit motorio e funzionale si considerava l'Indice di Motricità, TCT, SB e la *Functional Ambulation Classification (FAC)*. Venivano inoltre valutati il controllo sfinterico e l'eventuale utilizzo di presidi, lo screening della disfagia, la *Dysphagia Outcome and Severity Scale (DOSS)*. Per la valutazione dell'entità del livello di autonomia, si utilizzavano BI e FIM. Lo screening delle funzioni cognitive era effettuato mediante MOCA. Gli stessi parametri considerati nella valutazione a T0 venivano successivamente rivalutati nel corso del follow-up a tre e sei mesi dall'evento acuto. Durante la visita di controllo a sei mesi venivano inoltre indagati i domini dell'attività e della partecipazione, mediante *Frenchay Activities Index (FAI)* ed *Functional Status Questionnaire (FSQ)*, e l'eventuale presenza di depressione.

Le conclusioni del nostro studio confermano che la fibrinolisi migliora il recupero motorio e quindi l'autonomia nelle ADL influenzando sia le misure di disabilità globale che selettiva, ma non influisce significativamente sull'evoluzione a medio-lungo termine dei deficit cognitivi e della depressione. È emerso inoltre che nel lungo termine la fibrinolisi sistemica non influisce in maniera significativa sul ritorno alle precedenti e consuete attività sociali e lavorative. Tali evidenze meritano ulteriori conferme da valutazioni eseguite su un campione più ampio, che possa esser ancor più rappresentativo della popolazione affetta da ictus, ma sottolineano comunque la complessità della presa in carico riabilitativa del paziente con ictus e la necessità di unire all'attenzione per l'adeguata attivazione di percorsi capaci di garantire un adeguato trattamento farmacologico in fase acuta, un pari interesse perché sia effettuata una valutazione multidimensionale specialistica sin dalla fase

acuta dei bisogni assistenziali ed attivati percorsi riabilitativi specifici ed appropriati.

CONCLUSIONI

Il modello della Stroke Unit conferma la sua superiorità nel ridurre non solo la mortalità e la morbilità, ma anche il livello di disabilità e quindi il carico assistenziale ed i costi socio-sanitari ad esso associati. In questo ambito la Comprehensive Stroke Unit ha ampiamente dimostrato di costituire il modello con la maggiore efficacia ed efficienza. Ciò che sancisce la superiorità di tale approccio risulta, in ultima analisi, essere riconducibile alla presenza del team interdisciplinare, specializzato nella gestione globale delle criticità emergenti. A tale scopo risulta imprescindibile una completa ed accurata valutazione clinico-funzionale, che non solo permette l'inquadramento prognostico e la programmazione della continuità assistenziale, ma pone anche i presupposti per individuare e gestire le problematiche disabilitanti nel lungo termine, colmando il vuoto assistenziale a cui, ad esempio, vanno incontro i pazienti che sviluppano Post Stroke Cognitive Impairment. Alla luce di queste considerazioni, occorre porre attenzione all'adeguata distribuzione delle risorse economiche ed assistenziali in modo tale da garantire un appropriato percorso assistenziale al paziente che ha subito un ictus.

BIBLIOGRAFIA

1. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R. et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet*. 2014 January 18; 383(9913): 245-254.
2. Varona JF, Bermejo F, Guerra JM, et al. Long-term prognosis of ischemic stroke in young adults. Study of 272 cases. *J Neurol*. 2004; 251(12): 1507-14.
3. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R et al. Stroke incidence and prevalence in Europe; a review of available data. *Eur. J. Neurol* 2006 Jun 13:581-98.
4. Preston E., Ada L., Dean CM, Stanton R., Waddington G. What is the probability of patients who are non ambulatory after stroke regaining independent walking? A systematic review. *Int J Stroke* 2011 Dec 6:531-40.
5. Fischer U., Mono ML, Zwahlen M. et al. Impact of Thrombolysis on Stroke Outcome at 12 months in a population. The Bern Stroke Project. *Stroke*, 2012; 43:1039-1045.
6. SPREAD (Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion) VIII Edizione. Ictus cerebrale: Linee Guida Italiane di Prevenzione e Trattamento. 2016.
7. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*, 2006 37:2220-2241.
8. Tatemichi TK, Desmond DW., Stem Y., Palk M., Sano M., Bagiella E. Cognitive Impairment after Stroke:

- frequency, patterns and relationship to functional abilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 57:202-207.
9. Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL. The prognostic value of domain specific cognitive abilities in acute first ever stroke, *Neurology* 2005 64:821-827.
 10. Nys GM, Restriction of the Mini Mental State Examination in acute stroke. *Arch Clin Neuropsychol* 2005 20: 623-629.
 11. Pasi M, Salvadori E, Poggesi A, Inzitari D, Pantoni L. Factors predicting the Montreal Cognitive Assessment (MOCA) applicability and performances in Stroke Unit. *J Neurol* 2013 260: 1518-1526.
 12. Bickerton WL, Riddoch MJ, Samson D, Balani AB, Mistry B, Humphreys GW BCoS Cognitive Screen. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012 83:513-21.
 13. Mancuso M, Varalta V, Sardella L, Capitani D, Zoccolotti P, Antonucci G, Italian normative data for a stroke specific cognitive screening tool: the Oxford Cognitive Screen (OCS). *Neurol Sci*, 2016.
 14. Dong Y, Venketasubramanian N, Chan BP et al Brief screening tests during acute admission in patients with mild stroke are predictive of vascular cognitive impairment 3-6 months after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2012 83:580-585.
 15. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et Al. Aha Statistical Update. Executive summary: Heart Disease and Stroke Statistics- 2014 update. A report from the American Heart Association. *Circulation*, 2014; 129:399-410.
 16. The AVERT Trial Collaboration Group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015; 386:46-55.
 17. Andreas R. L, Kesselring J. Critique of A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). *Stroke* 2016; 47:291-292.
 18. Bernhardt J, Churilov L, Ellery F. et al Prespecified dose-response analysis for A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). *Neurology* 2016; 86:2138-2145.
 19. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD000213.



La disabilità ad esordio acuto nelle patologie neurologiche: La presa in carico del soggetto in Unità Spinale

Maria Antonietta Recchioni, William Capecci

SOS di Unità Spinale - SOSD di Neurochirurgia Generale e Pediatrica, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona

Riassunto. La lesione al midollo spinale con conseguente paraplegia o tetraplegia rappresenta una delle più complesse patologie con grave e permanente disabilità. La repentinità con cui si instaura il danno midollare al momento dell'evento lesivo, e la rapidità d'insorgenza delle complicanze secondarie e terziarie conseguenti alla lesione del midollo spinale, giustificano la necessità del ricovero nel più breve tempo possibile nell'ospedale dotato di DEA di 2° livello e di struttura di Unità Spinale unipolare per assicurare al Paziente la presa in carico precoce e globale. Nella struttura (SOS) di Unità Spinale dell'Azienda Ospedali Riuniti di Ancona è stato realizzato un modello operativo di presa in carico delle persone con lesione midollare acuta mediante un percorso curativo multidisciplinare e multiprofessionale diagnostico, terapeutico, assistenziale e riabilitativo, organizzato con protocolli per la fase dell'emergenza e la fase acuta della disabilità. Fino ad oggi sono entrati nel percorso curativo 133 Pazienti, 90 con paraplegia e 43 con tetraplegia, età media 49 anni. Gli obiettivi della presa in carico sono la prevenzione delle complicanze life threatening e l'attuazione precoce del progetto riabilitativo personalizzato per il raggiungimento del più alto grado di autonomia compatibile con il livello della lesione midollare.

Parole chiave: lesione del midollo spinale, unità spinale, percorso curativo multidisciplinare, complicanze cliniche, progetto riabilitativo

Abstract. Spinal cord injury leading to paraplegia or tetraplegia are one of the most complex disease with severe and permanent disability. The suddenness of spinal cord damage and onset of secondary and tertiary complications, justify quick hospitalization in a unipolar Spinal Unit afferent to 2nd level DEA, in order to ensure early taking overall. Spinal Unit Hospital of Ancona was made a gripping operating model management of people with acute spinal cord injury using a multidisciplinary healing path and multi-professional diagnostic, therapeutic, and rehabilitative care, organized with protocols the emergency phase and the acute phase of disability. At the Hospital "Ospedali Riuniti" of Ancona, within the Spinal Unit, it was created a operative model of taking over of acute spinal cord injury patients, through multidisciplinary and multi-professional diagnostic, therapeutic, rehabilitative and health care program with protocols for treatment of emergency phase and disability rapid onset. Until now 133 patients, 90 with paraplegia and 43 with quadriplegia, were admitted in the healing path, mean age 49 years. Goals of taking over are: prevention of life threatening complications and early implementation of personalized rehabilitation plan for the attainment of the highest degree of autonomy, according to the spinal cord injury level.

Keywords: spinal cord injury, Spinal Unit, multidisciplinary healing path, clinical complications, rehabilitation plan

INTRODUZIONE

La disabilità conseguente alla lesione del midollo spinale è un'evenienza relativamente frequente soprattutto quella ad eziologia traumatica^[1,2,3]. Essa si instaura in modo permanente e grave nella maggior parte dei casi, a causa delle profonde alterazioni che il danno midollare determina sull'intero organismo e le sue molteplici funzioni, con conseguenti radicali mutamenti oltre che sul piano biologico e psichico, anche su quello

sociale ed economico per la persona che all'improvviso si trova privata delle proprie abilità. Se a questo si aggiunge che la fascia di età più colpita è in buona parte costituita da giovani-adulti, si comprende che è indispensabile garantire un percorso di cura globale che abbia inizio subito dopo l'evento lesivo e che garantisca al Paziente che ha subito la lesione midollare, di raggiungere nel più breve tempo possibile il presidio ospedaliero più idoneo e altamente qualificato sede di DEA di 2° livello,

dotato di tutte le discipline specialistiche legate all'emergenza e di funzioni di alta qualificazione, compresa la struttura di Unità Spinale con le caratteristiche di unipolarità. Solo così si assicura al Paziente la presa in carico precoce e globale per la prevenzione e cura delle complicanze secondarie e terziarie conseguenti alla lesione midollare, fin dalla fase dell'emergenza e fase acuta della disabilità e per la completa attuazione del progetto riabilitativo personalizzato^[4].

MATERIALI E METODI

Costruzione del Percorso di Cura

Nella struttura operativa semplice (SOS) di Unità Spinale dell'Azienda Ospedali Riuniti di Ancona è stato organizzato un modulo operativo di presa in carico della persona con lesione midollare acuta mediante la costruzione di un percorso curativo globale definito come percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale-riabilitativo (PDTAR)^[5,6]. Alla sua costruzione, con l'approvazione della Direzione Sanitaria degli Ospedali Riuniti, hanno partecipato figure professionali con requisiti di competenza e specificità e specialisti delle unità operative che a vari livelli sono coinvolte nel percorso e che hanno concordato e condiviso procedure e protocolli tecnico-operativi raccomandati dalle Linee Guida come good practice ed evidence based medicine^[7,8].

Il PDTAR è stato articolato, secondo le indicazioni raccomandate dalle Linee Guida per le Unità Spinali Unipolari, in fase dell'emergenza, fase acuta e fase della stabilizzazione clinica a cui si aggiunge la fase della post-dimissione che completa tutto il percorso.^[9]

Azioni e Metodologia di Lavoro

La costruzione del PDTAR è stata realizzata secondo il seguente schema di lavoro:

1. Tavolo tecnico multidisciplinare per la costruzione del PDTAR della Fase dell'Emergenza costituito da Operatori del 118, Pronto Soccorso, Anestesia e Rianimazione, Neuroradiologia, Neurochirurgia, Unità Spinale che hanno redatto Protocolli e Procedure di rianimazione, farmacologiche, diagnostiche, di timing e tipologia dell'intervento chirurgico e Procedure riabilitative specifiche per questa fase clinica;
2. Tavolo tecnico multidisciplinare per la costruzione del PDTAR della Fase Acuta e di Stabilizzazione clinica costituito da Unità Spinale, Urologia, Pneumologia, Medicina del Dolore, Neurologia, Neuroriabilitazione,

per la stesura di Procedure tecnico-operative concordate e condivise con gli Specialisti delle singole discipline, che intervengono con accessi programmati o in urgenza nella gestione di eventuali problematiche legate all'insorgenza di complicanze terziarie:

- Procedure per la gestione delle problematiche respiratorie;
 - Procedure per la gestione delle problematiche urologiche legate alla vescica neurologica;
 - Procedure per il trattamento farmacologico con baclofen intratecale nella grave spasticità;
 - Procedure di diagnostica neurofisiologica (Potenziali Evocati ed EMGrafia);
 - Procedure per la gestione del grave dolore neuropatico;
3. Tavolo tecnico costituito da tutte le figure professionali dell'Unità Spinale (medici, infermieri, fisioterapisti, terapeuta occupazionale, psicologo, oss) per la stesura di Procedure e Protocolli tecnico-operativi concordati e condivisi per il lavoro di équipe all'interno dell'Unità Spinale preposti a:
 - Gestione dello shock spinale;
 - prevenzione delle lesioni cutanee da pressione;
 - prevenzione delle TVP e tromboembolie;
 - gestione della funzione respiratoria con programmi specifici di fisioterapia e rieducazione respiratoria (svezzamento dal ventilatore domiciliare, svezzamento dalla cannula tracheostomica, tosse assistita manuale e meccanica);
 - gestione delle problematiche nutrizionali e rieducazione dell'intestino neurologico con Protocolli infermieristici e Programmi di terapia occupazionale;
 - impostazione e realizzazione della mano funzionale nel tetraplegico con Programmi e Procedure di terapia occupazionale;
 - gestione della vescica neurologica (autocateterismo vescicale intermittente) con Protocolli infermieristici e Programmi di terapia occupazionale;
 - presa in carico psicologica per il sostegno della persona con mielolesione, dei suoi familiari e del caregiver;
 - raggiungimento della massima autonomia motoria con Programmi e Procedure di fisioterapia e terapia occupazionale e di Procedure di consulenza alla pari e di self-help, anche in collaborazione con l'Associazione utenti;
 4. Costruzione di una Cartella Clinica Integrata (medica-infermieristica-riabilitativa) -

psicologica) redatta da tutte le figure professionali dell'Unità Spinale come strumento di lavoro quotidiano per una maggiore comunicazione, fruizione ed integrazione dei dati all'interno dell'Unità Spinale.^[10-17]

RISULTATI

Dal 2010 anno di attivazione della SOS di Unità Spinale ad oggi sono entrati nel percorso curativo 133 Pazienti, 90 casi di paraplegia e 43 di tetraplegia, con grado di completezza e livello neurologico della lesione midollare valutati mediante i cinque punti (A,B,C,D,E) dell'ASIA Impairment Scale(AIS)^[18]. Tutti i Pazienti presentavano una lesione midollare acuta ad eccezione di 7 casi ricoverati per riacutizzazione in seguito a complicanze terziarie (1 caso di ulcera da pressione che ha richiesto intervento di chirurgia plastica; 4 casi di spasticità grave che hanno richiesto l'esecuzione di intervento chirurgico di posizionamento di pompa per infusione intratecale di baclofen; 2 casi di grave sindrome da disreflessia autonoma legata a complicanze della vescica ed intestino neurologici, che hanno richiesto un programma di trattamento medico e di rieducazione per entrambe le funzioni). L'età media dei Pazienti era di 49 anni all'esordio della lesione, con rapporto maschi/femmine 4:1. L'eziologia della lesione midollare è stata traumatica(T-SCI) nel 73% dei casi, mentre nel 27% dei casi la lesione è stata non traumatica (NT-SCI) di pertinenza neurochirurgica (12 casi di lesione espansiva; 11 casi di lesione vascolare, 4 casi di lesione infettiva). La metà dei soggetti con T-SCI acuta presentava all'ingresso un politrauma associato, condizione che ha reso più complesso lo svolgimento del percorso curativo e ha allungato i tempi di degenza. La degenza media in Unità Spinale è stata di 4 mesi per le paraplegie e 8 mesi per le tetraplegie. La presa in carico dei Pazienti secondo i criteri di ammissione del percorso curativo è stata:

- direttamente dal Pronto Soccorso o dalla sala operatoria a fine intervento chirurgico nel 19% dei casi;
- con trasferimento dalla Rianimazione nel 38% dei casi;
- da altri reparti in particolare dalla Neurochirurgia nel 43% dei casi.

E' stata effettuata il più precocemente possibile la presa in carico riabilitativa e di sostegno psicologico da parte del team di Unità Spinale dei Pazienti ricoverati in Rianimazione, anche prima del trasferimento in Unità Spinale.

I Pazienti trasferiti dalla Rianimazione in ventilazione assistita (4%) con il dispositivo di ventilazione domiciliare per insufficienza respiratoria legata al livello della lesione midollare (tetraplegia o paraplegia alta) hanno tutti raggiunto, durante la degenza in Unità Spinale, una completa autonomia respiratoria con un programma intensivo di fisioterapia respiratoria e procedure di rieducazione respiratoria compresa la tosse assistita e lo svezzamento dalla cannula tracheostomica fino alla sua totale rimozione; un paziente con tetraplegia alta (livello C3) è attualmente ancora ricoverato in Unità Spinale, nella fase iniziale del programma.

Le complicanze life threatening^[19,20] si sono avute solo nel 6% dei Pazienti ricoverati in Unità Spinale, 2 di essi sono deceduti in Rianimazione dove erano stati trasferiti a causa delle complicanze legate al grave politrauma associato. La tipologia di dimissione dei Pazienti residenti nel territorio regionale è stata caratterizzata fino al 2014 compreso dal trasferimento del 57% di essi presso altra struttura di Unità Spinale fuori regione, per il completamento del percorso riabilitativo dedicato al reinserimento socio-familiare, mentre solo il 30% dei soggetti è stato dimesso e rinvio al proprio domicilio con la fornitura degli ausili necessari e l'attivazione del sistema assistenziale distrettuale; il rimanente 13 % dei Pazienti (tutti con paraplegia o tetraplegia incompleta AIS C e D) è stato trasferito presso centri riabilitativi regionali per il completamento del programma riabilitativo del cammino. Dal 2015 ad oggi il setting di dimissione ha presentato un mutamento di direzione caratterizzato dall'89 % dei Pazienti direttamente dimessi al proprio domicilio, mentre solo l'11% è stato trasferito presso strutture riabilitative regionali, nessun Paziente residente nel territorio marchigiano è stato trasferito in strutture riabilitative fuori regione; gli unici trasferimenti fuori regione hanno riguardato 3 Pazienti non residenti, che sono stati trasferiti presso le Unità Spinali del loro territorio regionale di appartenenza, per il completamento del progetto riabilitativo.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'analisi dei dati ottenuti fino ad oggi sulla presa in carico della persona con lesione midollare acuta nella SOS di Unità Spinale degli Ospedali Riuniti di Ancona mette in evidenza che l'attuazione di un percorso di cura globale (PDTAR) fin dalla fase dell'emergenza, che garantisca la tempestiva e idonea

centralizzazione del Paziente subito dopo la lesione, rappresenta un fondamento cardine per iniziare il più precocemente possibile, fin dalle prime ore dopo l'evento lesivo, il programma assistenziale più appropriato per la limitazione delle complicanze secondarie e la prevenzione di quelle terziarie.

La presa in carico con la valutazione del danno neurologico, il trattamento riabilitativo e di sostegno psicologico precoce dei Pazienti ricoverati in Rianimazione, per necessità di terapie intensive rianimatorie prima del trasferimento in Unità Spinale, avvalora la continuità assistenziale e contribuisce a ridurre i tempi e le complicanze legate al prolungato ricovero in ambiente rianimatorio.

La corretta applicazione di procedure e protocolli multiprofessionali e multidisciplinari durante lo svolgimento dell'intero progetto riabilitativo, favorisce il raggiungimento di un soddisfacente livello di autonomia compatibile con il livello della lesione midollare.

Dal confronto dei dati sulla dimissione fino all'anno 2014 compreso con quelli dal 2015 ad oggi, si evince che si è verificata una sostanziale inversione di tendenza sulla tipologia di dimissione, ciò in seguito al recente impulso dato al progetto di Unità Spinale (acquisizione della figura professionale del terapista occupazionale; aumento stabile dei posti letto); questo vantaggioso cambiamento ha portato ad un aumento preponderante del numero delle persone che sono state dimesse dall'Unità Spinale direttamente al proprio domicilio, dopo aver completato un percorso riabilitativo personalizzato; ciò si ritiene possa facilitare sensibilmente il reinserimento socio-familiare nel territorio marchigiano di residenza, riducendo considerevolmente i disagi e la discontinuità delle cure legati alla problematica della mobilità passiva extraregionale per i Pazienti mielolesi acuti^[21]; si reputa inoltre che la realizzazione di un percorso di cura fino alla dimissione al proprio domicilio possa creare i giusti presupposti per promuovere il lavoro in rete con i centri di riabilitazione regionali territoriali, il sistema assistenziale distrettuale e di medicina generale e favorire la prosecuzione del percorso curativo-riabilitativo post-dimissione, finalizzato alla prevenzione e sorveglianza delle complicanze terziarie tardive.

I risultati conseguiti fino ad oggi ci permettono quindi di affermare con ragionevolmente convincimento che il PDTAR può essere considerato un potente strumento per il miglioramento della qualità assistenziale e

riabilitativa della persona con lesione midollare acuta, esso avvalendosi di un modello organizzativo-gestionale multi professionale e multidisciplinare, definisce un profilo assistenziale omnicomprensivo secondo il principio a forte valenza olistica dell'unità di tempo, di luogo e di azione, che oltre a limitare la frammentazione e la disomogeneità delle cure, favorisce la cultura del lavoro in team da parte di tutte le figure professionali coinvolte.

BIBLIOGRAFIA

1. Zampolini M. on behalf of GISEM. The management of spinal cord injury in Italy: a multi-centre prospective study. *Eur.Med.Phys*,2000;36:147-153.
2. Aito S. on behalf of the GISEM group. Complications during the acute phase of traumatic spinal cord lesions. *Spinal Cord*,2003;41(11):629-635.
3. DeVivo M.J. The history of the National Spinal Cord Injury Statistical Center Database,1973-2000 of with epidemiological findings from United States and other countries.*Eur. Med.Phys.* 2000,36:109-114.
4. Prospettive Internazionali sulla Lesione del Midollo Spinale.Da:International Prospectives on Spinal Cord Injury. World Health Organization 2013. A cura della SIMFER in collaborazione con la FAIP, 2015.
5. Raccomandazioni per la costruzione di PDTA e PIC nelle Aziende sanitarie della regione Piemonte. A cura di ARESS, 2007.
6. Lazzarino L. PDTA e PIC. Corso su: Sviluppare le competenze nella costruzione di PDTA e PIC. Alba, gennaio 2010.
7. Pagliacci M.C. on behalf of GISEM. Rehospitalization of patients with spinal cord injury. Health-care needs during the clinically stable phase. *Eur.Med.Phys.*,2000;36:115-122.
8. Zampolini M. on behalf of GISEM. The management of spinal cord injury in Italy: a multi-centre prospective study. *Eur.Med.Phys*,2000;36:147-153.
9. Linee guida per le Unità Spinali Unipolari. Conferenza Stato-Regioni.Seduta del 29 aprile 2004.Repertorio atti n.1967 del 29 aprile 2004.
10. Paralyzed Veterans of America. Consortium for Spinal Cord medicine. Clinical practice Guidelines,1999.
11. Fehing M.,Perrin R. The role and timing of surgical intervention in the treatment of spinal cord injury: a systematic review of recent clinical evidence. *Spine*, 2006; 1(11S):S28-S35.
12. Carocci Faber(ed): La Persona con Lesione Midollare.L'intervento assistenziale globale. A cura di Marquez M., Nobile A., Santandrea D., Valsecchi L., Roma, 2012.
13. Aito S. Proflessi della malattia trombo-embolica nelle lesioni vertebromidollari. Corso di aggiornamento su: Trattamento globale del traumatizzato vertebromidollare acuto. Firenze, 23-24 gennaio 2004.
14. Pannek J. et al. Urodynamic and rectomanometric finding in Patients with spinal cord injury. *Neurourology and Urodynamics*, 2001;20:95-1903.
15. Bazzocchi G.et al. Valutazione e trattamento delle disfunzioni intestinali e ano-rettali nel Mieloleso. Corso Aggiornamento SOMIPar, Rimini, 14-16 novembre 2002.

16. Il Toolkit italiano della lesione midollare. 1° Corso InterSocietario CNOPUS, FAIP, SIMS e SIPLES. Bologna, 27 febbraio 2016.
17. Valsecchi L., Joss R. Il posizionamento dell'arto superiore e la mano funzionale. Linee Guida elaborate dal CNOPUS. Corso Aggiornamento SOMIPar, Rimini, 14-16 novembre 2002.
18. American Spinal Injury Association/ International Medical Society of Paraplegia. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury, Revised 1996-2000. American Spinal Injury Association, Chicago.
19. Cominelli E. La prevenzione delle complicanze life threatening. Corso Aggiornamento SOMIPar, Rimini, 14-16 novembre 2002.
20. Aito S. Le complicanze della fase acuta nelle lesioni midollari. Corso di aggiornamento su: Trattamento globale del traumatizzato vertebro-midollare acuto. Firenze, 23-24 gennaio 2004.
21. Osservatorio Epidemiologico sulle Diseguaglianze/ARS Marche. Studio sulle Mielolesioni nella Regione Marche. Regione Marche, marzo 2009.



Results according to Ricci's disability index

Roberta Serrani, Maurizio Ricci

Rehabilitative Medicine, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona

Riassunto. Il linfedema è una patologia disabilitante l'individuo che ne è affetto. L'Indice di Ricci è in grado di valutare gli ambiti della vita quotidiana, che maggiormente sono alterati in conseguenza del linfedema. Qui si riportano i risultati di una casistica di due anni.

Parole chiave: linfedema, indice di disabilità di Ricci, ICF

Abstract. Lymphedema is a disabling disease the patient affected. The Ricci's Index is able to evaluate those areas of ADL, which most are altered because of lymphedema. Here we report the results of a case histories of two years.

Keywords: lymphedema, Ricci's disability index, ICF.

People suffering from lymphedema are disable even if in medical and insurance world it is a usual practice not to consider lymphedema as a disabling disease. This contradiction is justified since the International Classification of Functioning hasn't been used correctly and we haven't had a sensitive scale for disability due to lymphedema until now. In fact Functional Independence Measure and Barthel Index are not able to measure disability in patients with lymphedema. Today we finally have a scale and an index which are sensitive, validated and developed according to ICF: Ricci's Disability Scale and Index. In the following article the

results of its application in the first two years are reported. Lymphedema is a disease which can cause disability since it may involve social relationships as well as daily life. Patients suffering from Lymphedema normally change their partnership, job and life.

The International Classification of Functioning (WHO 2001) gave us the opportunity to work out a new disability scale (Fig.1) that has been validated with a multicentric study by the SIMFER (Italian Society of Physical and Rehabilitation Medicine) Section for Study and Treatment of Oedema in 2010.

GRADO	DEFINIZIONE	DESCRIZIONE
0	Assenza di disabilità	Il malato presenta un valore di disabilità medio ottenuto con la Checklist compreso tra 0,0 e 0,5.
1	Disabilità lieve	Il malato presenta un valore di disabilità medio ottenuto con la Checklist compreso tra 0,6 e 1,5.
2	Disabilità moderata	Il malato presenta un valore di disabilità medio ottenuto con la Checklist compreso tra 1,6 e 2,5.
3	Disabilità grave	Il malato presenta un valore di disabilità medio ottenuto con la Checklist compreso tra 2,6 e 3,5.
4	Disabilità completa	Il malato presenta un valore di disabilità medio ottenuto con la Checklist compreso tra 3,6 e 4,0.

In order to use this scale it is necessary to elaborate a 14 Item checklist of Participations to Activity of Daily Living from ICF (Fig.2).

		0	1	2	3	4
1	d430 Sollevare e trasportare oggetti					
2	d443 Uso fine della mano					
3	d470 Usare un mezzo di trasporto					
4	d510 Levarsi					
5	d520 Prendersi cura di singole parti del corpo					
6	d540 Vestirsi					
7	d620 Preparare pasti					
8	d640 Fare i lavori di casa					
9	d650 Prendersi cura degli oggetti della casa					
10	d710-750 Interazioni interpersonali					
11	d760 Relazioni familiari					
12	d770 Relazioni intime					
13	d840-850 Lavoro ed impiego					
14	d920-950 Ricreazione e tempo libero, spiritualità					
TOTALE						
VALORE MEDIO		SCALA:				
VALORE MASSIMO						

Ricci's Disability Index (from the checklist) is more able than FIM to describe the patient's disability in Lymphedema since it takes into consideration 2 aspects: it is different in every patient because of the distribution of the values; two patients can show the same index coming from different values but the differences are very evident (Fig.3).

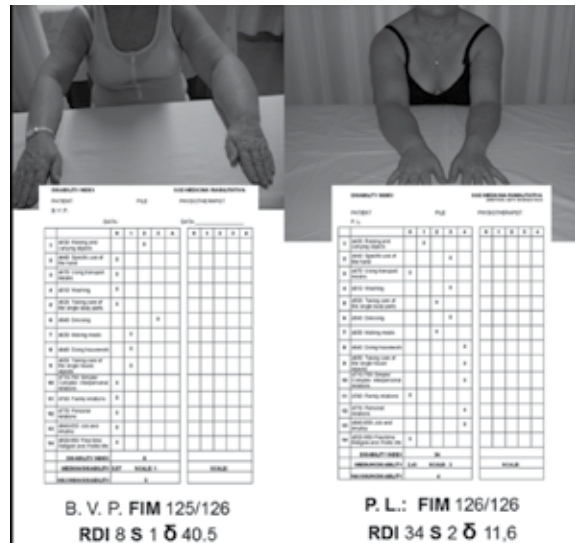
76 patients	gender	dominant arm	mean age 65
35 in 2011	1 man	35 right	43 min
41 in 2012	75 women	41 left	91 max

In this presentation the authors show the statistical analysis results of casuistry in Rehabilitative Medicine ward - Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti of Ancona during 2011 and 2012. In order to have an homogenous casuistry, only post-mastectomy related lymphedema has been taken into

consideration. Our goal was to recognize which Daily Living Activities have changed more in relation to Lymphedema. We needed to understand the relationship between the disability onset and Linfedema, and also the right moment when the patients accept it.

METHOD

76 patients were tested: 75 women and 1 man. 41 with lymphedema in dominant limb, 35 in the non-dominant one (Fig.4).



We tested them all using Ricci's Index and Scale to get their disability level. First we wanted to establish how patients' jobs influence their disability, so we gathered them in 3 groups: housewives, employees and retired (Fig.5).

DISABILITY			
n	Prevailing arm		p
	No	Yes	
scale			
0	12 (34.3)	21 (51.2)	0,28
1	14 (40)	13 (31.7)	
2	5 (14.3)	6 (14.6)	
3	4 (11.4)	1 (2.4)	
4	(0)	(0)	

RDI, ALL ITEMS			
n	Prevailing arm		p
	No	Yes	
35	41		
RDI median (1-3-quartile)	12 (7-22)	7 (5-20)	0.301*

VOLUME			
n	Prevailing arm		p
	No	Yes	
35	41		
Swelling median (1-3-quartile)	25 (17-45)	31 (25-49)	0.198*

Then we wanted to know if there is a relation between the onset of disability and the onset of lymphedema, so we gathered them in 2 groups: those who have been suffering from lymphedema for 2 years and those for longer.

Finally we evaluated the relation between disability and age of patients (Fig.6).

The statistical analysis was done by Centro di Epidemiologia, Biostatistica e Informatica Medica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche-Ancona.

RESULTS

There were no statistically significant differences between dominant and non-dominant limbs (Wilcoxon Test* and Fisher Test)

to: swelling, disability index, disability scale and single Items.

Our casuistry demonstrated that Disability is predominantly low or absent. In fact the scale shows values 0 and 1 in 50 patients over 71 (70,5%) but there are also 5 patients (7%) with value 3 (high disability).

The most changed Participations are in self-care area: in particular dressing up is the most altered one with 35 patients in 3 and 4 degree and take care of single body parts with 23 patients in the same levels.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva,WHO 2001.
2. M. Ricci: Proposal of Disability Scale for Lymphoedema. Eur J Lymphol vol XIX, n° 55, 2008.
3. Ricci M. Proposta di graduazione della disabilità da linfedema. MR 2008; 22 - n° 3: 265-70.
4. M. Ricci, L. Sandroni: Disability Index: Results of an italian multicentric study. European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine. Vol 46, 2008 - suppl. 1 to issue n° 2. 276 (1082).
5. V. Gasbarro, S. Michelini, PL Antignani, E. Tsolaki, M. Ricci, C. Allegra. The CEAP-L classification for lymphedemas of the limbs: the Italian experience. Int. Angiol. 2009 Aug;28(4):315-24.



Liposuzione in linfologia

Antonio Stanizzi, Vania Recchi, Giovanni Di Benedetto

Clinica di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Università Politecnica delle Marche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona

Riassunto. Il linfedema nel tempo produce un accumulo di grasso che può portare ad un notevole incremento del volume dell'arto interessato, con alterazioni morfologiche importanti che possono condurre anche a limitazioni funzionali severe e compromissione della qualità della vita del paziente.^[1-9] Analoga situazione si verifica nei lipedemi che, pur avendo diversa eziopatogenesi e distribuzione corporea, presentano un quadro clinico per buona parte simile. Quando il trattamento medico e fisioterapico non risulta sufficiente o quando il deposito di grasso è ormai conclamato l'opzione chirurgica trova un'indicazione elettiva.

La liposuzione si dimostra efficace nel ridurre consistentemente il volume ed il peso degli arti interessati, con miglioramento sia morfologico che funzionale. A seconda delle dimensioni dell'arto, la rimozione del grasso sottocutaneo potrebbe richiedere una contestuale riduzione chirurgica del mantello cutaneo eccedente con tecnica mista. Inoltre, si tratta una procedura ripetibile e che offre risultati stabili nel tempo. Tuttavia, l'entità dei volumi da asportare in questi pazienti, richiede un'attenta selezione, preparazione preoperatoria ed un costante monitoraggio post operatorio al fine di ridurre l'incidenza di complicanze importanti dovute al mutamento dell'omeostasi corporea. Il nostro studio si propone di analizzare l'efficacia e la sicurezza di questa procedura per questo tipo di pazienti in aggiunta alle terapie conservative.

Parole chiave: linfedema, lipedema, liposuzione, gambe, grasso

Abstract. Lymphedema can be associated with an accumulation of fat that can lead to a considerable increase of limbs volume, with important morphological alterations that often leads to functional limitations and impairment of patient quality of life.^[1-9] A similar situation occurs in lipedema that, despite having a different etiology and body distribution, have a similar clinical picture. When medical treatment and physiotherapy is not sufficient or the storage of fat is already stable, the surgical option is an elective indication.

Liposuction is effective in consistently reducing the volume and weight of the affected limbs, with improvement in both morphological and functional aspects. Depending on the limb size, the removal of the subcutaneous fat may require a contextual surgical reduction of the cutaneous excess coat with mixed technique.

Moreover, it is a repeatable procedure and to provide stable results over time. However, the magnitude of the volumes to be removed requires a careful selection of the patients, a preoperative preparation and a post-operative monitoring in order to reduce the incidence of severe complications due to important changes in body's homeostasis. Our study purpose to analyze the effectiveness and the safety of this procedure for this kind of patients in addition to conservative therapies.

KeyWords: lymphedema, lipedema, liposuction, limbs, fat

INTRODUZIONE

La rimozione del grasso tramite aspirazione nasce negli anni 80 con Illuz e Fournier, che per primo ha utilizzato gli anestetici locali.

Negli anni '90 si è poi sviluppata la tecnica tumescente di Klein che ha introdotto l'uso di grandi volumi di soluzione contenente anestetico locale e vasocostrittore a basse concentrazioni, riducendo in questo modo la perdita ematiche legate alla tecnica. Sempre negli anni 90 è stata infine introdotta la liposuzione ad ultrasuoni,

che rappresenta ad oggi lo stato dell'arte. Si deve infine a Brorson, circa 20 anni fa, l'applicazione della metodica nei linfedemi.

Il lipoedema (olipalgia, panniculite, lipomatosi) ha un'incidenza tra il 11% e il 39% della popolazione femminile e consiste in una proliferazione e degenerazione progressiva del tessuto adiposo degli arti inferiori. Il deposito di tessuto è simmetrico e localizzato a fianchi, glutei, gambe ed all'interno delle ginocchia, mai ai piedi. Meno frequentemente è localizzato agli arti superiori. Vi può essere lipedema anche

se la persona non è in sovrappeso. Gli accumuli adiposi, che possono essere, talora, dolenti, non diminuiscono neanche in regime di dieta rigorosa. Quando, per vari fattori, si verifica, invece, una compromissione della funzione di assorbimento e/o della fisiologica progressione della linfa all'interno del sistema circolatorio linfatico, i liquidi interstiziali non drenati progressivamente si accumulano nei tessuti e si sovraccaricano di macromolecole, soprattutto proteine, di rifiuti cellulari, batteri, tossine: l'ambiente interstiziale si modifica e si innescano processi degenerativi a carico dei tessuti delle zone interessate. L'elevata concentrazione proteica richiama altro liquido nell'interstizio e induce nel tempo una reazione infiammatoria cronica. Questa condizione viene definita linfedema. Il segno tipico del linfedema è un gonfiore che si sviluppa lentamente. Può colpire una estremità (mano, dorso del piede, caviglia), un intero arto o un'intera zona del corpo (per es. la zona genitale). Per quanto riguarda gli arti, l'edema si manifesta in maniera mono o bilaterale, in ogni caso asimmetrica (è predominante da un lato). È ormai accertato come, nel lipedema la stasi linfatica stimoli nel tempo le cellule staminali del grasso a produrre nuovo tessuto che progressivamente si deposita ed accumula nell'arto. La liposuzione quindi non agisce sulle cause che hanno portato al linfedema ma sui suoi effetti stabilizzati ed irreversibili^[10-11]. Il volume di grasso da rimuovere rappresenta un importante fattore critico. Infatti, perdite ematiche, alterazioni idroelettrolitiche e le possibili altre complicanze, sono correlate alla quantità di grasso rimosso ed al tempo operatorio. Inoltre, utilizzando la tecnica tumescente secondo Klein, i volumi di soluzione da infiltrare prima di procedere alla liposuzione e la quantità di anestetico locale e vasocostrittore in essa contenuta, possono dar luogo ad effetti tossici. In uno studio recente di grado pereliminare si è stimato come la dose massima di sicurezza di lidocaina da infiltrare in un preparato a tumescenza sia di 28 mg/kg nel caso non si esegua lipoaspirazione e 45 mg/kg se l'infiltrazione si associ a liposuzione. (soluzione Klein: 1000 mg/L Lidocaina, 1 mg/L epinefrina, mEq/L Bicarbonato, mg/L Triamcinolone su 1000 ml Soluzione NaCl 0.9%).^[15] Poiché il trattamento dei pazienti con linfedema e lipedema richiede sovente la rimozione di grandi quantità di tessuto adiposo o adipo-cutaneo, l'infiltrazione di importanti volumi di soluzione di Klein e lunghi tempi operatori, è inevitabile dover considerare

questa procedura ad alto rischio, tanto da dover prevedere la collocazione post operatoria del paziente in terapia semi-intensiva o in rianimazione per le prime 24-48 ore. Alternative chirurgiche per il Linfedema sono l'anastomosi linfatico-venosa per confluire il liquido linfatico in eccesso nel circolo venoso o nell'autoinnesto di collettori linfatici o di elementi linfodondali (soprattutto per il trattamento del linfedema dell'arto superiore) con la creazione di anastomosi linfo-linfatiche^[7,12-14]

Inoltre l'atto chirurgico va inquadrato in un trattamento multi specialistico, ove il controllo del peso, di eventuali dismetabolismi, di alterazioni della circolazione venosa e linfatica, richiede il contributo pre e post operatorio di figure professionali diverse.

MATERIALI E METODI

Negli ultimi 18 mesi sono stati trattati 3 pazienti con linfedema severo e 4 pazienti con lipedema con la tecnica della liposuzione con infiltrazione tumescente secondo Klein. I pazienti con linfedema sono stati sottoposti a trattamento FKT sia pre che post-operatorio, mentre i pazienti con lipedema e quelli con eccesso ponderale sono stati avviati agli specialisti internisti per quanto di loro competenza. L'obiettivo del trattamento chirurgico è stato quello di cercare di ottenere, in ogni paziente, una diminuzione di volume dell'arto e degli accumuli distrettuali tale da ridurre in maniera apprezzabile le limitazioni funzionali presenti, oltre ad un conseguente miglioramento morfologico. In un caso, la liposuzione si è accompagnata a dermolipectomia a cielo aperto per l'asportazione della cute eccedente e della relativa massa adiposa sottostante.

Tre casi di lipedema sono stati invece trattati con liposcultura ultrasonica ed un unico intervento è risultato sufficiente, mentre in un quarto paziente è stato necessario programmare un trattamento chirurgico in più tempi.

Il volume massimo aspirato in un unico tempo è stato di 5,8 L. Per due pazienti si è reso necessario il monitoraggio post-operatorio in terapia semi-intensiva per 24 ore.

Non sono state registrate complicanze.

Da segnalare che un paziente si è sottoposto, dopo il primo tempo effettuato nella nostra struttura, ad analoga procedura di liposuzione e dermolipectomia effettuata in altra sede. In questo caso, a conferma dei rischi di complicanze presenti in questi trattamenti chirurgici, il decorso è stato caratterizzato dalla comparsa di un importante ematoma, che ha richiesto l'emotrasfusione di 11 sacche di sangue, dalla

deiscenza di parte della ferita, e dalla sovra infezione con germi multi resistenti. E' stato necessario ospedalizzare nuovamente il paziente, sottoporlo ad antibioticoteraapia prolungata, procedere alla toilette delle ferite deiscenti ed applicare su queste NPWT. Le ferite, sono state quindi avviate a guarigione per seconda intenzione ed il quadro si è risolto in alcune settimane.

DISCUSSIONE

L'incremento volumetrico distrettuale legato al linfedema ed al lipedema può raggiungere dimensioni tali da risultare invalidante.

Il trattamento di questi pazienti richiede un approccio multidisciplinare ed una programmazione collegiale delle varie fasi di trattamento. Inoltre, i rischi chirurgici correlati richiedono che questi interventi vadano effettuati in strutture adeguatamente attrezzate per il monitoraggio post operatorio del paziente. Il trattamento chirurgico possibile comprende anche procedure di tipo microchirurgico, che si propongono di ripristinare un migliore deflusso linfatico. Tuttavia queste procedure sono applicabili solo ad alcuni distretti corporei, non a tutti i pazienti e non hanno efficacia nella riduzione del grasso già depositato.

Quando l'incremento del volume dell'arto è inveterato la liposuzione rappresenta quindi la metodica di elezione per ottenerne la diminuzione. Questa metodica, seppur nell'immaginario collettivo sia legata ad interventi di estetica, richiede una curva di apprendimento scrupolosa e non è scevra da complicanze. Le caratteristiche di ciascun paziente, i volumi da aspirare, le comorbidità, sono tutti fattori di rischio che devono essere attentamente valutati. Vanno inoltre messe in atto, tutte le misure profilattiche e post operatorie atte a ridurre il rischio di complicanze.

CONCLUSIONI

La liposuzione è una tecnica collaudata ed efficace per la rimozione del grasso sottocutaneo localizzato in sedi specifiche e rappresenta la metodica di elezione nel trattamento chirurgico dei linfedemi e lipedemi che abbiano sviluppato un notevole incremento di volume distrettuale. È pur vero che in questa procedura assumono fondamentale rilevanza clinica sia la selezione dei pazienti, informati della possibilità di reintervento ed edotti delle corrette aspettative nei confronti del risultato, che un corretto planning post operatorio con la necessità di

elevata compliance nel seguire una terapia fisiatrica - nutrizionale che completi il piano di trattamento. Pertanto, tale procedura chirurgica raggiunge un'efficacia terapeutica ottimale se affiancata ad un team multidisciplinare dove il paziente sia gestito magistralmente nei vari step di trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Fu MR, Ridner SH, Hu SH, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Psychosocial impact of lymphedema: a systematic review of literature from 2004 to 2011. *Psychooncology*. 2013;22(7):1466-84.
2. Lymphoedema Framework. Best practice for the management of lymphoedema. International Consensus Document. London: MEP Ltd.; 2006. pp. 3-52. 3. Brorson H, Ohlin K, Olsson G, Langstrom G, Wiklund I, Svensson H. Quality of life following liposuction and conservative treatment of arm lymphedema. *Lymphology*. 2006;39(1):8-25.
3. Morgan PA, Franks PJ, Moffatt CJ. Health-related quality of life with lymphoedema: a review of the literature. *Int Wound J*. 2005;2(1):47-62.
4. Pusic A, Cemal Y, Albornoz C, et al. Quality of life among breast cancer patients with lymphedema: a systematic review of patientreported outcome instruments and outcomes. *J Cancer Surviv*. 2013;7(1):83-92.
5. Ridner SH. The psycho-social impact of lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2009;7(2):109-112.
6. Becker C, Assouad J, Riquet M, Hidden G. Postmastectomy lymphedema: long-term results following microsurgical lymph node transplantation. *Ann Surg*. 2006;243(3):313-315.
7. Inghammar M, Rasmussen M, Linder A. Recurrent erysipelas: risk factors and clinical presentation. *BMC Infect Dis*. 2014; 14(1):270.
8. Pavlotsky F, Amrani S, Trau H. Recurrent erysipelas: risk factors. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004;2(2):89-95.
9. Brorson H, Ohlin K, Olsson G, Nilsson M. Adipose tissue dominates chronic arm lymphedema following breast cancer: an analysis using volume rendered CT images. *Lymphat Res Biol*. 2006;4(4):199-210.
10. Brorson H, Ohlin K, Olsson G, Karlsson MK. Breast cancerrelated chronic arm lymphedema is associated with excess adipose and muscle tissue. *Lymphat Res Biol*. 2009;7(1):3-10.
11. Granzow JW, Soderberg JM, Kaji AH, Dauphine C. An effective system of surgical treatment of lymphedema. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1189-94.
12. Honkonen KM, Visuri MT, Tervala TV, et al. Lymph node transfer and perinodal lymphatic growth factor treatment for lymphedema. *Ann Surg*. 2013;257(5):961-67.
13. Saaristo AM, Niemi TS, Viitanen TP, Tervala TV, Hartiala P, Suominen EA. Microvascular breast reconstruction and lymph node transfer for postmastectomy lymphedema patients. *Ann Surg*. 2012;255(3):468-73.
14. Klein JA, Jeske DR. Estimated Maximal Safe Dosages of Tumescant Lidocaine. *Anesth Analg*. 2016 May;122(5):1350-9.

CASI

Figura 1a - Linfedema arto inf sn post linfadenectomia.
Pre operatorio. Visione anteriore



Figura 1b - Preoperatorio. Visione posteriore

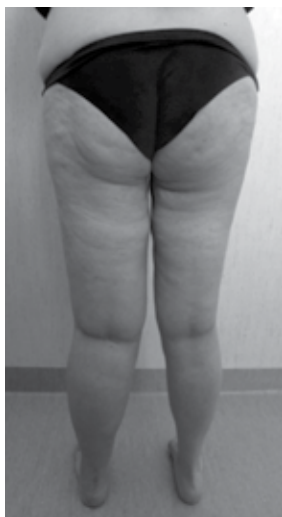


Figura 1c - Post operatorio ad 1 anno, dopo la rimozione
di 4200 cc di grasso. Visione anteriore



Figura 1c - Post operatorio ad 1 anno. Visione posteriore

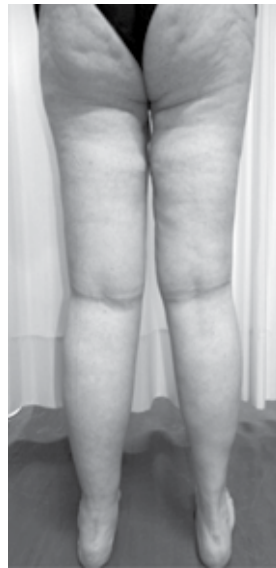


Figura 2a - Lipedema gigante di entrambe gli arti
inferiori. Particolare della gamba dx



Figura 2b - Risultato post operatorio con liposuzione
associata a dermolipectomia



Esame linofluoroscopico

Maurizio Ricci

Medicina Riabilitativa, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona

Riassunto. L'autore descrive il metodo di studio del linfedema utilizzando il Verde di Indocianina come rilevatore del flusso linfatico nel paziente. La possibilità di rilevare la fluorescenza del tracciante introdotto sottocute da una iniezione poco/nulla cruenta, permette di utilizzare questa metodica su tutti i pazienti. Essa mostra la via linfatica in tempo reale e la sua capacità di trasporto. Fornisce quindi una informazione istantanea sulla morfologia del sistema linfatico del paziente in esame ma ancor più un dato oggettivo del funzionamento della via. La possibilità di registrare le immagini permette di orientare la terapia all'attivazione ottimale delle vie linfatiche presenti: di quelle meno funzionanti o non visibili ma anche di quelle da attivare. Il metodo aiuta a realizzare il Progetto Riabilitativo Individuale che si è formulato sul paziente.

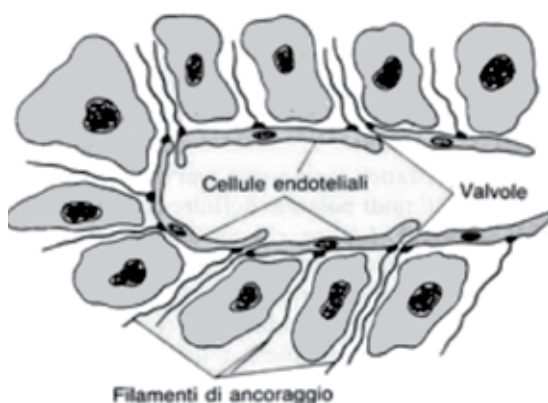
Parole chiave: MeSH terms, fluorescenza, verde indocianina, sistema linfatico, linfedema

Abstract. The author describes the method of lymphedema study using indocyanine green as a detector of the lymphatic flow in patient. Detecting the fluorescence of the tracer introduced subcutaneously by injection a little / nothing bloody, allows the use of this method on all patients. It shows the lymphatic vessels in real time and its transport capacity. Therefore provides instant information on the morphology of the patient's lymphatic system in question but more objective data of street operation. The ability to record images allows to guide therapy optimal activation of these lymphatic vessels: those working less or not visible but also those to be activated. The method helps realize the Individual Rehabilitation Project which was formulated on the patient.

Keywords: MeSH terms, fluorescence, indocyanine green, lymphatic system, lymphedema

ESAME LINFOFLUOROSCOPICO

Il sistema linfatico è formato da una serie di capillari a fondo chiuso che si trovano in tutto l'interstizio del nostro corpo. Questi son tenuti aperti da filamenti elastici ancorati alla matrice interstiziale. Concorre alla loro apertura la pressione intracapillare che si genera dall'ingresso della linfa.



I capillari si uniscono tra loro a formare dei vasi strutturati chiamati Precollettori. Questi hanno la caratteristica di essere dotati di valvole unidirezionali che costringono la linfa ad avere un'unica direzione di marcia durante il suo trasporto. Hanno una tunica muscolare che è dotata di autoeccitamento.

La contrazione di questa tunica muscolare genera un flusso autonomo determinato prevalentemente dalla contrazione dei Linfangioni.



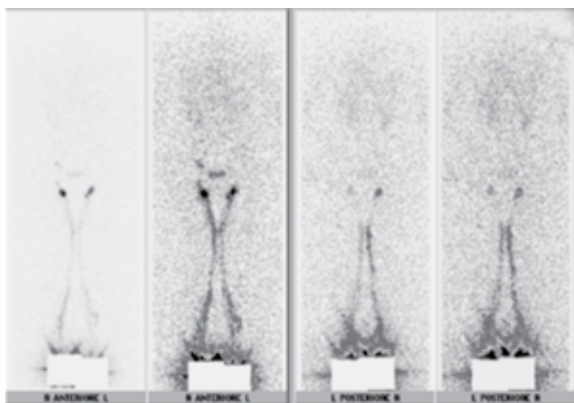
La contrazione avviene per l'insorgenza di potenziali d'azione all'interno del tessuto muscolare liscio presente nella parete del vaso linfatico. La contrazione spontanea interessa

uno o più camere definite Linfangioni.

La pressione generata all'interno del linfangione determina l'apertura della valvola a monte che è il presupposto per la progressione della linfa nel linfangione successivo. In questa maniera si genera un flusso di linfa che è stimabile attorno a 120 ml/ora. La linfa impiega circa 10 minuti per passare dal piede al circolo sanguigno, entrandovi a livello della vena anonima di sinistra (e/o destra).

La contrazione del linfangione può essere influenzata da alcuni farmaci: i bloccanti del CaCl come l'acido niflumico la inibiscono mentre gli stimolatori dell'inositotrilfosfato (Ins-P3) la attivano. Anche il freddo attiva il flusso linfatico.

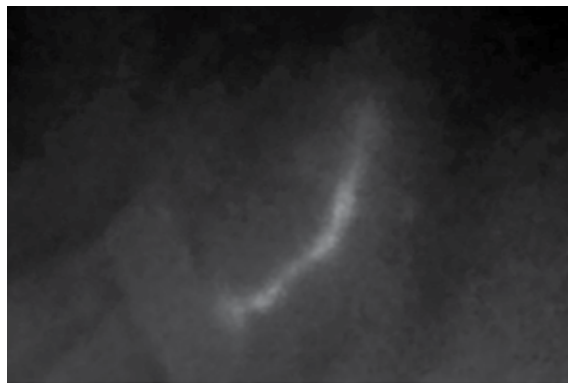
In condizioni fisiologiche il flusso varia in maniera direttamente proporzionale alla pressione idrostatica dei capillari linfatici, alla concentrazione delle proteine nell'interstizio, alla permeabilità capillare. È invece inversamente proporzionale alla pressione oncologica intravasale. Lo studio della circolazione linfatica viene fatto mediante l'introduzione di ^{99m}Tc -solfuro nel sottocute e rilevando la radioattività mediante una Gamma Camera. È la linfoscintigrafia che ha praticamente sostituito la Linfografia ben più invasiva, nella diagnosi di Linfedema.



Le dimensioni delle particelle di ^{99m}Tc , relativamente grandi non sono assorbite dai tessuti ed hanno un transito relativamente lento per cui sono ideali per questo esame che permette di distinguere l'edema linfatico dall'edema venoso, mixedema, lipedema, o altra eziologia. Esso permette di avere una immagine morfologica della via linfatica e di eventuali danni organici e/o funzionali.

Di valore simile è la fluoroscopia. È una tecnica che viene utilizzata da decenni per la diagnostica in oculistica e negli ultimi lustri nella tecnica del linfonodo sentinella.

La Microlinfografia a Fluorescenza (FML) è una tecnica minimamente invasiva per la visualizzazione della rete linfatica cutanea. Si introducono 0.1 mL di isotiocianato di fluorescina nel sottocute del piede o della mano e si rileva la fluorescenza che ne deriva mediante un apparecchio con filtro a 500 nm. L'immagine che se ne ricava è simile a quella ottenuta con la linfoscintigrafia: morfologica e funzionale.



L'importanza della Fluoroscopia risiede nella non radioattività del prodotto e quindi nella possibilità di utilizzare questa tecnica al di fuori dei reparti di Medicina nucleare e la sua ripetitività anche frequente. Il suo utilizzo in Linfologia risiede nel fatto che permette di mostrare la via linfatica e le sue possibilità di drenaggio e quindi all'operatore di modulare il suo intervento in funzione della zona dove i vasi linfatici sono presenti e funzionanti o dove si rileva maggiormente il Dermal Back Flow (ristagno). L'esecuzione di cinematografia permette di apprezzare la funzionalità dei vari tronchi linfatici che si possono evidenziare negli arti del paziente e confrontarli con riprese successive.



CASISTICA

La nostra esperienza si compone di 22 casi

raccolti in 2 mesi. Di questi solo 1 è un Linfedema Primario; 21 i secondari. Quanto alla disposizione 6 interessavano gli arti superiori e 16 gli inferiori e tra questi 9 erano bilaterali e 7 monolaterale. Tutti i pazienti hanno ben sopportato l'indagine e non ci sono stati effetti collaterali dalla inoculazione del tracciante fluorescente. L'esame ha avuto una durata media di 25 minuti di cui 14 per la registrazione delle immagini. Tutti gli esami hanno permesso di tracciare e quindi fotografare, la via linfatica, anche dove prevaleva il Dermal Back Flow si poteva intuire la sede ed il verso del deflusso della linfa.

RISULTATI

Le indagini hanno tutte dato un esito standardizzabile in buona visione dei tronchi linfatici o presenza di Dermal Back Flow. Tutte le volte che abbiamo cercato la via alternativa iniettando una seconda volta a livello della radice dell'arto, abbiamo assistito alla visualizzazione di una via che dalla sede di inoculazione si portava alla stazione linfoghiandolare più vicina. Non abbiamo visualizzato immagini riconducibili a linfoghiandole mentre si è ben visualizzata la via sovrapubica come unica possibilità di rientro della linfa dal sottocute alla via linfatica. Non si è mai vista una progressione interstiziale oltre lo spartiacque inguinale. All'arto superiore si è ben evidenziata la via di Mascagni quale drenaggio della linfa e mai una progressione lungo le vie axillo-ascellare anteriore o posteriore.



CONCLUSIONI

Alla luce dei risultati ottenuti si può concludere che la Fluoroscopia è un esame innocuo, poco impegnativo per il paziente e per gli operatori, che in compenso fornisce una moltitudine di informazioni sul linfedema che si ha in cura. L'uso costante della Fluorescenza migliora

notevolmente l'interpretazione della fisiopatologia del quadro clinico che si ha in osservazione e con questa l'adeguamento della terapia alla situazione clinica con risultati estremamente migliori rispetto al passato. Con la Fluoroscopia il trattamento del linfedema si mantiene combinato e complesso ma il linfodrenaggio perde molto della sua evanescenza per assumere invece la palma di maggior artefice del risultato.

BIBLIOGRAFIA

- Cliff S1, Bedlow AJ, Stanton AW, Mortimer PS. An in vivo study of the microlymphatics in psoriasis using fluorescence microlymphography. *Br J Dermatol.* 1999 Jan;140(1):61-6.
- Gretener SB1, Läubli S, Leu AJ, Koppensteiner R, Franzeck. Effect of venous and lymphatic congestion on lymph capillary pressure of the skin in healthy volunteers and patients with lymph edema. *J Vasc Res.* 2000 Jan-Feb;37(1):61-7.
- Keo HH1, Husmann M2, Groechenig E3, Willenberg T4, Gretener SB5. Diagnostic accuracy of fluorescence microlymphography for detecting limb lymphedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015 Apr;49(4):474-9.
- M. Ricci: Proposal of Disability Scale for Lymphoedema. *Eur J Lymphol* vol XIX, n° 55, 2008.
- V. Gasbarro, S. Michelini, PL Antignani, E. Tsolaki, M. Ricci, C. Allegra. The CEAP-L classification for lymphedemas of the limbs: the Italian experience. *Int. Angiol.* 2009 Aug;28(4):315-24.



La presa in carico riabilitativa del soggetto con scompenso cardiaco: l'esperienza dell'AO "Ospedali Riuniti Marche Nord"

Lucia Paoloni, Marina Simoncelli, Gloria Venturi, Guido Rocchi¹, Stefania Mancinelli¹

UOC di Medicina Riabilitativa, ¹UOC di Cardiologia, AO "Ospedali Riuniti Marche Nord" Fano

Riassunto. Numerosi lavori scientifici, documentano l'importanza dell'intervento riabilitativo nell'ambito di un trattamento multidisciplinare ed interprofessionale, rivolto al soggetto affetto da scompenso cardiaco. Il presente lavoro riporta le modalità cliniche ed organizzative dell'attività svolta nel periodo Marzo 2015 - Agosto 2016 dalla UO di Medicina Riabilitativa dell'Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti Marche Nord" (AOORMN). La suddetta esperienza riguarda prevalentemente pazienti scompensati presi in carico durante il ricovero presso le UO per acuti del Presidio Ospedaliero di Fano e di Pesaro dell' "AOORMN", cui si aggiungono una piccola casistica di pazienti afferenti all'ambulatorio dedicato allo scompenso ubicato presso il presidio ospedaliero di Fano. All'implementazione della riabilitazione cardiologica ambulatoriale dell'UO di Medicina Riabilitativa avvenuta nell'aprile 2011, rivolta al paziente cardiopatico ischemico e post-chirurgico, ha fatto seguito a partire dal marzo 2015, l'ampliamento dell'offerta riabilitativa a pazienti portatori di scompenso. Sono stati arruolati 21 pazienti ambulatoriali con disabilità di ordine cardiorespiratorio di moderata-severa entità (NYHA grado 2 o 3) sottoposti ad una specifica valutazione funzionale con correlato programma riabilitativo. Nel frattempo è proseguita la presa in carico riabilitativa dei pazienti con scompenso cardiaco ricoverati nelle UO per acuti e di post-acuzie nei Presidi Ospedalieri di Fano e di Pesaro, precisamente 237 pazienti a Fano e 15 a Pesaro (anche soggetti con NYHA pari a 4), sottoposti a consulenza fisiologica e successivamente trattati dai fisioterapisti. Inoltre, il team della riabilitazione cardiologica (afferente alle UO di Medicina Riabilitativa e di Cardiologia) ha partecipato nell'Aprile 2016, in collaborazione con il Centro di Ricerca e Servizio sull'integrazione socio-sanitaria (CRISS) dell'Università Politecnica delle Marche, ad un progetto europeo mirato alla gestione integrata di patologie complesse, mediante incontri di informazione ed educazione del paziente con scompenso cardiaco e della sua famiglia, denominato "Family Learning Socio-Sanitario".

Parole chiave: riabilitazione cardiologica, scompenso cardiaco, educazione terapeutica familiare

Abstract. Numerous scientific papers document the importance of rehabilitation as part of a multidisciplinary and inter-treatment, facing the patient with heart failure. The present work is aimed at reporting clinical and organizational methods of the activity of Rehabilitation Medicine of the Hospital "Ospedali Riuniti Northern Marches" (AOORMN) in the period March 2015 - August 2016. Aside from the implementation of outpatient cardiac rehabilitation there was an increasing supply rehabilitation in patients with heart failure, in tandem with the taking charge of patients with heart failure hospitalized in UO acute and post-acute care from the Hospitals of Fano and Pesaro. Finally, the so-called "Social and Health Family Learning" program was developed inside the European project on the integrated management of complex diseases.

Keywords: cardiac rehabilitation, chronic heart failure, family learning

INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiocircolatorio è una sindrome in cui il cuore non è in grado di mantenere una portata cardiaca adeguata alle richieste dei tessuti periferici. Le cause di scompenso cardiaco (SC) sono numerose, ma il risultato finale sarà comunque un danno della funzione miocardica interessante la sua componente sistolica oppure diastolica, più spesso entrambe. I pazienti con SC cronico possono presentare

riacutizzazioni della malattia, tali da rendere frequente il ricovero ospedaliero ("re-ricovero") che, tuttavia, solo in una minoranza dei casi è appropriato. E' dimostrato, infatti, che il peggioramento del quadro clinico è spesso connesso a fattori precipitanti potenzialmente prevedibili.

E' pertanto necessaria una gestione integrata ambulatoriale, ospedaliera e territoriale sulla base delle necessità del singolo paziente; ad

esempio, nelle fasi di stabilità della malattia, il paziente può essere seguito a livello ambulatoriale, mentre nelle fasi avanzate può essere necessaria un'assistenza più intensiva come quella domiciliare integrata o come quella ospedaliera.

Come le altre malattie croniche lo scompenso cardiaco richiede, oltre alla gestione delle fasi di instabilità, l'individuazione di percorsi prevedibili della storia naturale e, quindi, un approccio assistenziale programmato e proattivo, secondo una logica prevalentemente prognostica e preventiva, anziché semplicemente sintomatica e attendista.

Sia le linee guida europee (ESC) sia le linee guida americane (AHA) pongono in classe I, ossia come altamente raccomandabile, l'esercizio fisico nello scompenso cardiaco nonostante i trials più recenti siano controversi e nella comunità scientifica non ci sia consenso a riguardo.

I compiti del team di riabilitazione sono: eseguire una valutazione funzionale e prognostica, focalizzando l'attenzione sui bisogni individuali e intervenendo direttamente su di essi mediante l'impostazione di un progetto riabilitativo; verificare la stabilità clinica; strutturare, dove possibile, programmi di training fisico controllato e non controllato; fornire un counseling per le attività domiciliari. Ad oggi, l'attività ambulatoriale di Riabilitazione cardiologica riguarda, sia le categorie di pazienti a basso rischio, o comunque clinicamente stabili (pazienti con esiti di SCA post-acuti arruolati a distanza di 21-28 giorni post evento acuto, soggetti con esiti intervento chirurgico coronarico o PTCA avvenuto a distanza di 15-20), sia soggetti affetti da scompenso cardiaco cronico.

Inoltre, l'UO di Medicina Riabilitativa interviene nella presa in carico dei pazienti ricoverati nelle UO per acuti e di post-acuzie dei Presidi Ospedalieri di Fano e di Pesaro andati incontro a scompenso cardiaco acuto o riacutizzazione dello scompenso cronico.

Abbiamo infine, dal gennaio all'aprile 2016, preso direttamente parte come Azienda Marche Nord, unitamente all'ASUR zona territoriale di Fano, ad un approccio ideato ed implementato dal CRISS, consistente in una forma innovativa di educazione terapeutica per il paziente portatore di scompenso cardiaco ed per i familiari (ETP), denominata Family Learning. Approccio questo che mira ad aumentare le conoscenze e le capacità di gestione di tale malattia cronica da parte del paziente e della famiglia, attraverso un loro coinvolgimento

attivo nel processo di cura, che significa poter interagire consapevolmente con la rete formale dei servizi sanitari e sociali.

MATERIALI E METODI

Parallelamente all'implementazione del Centro dello Scompenso Cardiaco nel PO di Fano è stato attivato, nel marzo 2015, dall'uo di Medicina Riabilitativa, in collaborazione con l'uo di Cardiologia, un percorso riabilitativo ambulatoriale rivolto a soggetti portatori di tale grave disabilità di ordine cardiorespiratorio.

L'avvio dell'attività da parte del team riabilitativo è stato preceduto da corsi di formazione esterni ed interni, quest'ultimi tenuti dagli specialisti cardiologi.

Quindi è stato istituito un gruppo di lavoro aziendale costituito da due cardiologi, due fisiatra, 1 infermiere, 3 fisioterapisti che ha definito le "linee di intervento per la riabilitazione cardiologica dei soggetti portatori di scompenso".

Come prima azione è stato stabilito che, la valutazione di elegibilità del paziente al training aerobico, viene effettuata dal Centro dello Scompenso Cardiaco di Fano. Pertanto tutti i pazienti con scompenso cardiaco, giudicati dallo specialista cardiologo o fisiatra suscettibili di trattamento riabilitativo ambulatoriale, vengono inviati all'Ambulatorio dello Scompenso.

Talvolta il fisiatra viene attivato per il paziente portatore di scompenso cardiaco tramite la richiesta di consulenza da parte delle uuo di cardiologia del PO di Fano e di Pesaro, o di Post-acuzie di Fano. Durante il ricovero il fisiatra effettua come prima azione una valutazione funzionale globale comprensiva di:

- diagnosi che incidono sulla disabilità;
- valutazione dei deficit delle funzioni corporee, delle limitazioni delle attività e dei fattori contestuali; somministrazione della scala NYHA;
- prognosi funzionale;
- stesura del progetto riabilitativo individuale.

Viene quindi individuato il setting riabilitativo appropriato (generalmente regime ambulatoriale o domiciliare) in cui proseguire alla dimissione il programma riabilitativo iniziato in ospedale dai fisioterapisti dell'"AOORMN". Nel caso in cui il paziente si ipotizza possa rispondere ai criteri di inclusione per il training aerobico ambulatoriale viene inviato al Centro dello Scompenso Cardiaco di Fano. Però, nella maggior parte dei casi, viene riscontrato uno stato grave decondizionamento muscolare, per cui l'attività fisica viene proseguita in

regime domiciliare, garantendo la continuità con la rete territoriale.

In caso di indicazione all'accesso al Centro ambulatoriale dello scompenso viene richiesta la seguente documentazione: la lettera di dimissione dalla UO di Cardiologia (regime di ricovero o D-H); la relazione specialista del cardiologo; gli esami di laboratorio recenti; l'elenco dettagliato dei farmaci assunti; e tutta la documentazione medica disponibile.

In tale sede il paziente viene sottoposto, dallo specialista cardiologo, a Test cardiopolmonare o a prova da sforzo, poi seguito da visita fisiologica (se non eseguita precedentemente durante il ricovero ospedaliero), che consentono l'inquadramento globale del paziente e la verifica dei criteri di inclusione al training aerobico ambulatoriale.

I criteri di inclusione al training aerobico sono rappresentati da: Stabilità emodinamica da almeno 3 settimane; F.r. <30 atti resp./min; F.c. a riposo <110 b/min; Percezione di dispnea uguale o inferiore a "Moderata fatica" durante l'esercizio fisico (scala di Borg); NYHA inferiore o uguale a III/IV; Pressione sistolica >90 mm Hg. La prenotazione poi avviene tramite l'infermiera dedicata all'ambulatorio dello scompenso cardiaco, che comunica all'infermiera dedicata della riabilitazione cardiologica il nominativo del paziente.

Per quanto riguarda le modalità organizzative, ovvero la frequenza e la durata del trattamento riabilitativo, i pazienti con scompenso cardiaco eseguono un totale di 20 sedute, ciascuna seduta della durata di circa un'ora. Le prime 10 sedute vengono svolte con frequenza bisettimanale (pertanto si protraggono per 1 mese e mezzo), poi le ulteriori 10 sedute avvengono con frequenza quindicinale (per periodo complessivo pari a 5 mesi).

Durante la presa in carico vengono monitorate le condizioni cliniche, funzionali e motivazionali del paziente, e le 20 sedute previste possono essere eventualmente aumentate con cadenza più prolungata.

Il training riabilitativo si svolge in base ad una articolazione ben definita.

La prima fase consiste in un PERIODO DI RISCALDAMENTO di 10 minuti, dove il paziente è chiamato ad eseguire, sotto la costante guida del fisioterapista: esercizi a corpo libero di mobilizzazione articolare, di allungamento muscolare, di ginnastica respiratoria. Nel caso in cui si tratti di un paziente post-cardiologico verranno eseguite: manovre di massaggio cicatrice ed addestramento all'automassaggio, correzioni posturali, es. di "apertura parete

toracica".

Segue quindi la FASE DI CONDIZIONAMENTO AEROBICO della durata 20-30 minuti, comprensiva di: esercizio aerobico, di lieve intensità (pari a circa il 50% del VO₂ picco), adattato al diverso livello di capacità fisica di ciascun paziente. Da precisare che tale allenamento può essere condotto in MODALITÀ CONTINUA (20 minuti a seduta estendibile a 30 minuti) oppure in MODALITÀ INTERVALLATA (5-10 minuti con pausa libera senza resistenza di 3-4 minuti). Quale strumento riabilitativo la maggior parte dei pazienti ha utilizzato la cyclette, solamente pochi pazienti portatori di arteriopatia obliterante degli arti inferiori hanno adottato il tapis roulant.

Una volta raggiunta la massima capacità aerobica, si passa al PERIODO DI RAFFREDDAMENTO di 10 minuti, con progressivo rallentamento e riduzione del carico dell'attività aerobica. La seduta termina con un PERIODO DI RILASSAMENTO E STRETCHING di 5 minuti.

I pazienti vengono poi addestrati a gestire l'attività fisica autonomamente prima del rientro al domicilio. Alla distanza di 3-6 mesi dalla dimissione, il team della riabilitazione per verificare e favorire l'aderenza alla proposta di training aerobico domiciliare, esegue un monitoraggio tramite contatto telefonico.

Durante il periodo di riabilitazione cardiologica i pazienti possono giovare della consulenza dello psicologo e del dietista. E' possibile infatti entrare in un percorso psicologico ad hoc condotto in piccolo gruppo, integrato, quando ritenuto necessario dallo psicologo, da un approccio individuale. Inoltre, i pazienti in sovrappeso, o che seguono un'alimentazione scorretta e/o squilibrata, possono usufruire della valutazione della dietista per un approccio personalizzato.

Le suddette figure professionali prendono anche parte, insieme al cardiologo, al fisiatra, al fisioterapista, all'infermiere, ad incontri periodici di educazione-informazione rivolti a tutti i partecipanti al training riabilitativo ambulatoriale (pazienti scompensati e cardiopatici ischemici, rivascolarizzati, cardiocirurgici) che si svolgono con cadenza tri-mensile. In tale occasione, si forniscono informazioni rispettivamente sulle: patologie cardiache e vascolari; sui fattori di rischio modificabili e imm modificabili; caratteristiche dell'attività fisica e sua importanza; finalità dell'intervento psicologico; e corretta alimentazione (scelta degli alimenti, loro proprietà nutrizionali, loro preparazione e cottura...). Il momento finale è dedicato al

confronto tra pazienti e professionisti fatto di approfondimenti, quesiti e consigli.

Su questa linea nell'Aprile 2016 è stato sperimentato un progetto europeo di educazione terapeutica per i pazienti affetti da scompenso cardiaco ed i loro familiari. Lo scopo degli interventi educazionali è il miglioramento della compliance del paziente ai trattamenti prescritti, al fine di ridurre il rischio di instabilizzazione e quindi di ricovero. In ambito riabilitativo hanno partecipato all'implementazione e alla realizzazione dell'incontro di "Family Learning" due fisiatre e due fisioterapiste della UO di medicina Riabilitativa. Nell'intervento dal titolo "educazione al riconoscimento ed alla gestione della faticabilità" sono stati affrontati i seguenti temi:

1. riconoscere la facile faticabilità, distinguere la sua gravità;
2. gestire la ridotta resistenza allo sforzo nelle comuni attività quotidiane;
3. apprendere i comportamenti/azioni utili, ovvero imparare a respirare, stimolare alla cura di sé, continuare ad allenare il corpo.

Da ultimo sono state attenzionate ulteriori possibili problematiche del paziente portatore di scompenso cardiaco: la ridotta mobilità del corpo, l'incontinenza urinaria, nei termini di prevenzione e gestione.

RISULTATI

A partire dal gennaio 2015 sono stati presi in carico sia pazienti ricoverati nelle UO per acuti dei presidi ospedalieri di Fano e Pesaro, sia pazienti ambulatoriali nel Centro Riabilitativo di Fano. Nel corso dell'anno 2015, i soggetti ricoverati a Fano sottoposti ad intervento riabilitativo per scompenso cardiaco sono stati 128, di cui 75 donne e 53 uomini, di età media pari a 78,9 anni (range 55-100). Mentre presso il Presidio di Pesaro i pazienti scompensati che hanno effettuato in regime di ricovero trattamento riabilitativo sono stati 9, precisamente 3 donne e 6 uomini, di età media pari a 69,5 anni (range 60-78 anni). Invece, da Gennaio ad Agosto 2016 sono stati trattati a Fano 113 pazienti, 57 donne e 56 uomini, con età media di 82,2 anni (range 38-104); mentre a Pesaro 6 pazienti, 3 donne e 3 uomini, di età media pari a 72,33 anni (range 63-89).

La maggior parte dei pazienti proviene dalla UO di cardiologia e soprattutto da quella di Post-acuzie del Presidio di Fano; trattasi di soggetti "fragili", con NYHA $\geq 3/4$, ultraottantenni, con associata sindrome da decondizionamento. In questi pazienti il trattamento riabilitativo è

rivolto prioritariamente: alla prevenzione delle complicanze da ipomobilità; al recupero della sicurezza e della massima autonomia possibile nei cambi posturali, nei trasferimenti, nel cammino e nelle ADL (anche con ausili); con l'elaborazione di un percorso riabilitativo per il rientro a domicilio.

La differente numerosità di campione di pazienti tra i due presidi ospedalieri di Fano e Pesaro è strettamente correlata alla loro caratterizzazione (come da Piano aziendale) che vede le discipline mediche concentrate su Fano e quelle chirurgiche su Pesaro. Inoltre, a Fano è ubicato il Centro ambulatoriale di riferimento per lo scompenso, quindi per continuità assistenziale e di riferimento specialistico il paziente portatore di scompenso in fase di instabilità viene indirizzato a Fano.

Con l'apertura nel 2015 di un Ambulatorio Cardiologico dedicato allo scompenso è stato possibile ampliare l'offerta di setting riabilitativi a questa complessa categoria di pazienti cardiopatici. Sono stati infatti arruolati in regime ambulatoriale nel corso dell'anno 2015 un totale di 16 pazienti, precisamente 11 uomini e 5 donne, con età media di 66,43 anni (range 34-84). Tali pazienti hanno effettuato una media di 14,5 sedute riabilitative. Invece, nel periodo gennaio-agosto 2016, solamente 3 pazienti, 2 uomini ed 1 donna, età media 74,66 anni (range 66-82), possedevano i requisiti per poter accedere al training aerobico ambulatoriale, condotto per una media di 16,6 sedute.

I soggetti trattati ambulatorialmente rappresentano un sottogruppo con disabilità di ordine cardiorespiratorio di minore entità (prevalentemente NYHA $\leq 3/4$) e di età media più bassa. In questo caso gli outcomes riabilitativi sono rappresentati da: miglioramento della gestione della fatica e della resistenza allo sforzo, incremento della qualità di vita, e minor ricorso agli accessi ambulatoriali e/o ospedalieri.

Nonostante lo scompenso presenti nella sua evoluzione naturale periodi di riacutizzazione, nell'ambito dell'esperienza condotta in regime ambulatoriale è stato possibile verificare: una buona compliance dei pazienti, in quanto circa la metà dei soggetti ha completato il ciclo di 20 sedute; nonché, un miglioramento della capacità funzionale globale dei pazienti con riscontro di un incremento medio (dall'inizio al termine del training aerobico) della resistenza applicata alla cyclette di 17,36 Watt.

Da ultimo, il progetto multiprofessionale ed interdisciplinare del Family Learning ha evidenziato un'ottima adesione e notevole

soddisfazione da parte dell'utenza. L'approccio educativo/informativo condotto dal team ha dimostrato che la presa in carico globale garantisce un risultato completo ed ottimale dal punto di vista della consapevolezza delle problematiche da affrontare nel corso della patologia, e degli strumenti/strategie utili da adottare nella vita quotidiana a sostegno dello stesso paziente e della sua famiglia. L'esperienza è stata pienamente accolta tanto che i partecipanti hanno chiesto di volerla ripetere.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La gestione del paziente con scompenso cardiaco è complessa, interessa una casistica in crescita in considerazione dell'invecchiamento della popolazione, ha un impatto clinico e sociale significativo a causa dell'elevata morbilità e mortalità.

Secondo le Linee Guida sullo Scompenso Cardiaco Cronico della European Society of Cardiology, "un sistema organizzato di cura specialistica dei pazienti con scompenso cardiaco migliora i sintomi e riduce le ospedalizzazioni (Classe I, livello di evidenza A) e la mortalità (Classe IIa, livello di evidenza B)" ed "il modello ottimale di assistenza dipende dalle singole realtà locali, dalle risorse disponibili e dal fatto che il modello di assistenza sia concepito per specifici sotto-gruppi di pazienti (ad esempio gravità dello scompenso, età, co-morbilità) o per l'intera popolazione affetta da scompenso cardiaco cronico (Classe I, livello di evidenza C)".

La presa in carico riabilitativa di tali pazienti che inizia in ambito ospedaliero (durante il ricovero ordinario, il Day-Hospital, o l'accesso ambulatoriale), con la stesura del Progetto riabilitativo individuale che tiene conto delle esigenze/bisogni del paziente e dei fattori contestuali, si completa al momento del rientro al domicilio con la pianificazione del setting appropriato (domicilio o Centro di riabilitazione ambulatoriale dell'AO"ORMN).

Nella nostra realtà, la presenza di un ambulatorio cardiologico specificamente "dedicato" allo scompenso cardiaco e la parallela disponibilità di un ambulatorio di riabilitazione cardiologica, dove tali pazienti possono afferire, ha permesso di realizzare un percorso riabilitativo unico integrato.

L'esperienza del Family Learning interessando ospedale e territorio conferma e rafforza l'importanza dell'integrazione tra la fase intraospedaliera e quella extraospedaliera, costituendo un imprescindibile strumento di continuità assistenziale-riabilitativa. Infine,

attraverso il Family Learning è stato possibile sperimentare un confronto diretto tra il sistema sanitario e l'utenza che di fatto si è mostrato in grado di sostenere e confortare ambedue le parti.

BIBLIOGRAFIA

- Ades PA, Keteyian SJ, Balady GJ, et al. Cardiac Rehabilitation Exercise and Self-Care for Chronic Heart Failure. *JACC Heart Failure* 2013;6:540-7.
- Barbour KA, Miller NH. Adherence to exercise training in heart failure: a review. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 81-9.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
- Fattiroli F, Pratesi A. Cardiovascular Prevention and Rehabilitation in the Elderly: evidence for cardiac rehabilitation after myocardial infarction or chronic heart failure. *Monaldi Archives for Chest Disease Cardiac Series* 2015; volume 84:731
- Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1451-9.
- Gavazzi A, Cicoira MA, Piepoli M, Pulignano G, Scardovi AB, Volterrani M, Senni M. Ruolo della valutazione clinica e dei test funzionali per la personalizzazione del follow-up nel paziente con scompenso cardiaco cronico. *G Ital Cardiol* 2010; 11 (5 Suppl 2): 85-16S.
- Gibiino S, Barbagallo E. Insufficienza cardiaca e riabilitazione cardiovascolare ambulatoriale. *Card. Ambul.* 2008; 2: 94-97.
- Ismail H, McFarlane JR, Nojournian AH, Dieberg G, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2013;1:514-522.
- Lavie CJ, Milani RV, Arena RA. Particular utility of cardiac rehabilitation in relation to age. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2011;5:432-439.
- Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, Abdelhamed A, Haykowsky MJ. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:584-592.
- Martin BJ, Haykowsky M, Hauer T, et al. Cardiac rehabilitation in the elderly: an under referred population that does not attend. *Circulation* 2012; 126:677-87.
- Medi MT. Il Family Learning Socio-Sanitario: un modello d'intervento per favorire l'attivazione dei processi di resilienza familiare. *Salute e società; Anno XIV, n. 3/2015; 131-145.*
- Menezes AR, Lavie CJ, Forman DE, et al. Cardiac rehabilitation in the elderly. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;57:152-9.
- Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G,

- Dungen H-D, Duvinage A, Hoischen N, Von Oehsen K, Schwarz S, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B, Edelmann F. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22:582-593.
- O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Piña IL; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Apr 8;301(14):1439-50. doi: 10.1001/jama.2009.454.
 - Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ, for the ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328: 189.
 - Scarnato L. Riabilitazione cardiovascolare nell'anziano. *Card. Ambul.* 2008; 2:87-93.
 - Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 2004; 116: 693-706.
 - Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD003331.
 - Temporelli PL, Fattiroli F. Lo studio HF-ACTION. *G Ital Cardiol* 2010; 11 (1): 1-5.
 - Vicarelli G. Une approche innovative pour renforcer des patients et des familles: le Family Learning socio-sanitaire, in G. Ferreol, B. Laffort, A. Pagées (sous la dir.de), *L'intervention sociale en débats*, Bruxelles, EME, 2014.
 - Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007; 115: 3086-94.
 - Witham MD, Struthers AD, McMurdo ME. Exercise training as a therapy for chronic heart failure: can older people benefit? *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 699-709.
 - www.amge.it/linee-guida-esc-2016-per-la-diagnosi-ed-il-trattamento-dello-scompenso-acuto-e-cronico. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *European Journal of Heart Failure* 2016 doi:10.1002/ejhf.592.

NORMATIVA NAZIONALE E REGIONALE DI RIFERIMENTO:

- Regione Marche: L.R. 20/2000 art 15 "Determinazione dei requisiti richiesti per l'accreditamento e la classificazione delle strutture sanitarie e socio-sanitarie".
- Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali. Linee Guida nazionali su cardiologia riabilitativa e prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari, PNLG/ISS 2005 (www.pnlg.it/LG/016). www.gicr.it; www.pnlg.it; www.assr.it.
- "Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza alle malattie del sistema cardiovascolare" pubblicato sul numero di Gennaio-Febbraio 2010 dei Quaderni della Salute.
- Accordo Stato Regioni Piano di indirizzo Riabilitazione. 10 febbraio 2011.

La riabilitazione cardiologica nella post-acuzie

Fulvio Fagotti

Casa di Cura Villa Serena Jesi AN

Riassunto. L'autore illustra il crescente peso delle malattie cardiovascolari nei paesi sviluppati. L'esperienza di un programma di riabilitazione in pazienti sottoposti ad intervento di cardiocirurgia ha dimostrato la sua efficacia nel migliorare in maniera significativa la capacità funzionale e conferma il ruolo centrale della riabilitazione cardiologica nella presa in carico dei pazienti sottoposti a procedura cardiocirurgica.

Parole chiave: riabilitazione, malattia cardiovascolare, cardiocirurgia

Abstract. The author illustrates the growing burden of cardiovascular disease in developed countries. The experience of a rehabilitation program in patients undergoing cardiac surgery has demonstrated its effectiveness in significantly improving functional capacity and confirms the central role of cardiac rehabilitation in taking care of patients undergoing cardiac surgery procedure.

keywords: rehabilitation, cardiovascular disease, cardiac surgery

PREMESSA

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte in tutto il mondo. Dati epidemiologici recenti evidenziano un incremento delle patologie cardiovascolari nei paesi sviluppati, legato a modificazioni dello stile di vita, tali da favorire lo sviluppo della malattia aterosclerotica coronarica. Il peso sociale e assistenziale delle malattie cardiovascolari è notevolmente cresciuto tanto che i recenti Piani Sanitari Nazionali hanno dato particolare enfasi a misure di prevenzione e riabilitazione con l'intento di limitare l'aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare. Studi epidemiologici clinici e di laboratorio hanno fornito evidenze definitive sulle capacità dell'attività fisica di ridurre la mortalità e la morbilità delle malattie cardiovascolari e di migliorare le prestazioni fisiche e la qualità di vita di chi la pratica. L'attività fisica, inoltre, sembra in grado di ridurre significativamente il rischio di sviluppare altre malattie croniche quali l'obesità, l'osteoporosi, il diabete, alcune neoplasie e la depressione. Per tale ragione l'esercizio fisico si propone come mezzo preventivo e terapeutico fisiologico, efficace ed a basso costo. Nelle linee guida su riabilitazione e prevenzione cardiovascolare, la cardiopatia

ischemica rappresenta di gran lunga la condizione in cui con maggiore frequenza vengono raccomandati programmi di esercizio fisico, in particolare dopo una procedura di rivascolarizzazione. Nei coronaropatici un esercizio fisico adeguato incrementa la capacità funzionale, migliora lo stato di benessere e la qualità della vita, riduce i sintomi, contribuisce alla riduzione dei fattori di rischio (dislipidemia, diabete, ipertensione, sovrappeso, tabagismo) e può limitare la progressione della malattia aterosclerotica. Nei pazienti operati di sostituzione valvolare studi di piccole dimensioni hanno dimostrato un significativo incremento della capacità funzionale e della qualità della vita.

LA NOSTRA ESPERIENZA

Materiali e metodi

L'obiettivo del nostro lavoro è stato quello di valutare gli effetti di un programma di riabilitazione cardiologica in pazienti sottoposti ad intervento di cardiocirurgia (rivascolarizzazione miocardica e/o sostituzione valvolare, sostituzione aorta ascendente, altri interventi). 2015 pazienti (1028 maschi, 245 femmine) di età compresa tra 40 e 85 anni (età media 70,6) afferiti alla Cardiologia Riabilitativa della Casa

di Cura Villa Serena di Jesi provenienti dalla Cardiocirurgia degli Ospedali Riuniti di Ancona nel periodo compreso tra Marzo 2008 e Dicembre 2015 sono stati sottoposti durante il periodo di degenza a trattamento riabilitativo. Il periodo medio della degenza è stato di 17 giorni, per un numero medio di sedute di 15. Dei 2015 pazienti trattati 1028 pazienti (51%) avevano subito un intervento di rivascularizzazione miocardica, 584 (29%) di chirurgia valvolare, 222 (11%) di rivascularizzazione in associazione a chirurgia valvolare, 101 (5%) di sostituzione dell'aorta ascendente, 81 (4%) ad altro tipo di intervento. I pazienti previa richiesta di consulenza del cardiologo del reparto, sono stati valutati dal fisiatra e sulla base della valutazione sono stati sottoposti ad un trattamento riabilitativo individualizzato.

Nel paziente cardioperato i fattori fondamentali da tenere in considerazione per la pianificazione di un intervento riabilitativo sono: il tipo di intervento, il decorso post-operatorio, la funzione ventricolare sinistra, la mobilità sternale, lo stato delle ferite, il livello di autonomia pre-morboso, la presenza di copatologie di rilievo.

La valutazione fisiatrica all'ingresso comprendeva il livello di collaborazione e motivazione, parametri clinico-laboratoristico-strumentali, la presenza di patologie associate, il livello di autonomia precedente e attuale, la stesura degli obiettivi terapeutici e del programma riabilitativo.

Gli obiettivi principali del trattamento riabilitativo comprendevano: migliorare la funzione ventilatoria e la compliance toraco-addominale; incrementare il trofismo e la forza muscolare dei 4 arti; aumentare la tolleranza all'esercizio fisico; migliorare il benessere percepito; recuperare e, se possibile, migliorare il livello di autonomia antecedente l'intervento; educare il paziente all'esercizio fisico.

La seduta di terapia aveva le seguenti caratteristiche: riscaldamento 10-15', durata complessiva 30-60', inizio 5-10' a bassa resistenza, monitoraggio sforzo soggettivo con scala di Borg, monitoraggio FC, PA, SpO₂, ECG (telemetria), frequenza maggiore di 10-20 bpm della FC basale, aumento progressivo della durata, arrivati a 30' aumento della resistenza, graduale inserimento delle scale.

Le principali controindicazioni al training fisico sono:

- angina instabile, scompenso in fase di instabilità clinica, aritmia non controllata, tachicardia sinusale non controllata (>120 bpm), ipertensione polmonare (>60mmHg),

ipertensione arteriosa non controllata (sistolica>200, diastolica>100), caduta della PA in ortostatismo>20 mmHg, stenosi aortica moderata-severa, versamento pericardio rilevante, recente TVP, recente embolia, BAV di 3° grado, miocardiopatia ostruttiva severa, copatologie evolutive limitanti (ictus, BPCO severa, artrosi severa), patologie infiammatorie o infettive in atto (febbre).

I pazienti con limitazioni fisiche o per i quali era controindicato il training fisico, venivano sottoposti a trattamento individuale in camera di degenza attraverso un programma comprendente esercizi di mobilitazione passiva e attiva dei 4 arti, esercizi di ventilazione assistita, esercizi di respirazione toracica ed addominale, esercizi di variazione del decubito, esercizi di verticalizzazione e deambulazione assistiti. Nei pazienti in grado di deambulare autonomamente, per i quali non vi erano controindicazioni al training fisico, la seduta era così strutturata:

- Esercizi attivi dei 4 arti, associati ad esercizi respiratori assistiti
- Deambulazione con graduale incremento della distanza percorsa
- Training alla cyclette iniziando con 5' da aumentare gradualmente fino a 30', con successivo incremento della resistenza

I criteri sulla base dei quali veniva tarata l'intensità dell'esercizio erano: valutazione soggettiva dello sforzo mediante scala di Borg modificata (sforzo compreso tra 11 leggero e 15 intenso), frequenza cardiaca compresa tra 10 e 20 battiti al di sopra della FC/min a riposo o, in alternativa, FC compresa tra il 60 e l'80% della FC massima (220-età del soggetto in anni).

I criteri di interruzione (o di riduzione del carico) della seduta erano: dolore anginoso; valori di FC oltre il limite stabilito; eccessivo aumento o riduzione della PA; affaticamento; dispnea; vertigini.

I pazienti con instabilità sternale o con impianto di PMK o defibrillatore a scopo precauzionale non eseguivano gli esercizi attivi del cingolo scapolare.

Tutti i pazienti deambulanti, all'inizio e alla fine del programma riabilitativo venivano sottoposti ad una valutazione della capacità funzionale attraverso l'esecuzione del test del cammino dei 2 minuti (2' walking test).

Il test dei 2 minuti costituisce una evoluzione del più conosciuto test dei 6 minuti, rispetto al quale presenta il vantaggio di essere di più rapida esecuzione e di non affaticare eccessivamente il paziente. Dopo una adeguata

illustrazione il paziente viene fatto camminare lungo un corridoio lungo 30 metri per due minuti. Al termine della prova viene misurata la distanza percorsa.

RISULTATI

Dei 2015 pazienti trattati 1458 sono stati testati con il 2 minute walking test all'ingresso e alla dimissione.

La distanza media percorsa all'ingresso è stata di 103,8 metri. La distanza media percorsa alla dimissione è stata di 126,8 metri.

I pazienti alla dimissione hanno percorso mediamente 23 metri in più rispetto alla prova di ingresso, con un incremento percentuale medio pari al 22%.

Analizzando i risultati del test a seconda del genere abbiamo riscontrato che i maschi percorrevano in media all'ingresso 111,5 metri e alla dimissione 134,7 metri (+21%) mentre le femmine percorrevano in media all'ingresso 91,6 metri e alla dimissione 114,5 metri (+25%) Analizzando i risultati del test a seconda dell'età abbiamo riscontrato che i pazienti con meno di 70 anni percorrevano in media all'ingresso 107,8 metri e alla dimissione 131,9 metri, i pazienti tra 70 e 79 anni percorrevano in media all'ingresso 98,6 metri e alla dimissione 120,2 metri, mentre i pazienti con più di 80 anni percorrevano in media all'ingresso 90,4 metri e alla dimissione 111,5 metri. Non abbiamo riscontrato differenze nell'incremento percentuale, che in tutte e tre le fasce di età è risultato pari al 22%.

DISCUSSIONE

In linea con i dati riportati dalla letteratura il nostro programma di riabilitazione cardiologia nei paziente sottoposti ad intervento cardiocirurgico si è dimostrato efficace nel migliorare in maniera significativa la capacità funzionale, quest'ultima valutata attraverso il test del cammino dei 2 minuti. Il miglioramento percentuale è risultato lievemente maggiore nelle femmine rispetto ai maschi; ciò potrebbe in parte essere ricondotto alla performance meno valida all'ingresso del gentil sesso (111 vs 91 metri). Non si sono evidenziate differenze nel miglioramento nelle diverse fasce di età.

CONCLUSIONI

L'efficacia del nostro programma di intervento conferma il ruolo centrale della riabilitazione cardiologica nella presa in carico dei pazienti sottoposti a procedura cardiocirurgica.

BIBLIOGRAFIA

- Philip A. Ades, M.D. Cardiac Rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med*, Vo. 345 No. 12 September 20, 2001.
- Pantaleo Giannuzzi. La riabilitazione cardiologica: le Linee Guida e la realtà italiana. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006; 66: 121-128.
- Franco Giada et al. La prescrizione dell'esercizio in ambito cardiologico. Documento cardiologico di consenso della task force multisocietaria.
- Pasquali S.K, et al. Effect of cardiac rehabilitation on functional outcomes after coronary revascularization. *Am. Heart J.* 2003; 145: 445-51.
- Stewart K.J., et al. Cardiac rehabilitation following percutaneous revascularization, heart transplant, heart valve surgery. *Chest.* 2003; 123: 2104-11.
- Gohlke-Barwolf C., et al. Exercise tolerance and working capacity after valve replacement. *J. Heart Valve. Dis.* 1992; 1: 189-95.
- Ueshima K., et al. Effects of exercise training after open heart surgery on quality of life and exercise tolerance in patients with mitral regurgitation or aortic regurgitation. *Jpn. Heart J.* 2004; 45: 789-97.



La disabilità ad esordio acuto nelle patologie respiratorie: la presa in carico nelle unità di terapia intensiva

Michela Coccia, Alice Chiarici, Oletta Serpilli, Matteo Andreolini,
Maria Gabriella Ceravolo

Clinica di Neuroriabilitazione, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona,
Università Politecnica delle Marche

Riassunto. In considerazione del continuo incremento del carico assistenziale nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI) e dei crescenti esiti disabilitanti delle patologie respiratorie acute, la riabilitazione viene chiamata in causa come opzione terapeutica per migliorare l'outcome a breve e medio termine ed è diventata parte integrante della gestione clinica dei pazienti critici. La riabilitazione in UTI è comunque un'entità ancora poco definita e la sua applicazione è tuttora limitata dalla mancanza di protocolli riabilitativi condivisi. Inoltre la letteratura non fornisce chiare evidenze di efficacia in termini di riduzione della durata della degenza ed incremento dei giorni liberi da ventilazione meccanica a causa dell'enorme variabilità dei quadri clinici e dell'eterogeneità dei programmi riabilitativi. La necessità di presa in carico riabilitativa del paziente in UTI da un lato e l'estrema variabilità delle modalità di trattamento dall'altro, rendono necessarie pertanto una valutazione ed eventuale riorganizzazione degli attuali percorsi riabilitativi. Recentemente le Linee Guida NICE (2009) hanno fornito delle indicazioni puntuali sulle modalità di presa in carico riabilitativa del paziente in UTI sottolineando come aspetti cruciali: costituzione di un team interdisciplinare composto da medico specialista in Medicina Fisica e Riabilitazione (MFR), medico intensivista, fisioterapista ed infermiere, presa in carico riabilitativa precoce, pianificazione dinamica di un trattamento goal-oriented e personalizzato. La verifica della possibilità di implementazione delle Linee Guida e di questa modalità operativa è auspicabile al fine di dimostrare l'efficacia e l'efficienza dell'intervento riabilitativo in UTI.

Parole chiave: Unità di Terapia Intensiva, team interdisciplinare, presa in carico riabilitativa precoce, trattamento goal-oriented.

Abstract. Considering the increasing burden of care in Intensive Care Unit (ICU) and the growing disabling sequelae after critical respiratory diseases, pulmonary rehabilitation is regarded as a first-line treatment to improve patients' short and medium-term outcomes, being a relevant component of the clinical management of critically ill patients. Rehabilitation in ICU is poorly defined and its application is still restricted because of the lack of shared rehabilitative protocols. Moreover literature doesn't provide clear evidence of efficacy in terms of reduction of ICU stay and increase of ventilator free days, because of variable clinical conditions and heterogeneous rehabilitative programs. The need of rehabilitative management for ICU's patients and the great variability of treatment modalities make necessary the evaluation and redefinition of current rehabilitation pathways. Recently NICE Guideline (2009) provided punctual directions about rehabilitative management of ICU'S patients underlining as crucial principles: involvement of ICU's physician, Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) specialist, physiotherapist and nurse in an interdisciplinary team, early rehabilitative management, goal-oriented and personalized treatment. Implementation of guideline and of this new pathway is required to prove the efficacy and efficiency of rehabilitation for ICU's patients.

keywords: Intensive Care Unit, interdisciplinary team, early rehabilitative management, goal-oriented treatment.

INTRODUZIONE

L'insufficienza respiratoria acuta costituisce circa il 30% delle cause di ricovero in UTI e circa la metà dei pazienti ricoverati nei reparti intensivi sviluppa nel corso della degenza una disfunzione respiratoria^[1].

Le patologie respiratorie per le quali sono richieste cure intensive ed urgenti possono essere di origine neuromuscolare o secondarie a riacutizzazione di BPCO, a processi infettivi, edema ed embolia polmonare^[2]. Un supporto ventilatorio è spesso necessario inoltre in fase post-operatoria, sia dopo chirurgia toracica,

addominale o neurochirurgica, ed in gravi patologie di pertinenza neurologica.

I pazienti critici con patologie respiratorie ricoverati in UTI necessitano di un supporto ventilatorio, di tipo invasivo o non invasivo, per vicariare il deficit funzionale polmonare ed affrontano comunemente lunghi periodi di ospedalizzazione, sviluppando una serie di complicanze, nel breve-medio termine, sia di tipo fisico, come riduzione del trofismo e della forza muscolare, neuromiopatie, ulteriore compromissione della funzione respiratoria, sia di tipo emotivo-affettivo e cognitivo-comportamentale. Tali complicanze sono responsabili dell'insorgenza o aggravamento di disabilità tali da inficiare il recupero dell'autonomia e della qualità di vita premorbose^[3]. La ventilazione meccanica, la sedazione profonda e il prolungato allettamento in associazione alla complessità clinica dei pazienti ricoverati in UTI sono importanti fattori di rischio per lo sviluppo della cosiddetta "ICU-acquired weakness", una condizione clinica comprendente la miopatia e la polineuropatia del paziente critico che si manifesta con debolezza muscolare simmetrica e generalizzata a rapida insorgenza e persistente per mesi o anni^[4]. L'atrofia muscolare insorge precocemente e coinvolge dapprima i muscoli prossimali degli arti e i muscoli respiratori, in particolare il diaframma. Il catabolismo proteico muscolare inizia nelle prime 18-70 ore di allettamento e settimanalmente si verifica una perdita del 4-5% della forza muscolare globale^[5]. L'atrofia diaframmatica precoce trova spiegazione non solo nella proteolisi, ma anche nella comparsa di alterazioni strutturali con riduzione della lunghezza delle miofibrille^[6]. La debolezza della muscolatura respiratoria ed il decondizionamento generalizzato sono spesso responsabili del fallimento delle procedure di svezzamento dalla ventilazione meccanica, espongono il paziente al rischio di reintubazione e di complicanze infettive polmonari e hanno una ripercussione negativa sulla durata della degenza in UTI, sull'outcome clinico globale e sul rischio di mortalità^[7].

Il tema della riabilitazione respiratoria nelle UTI nell'ultimo decennio sta suscitando un interesse crescente in relazione all'incremento di richieste di cure intensive dovuto all'invecchiamento della popolazione, alla riduzione della mortalità a breve termine dopo patologie critiche grazie al progresso delle procedure diagnostiche e terapeutiche, all'impatto negativo sulla qualità di vita delle sequele di tipo fisico e psicologico ed al

conseguente aggravio economico sulla sanità pubblica.

La riabilitazione in UTI è diventata parte integrante della gestione assistenziale dei pazienti con patologia respiratoria ma è una procedura complessa che non deve essere limitata ad una mera "ginnastica respiratoria" o "mobilizzazione" e ad un approccio rigoroso semplicemente patologia-dipendente, ma deve essere strutturata in base alle necessità variabili del singolo individuo. Il più importante limite dell'intervento riabilitativo in UTI è la mancata definizione dei percorsi di cura e delle modalità di intervento (timing della presa in carico, durata dell'intervento, tipo di tecniche, indicazioni al trattamento).

LA RIABILITAZIONE DEL PAZIENTE CON PATOLOGIA RESPIRATORIA IN UTI: MODALITÀ DI INTERVENTO

La riabilitazione del paziente con disfunzione respiratoria è finalizzata a favorire lo svezzamento dalla ventilazione meccanica, a ridurre il rischio di reintubazione e di complicanze polmonari e include interventi atti ad incrementare l'espansione polmonare, migliorare la ventilazione alveolare, ridurre il lavoro respiratorio, promuovere la funzione della muscolatura respiratoria, ridurre le resistenze nelle vie aeree e facilitare la clearance bronchiale. Gli interventi riabilitativi che favoriscono la disostruzione bronchiale comprendono tecniche di espirazione forzata, procedure di posizionamento, assistenza alla tosse manuale o meccanica, metodiche di applicazione di una pressione espiratoria positiva. Il drenaggio posturale associato alle vibrazioni e percussioni toraciche attualmente non viene più praticato, ma è stato considerato per anni la principale tecnica di facilitazione della clearance bronchiale, in assenza di significative dimostrazioni di efficacia. La terapia rotazionale continua mediata da letti di nuova generazione che ruotano, continuamente e lentamente, i pazienti lungo un asse longitudinale fino ad un'inclinazione di 60° previene il ristagno delle secrezioni polmonari, l'atelettasia polmonare e riduce il rischio di polmoniti nosocomiali. È stata osservata una riduzione della durata della ventilazione meccanica e della durata dell'ospedalizzazione per i pazienti che hanno beneficiato del letto rototranslazionale in UTI^[8].

L'applicazione di una pressione positiva a fine espirazione previene il collasso delle vie aeree distali durante l'espirazione e favorisce il drenaggio delle secrezioni respiratorie. In

letteratura l'efficacia di questa metodica è stata dimostrata prevalentemente nei pazienti con fibrosi cistica^[9].

Nella procedura della tosse assistita manuale, l'operatore favorisce la fuoriuscita di aria dai polmoni mediante rapida compressione dell'addome e della gabbia toracica in sincronia con la tosse spontanea del paziente. L'assistenza alla tosse meccanica prevede l'impiego dei dispositivi in-exsufflator che, mediante una maschera facciale o un boccaglio o mediante tracheotomia, applicano una pressione positiva seguita da una pressione negativa a livello delle vie aeree, favorendo la risalita delle secrezioni, che vengono poi eliminate mediante dei colpi di tosse volontari. L'efficacia dell'assistenza meccanica alla tosse nel promuovere la clearance bronchiale è stata ampiamente dimostrata nei pazienti con patologie neuromuscolari^[10]. La broncoaspirazione è un trattamento di seconda linea e viene praticata in caso di fallimento delle precedenti metodiche. Si tratta di una procedura invasiva che comporta un rischio di traumatismi a livello delle vie aeree ed un rischio di ipossia ed è pertanto spesso controindicata^[11]. Gli interventi atti ad incrementare i volumi inspiratori comprendono esercizi di inspirazione profonda, incentivazione spirometrica, mobilizzazione, training dei muscoli inspiratori. L'incentivazione spirometrica può essere eseguita autonomamente dal paziente, dopo una prima fase di addestramento, mediante dispositivi portatili. Tale metodica viene comunemente impiegata per la prevenzione delle complicanze postchirurgiche (atelettasia, polmoniti, broncospasmo, riacutizzazione di BPCO), seppur in assenza di evidenze in letteratura di riduzione del rischio di complicanze polmonari postoperatorie^[12]. L'iperinflazione manuale mediante Ambu, efficace nel favorire la riespansione di regioni polmonari atelettasiche, è una metodica scarsamente praticata per i rischi connessi all'incremento della pressione intracranica e alle brusche variazioni delle pressioni intratoraciche con conseguente riduzione della gittata cardiaca^[13,14]. Il training della muscolatura inspiratoria è particolarmente indicato nei pazienti che presentano difficoltà nella fase di svezzamento dalla ventilazione meccanica. Una recente review mette in evidenza i benefici derivanti dal rinforzo dei muscoli inspiratori, in particolare la facilitazione dello svezzamento dalla ventilazione meccanica, la riduzione della durata della ventilazione non invasiva post-estubazione e la riduzione della durata della degenza globale; non sono state

invece rilevate variazioni del rischio di reintubazione e della mortalità^[15].

La ventilazione meccanica non invasiva (NIV) svolge un'importante funzione coadiuvante della riabilitazione respiratoria, in particolare nella fase dello svezzamento dalla ventilazione invasiva. La NIV, quando lo stato clinico del paziente lo permette, deve essere preferita alla ventilazione invasiva al fine di evitare il rischio di traumatismi delle vie aeree, polmoniti e compromissione della funzione ciliare.

L'applicazione della NIV riduce la durata della degenza in UTI e il rischio di mortalità in pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipercapnica. Risulta inoltre raccomandata nella gestione dell'edema polmonare e delle forme lievi di sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)^[16]. Dalla letteratura si evince che la NIV, applicata immediatamente dopo la sospensione della ventilazione invasiva riduce il rischio di reintubazione, di tracheotomia e di polmoniti nosocomiali, riduce la durata della ventilazione meccanica, della degenza in UTI e dell'ospedalizzazione globale e riduce la mortalità^[17]. Accanto alle metodiche di riabilitazione respiratoria, sono stati ampiamente dimostrati in letteratura i benefici apportati dalla mobilizzazione precoce ai pazienti critici con compromissione della funzione respiratoria. L'intensità della mobilizzazione deve essere definita sulla base dello stato clinico del paziente e delle sue necessità riabilitative. Nella fase precoce della patologia critica l'assunzione della posizione seduta rappresenta un intervento di primaria importanza per favorire l'incremento dei volumi polmonari, il reclutamento alveolare, gli scambi gassosi e per ridurre il lavoro della muscolatura respiratoria. Inoltre l'inclinazione del tronco di almeno 45° sul piano del letto in pazienti sedati e sottoposti a ventilazione meccanica riduce il rischio di reflusso gastroesofageo e di polmoniti da aspirazione. La posizione prona risulta efficace per migliorare l'ossigenazione ematica di pazienti affetti da ARDS in quanto favorisce l'incremento del rapporto ventilazione/perfusione, la redistribuzione dell'edema e l'incremento della capacità funzionale residua. Ci sono inoltre evidenze che nei pazienti affetti da patologia polmonare monolaterale, il decubito preferenziale sul lato del polmone sano favorisce gli scambi respiratori ed incrementa l'ossigenazione ematica.

Nella successiva fase di stabilizzazione clinica il programma riabilitativo può essere implementato con attività di intensità crescente che spaziano dalla mobilizzazione attiva-

assistita degli arti alla verticalizzazione e training del cammino. Anche i pazienti ancora sottoposti a ventilazione meccanica possono intraprendere tale percorso riabilitativo mediante l'utilizzo di ventilatori portatili^[8].

I benefici della mobilitazione precoce in letteratura sono molteplici e riguardano la prevenzione delle complicanze legate all'ipomobilità (lesioni da decubito, contratture muscolari, retrazioni tendinee, tromboembolismo venoso), l'incremento della forza muscolare globale, il miglioramento della capacità deambulatoria alla dimissione e della resistenza allo sforzo fisico, il recupero del livello funzionale premorbo e il miglioramento della qualità di vita percepita^[18].

LA PRESA IN CARICO RIABILITATIVA DEL PAZIENTE IN UTI: RACCOMANDAZIONI CLINICHE EVIDENCE-BASED

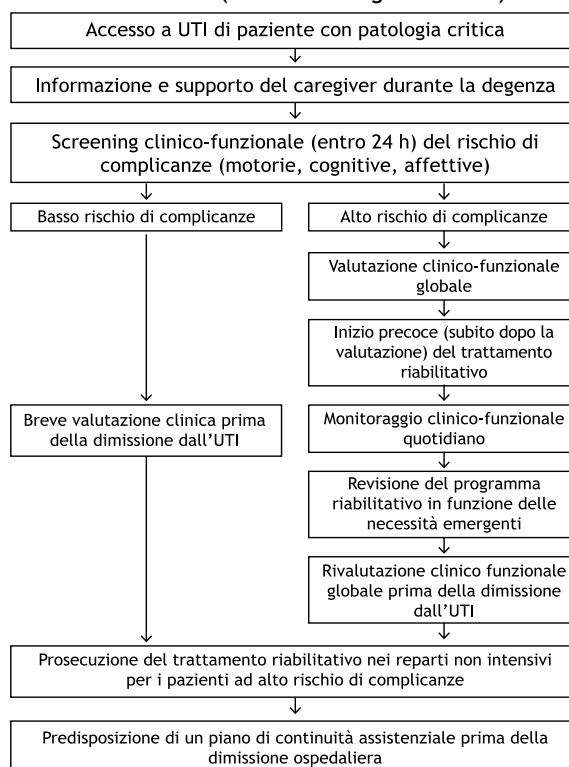
I dati della letteratura riguardanti l'impatto dell'intervento riabilitativo in UTI su misure di outcome clinico come la durata della degenza ed i giorni liberi da ventilazione risultano contrastanti. Se da un lato alcune review del 2013 dimostrano l'impatto positivo della riabilitazione^[19-21], una review più recente non ha rilevato differenze significative nelle stesse misure di outcome^[18]. Questa discrepanza di risultati è determinata dall'enorme variabilità delle condizioni cliniche dei pazienti critici in UTI e dai numerosi fattori che possono influenzare il timing della sospensione della ventilazione meccanica e la durata della degenza. Inoltre non è semplice rilevare altre misure di outcome a medio-lungo termine come il numero delle reospedalizzazioni e il recupero dell'autonomia globale. Un altro limite dei trial clinici che indagano l'efficacia della riabilitazione in UTI è che i programmi riabilitativi proposti sono eterogenei e spaziano dalla semplice mobilitazione passiva ad interventi più elaborati comprendenti metodiche di riabilitazione respiratoria avanzate e pratiche di mobilitazione di maggiore entità. Nonostante la crescente richiesta ed il recente interesse da parte della comunità scientifica la gestione riabilitativa dei pazienti critici nelle UTI è spesso inadeguata. Le principali barriere su cui è possibile intervenire per migliorare il processo di presa in carico riabilitativa comprendono la carenza di personale esperto, la scarsa diffusione informativa riguardo ai benefici della riabilitazione in UTI, la carente collaborazione interprofessionale e la mancanza di protocolli riabilitativi condivisi.

Nel 2008 la "European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force", ha elaborato delle raccomandazioni riabilitative enfatizzando l'importanza di un percorso basato sulla pianificazione dinamica e interdisciplinare degli obiettivi riabilitativi, in funzione delle condizioni cliniche mutevoli dei singoli pazienti critici^[22].

Nel 2009 la National Institute of Health and Care Excellence (NICE), mediante la pubblicazione delle Linee Guida "Rehabilitation after critical illness" ha promosso la diffusione in UTI di nuove modalità operative in ambito riabilitativo che prevedono:

- valutazioni cliniche giornaliere da parte del team multiprofessionale (fisiatra, medico intensivista, fisioterapista, infermiere) finalizzate alla definizione del rischio di complicanze e all'identificazione dei pazienti che necessitano di un trattamento riabilitativo strutturato;
- pianificazione dell'iter riabilitativo personalizzato;
- valutazioni cliniche longitudinali;
- predisposizione di un piano di continuità assistenziale per i pazienti per cui persistono necessità riabilitative al momento della dimissione;
- continua informazione e supporto al paziente e/o ai familiari durante tutta la degenza^[23] (Figura 1).

Figura 1 - Algoritmo di gestione riabilitativa del paziente critico in UTI (mod. da linee guida NICE^[23])



Le indicazioni fornite dalle LG NICE^[23] modificano la vecchia concezione della riabilitazione del paziente con patologia respiratoria in UTI intesa come semplice ginnastica respiratoria e mobilizzazione e configurano una dimensione più complessa e specialistica della disciplina.

UN ESEMPIO DI IMPLEMENTAZIONE DELLE LINEE GUIDA NELLA PRATICA CLINICA

Alla luce delle recenti indicazioni fornite dalle Linee Guida NICE²³ e delle esigenze assistenziali emerse dalla gestione riabilitativa quotidiana del paziente in UTI, la Clinica di Neuroriabilitazione degli Ospedali Riuniti di Ancona, in collaborazione con l'Anestesia e Rianimazione e la Clinica di Rianimazione, ha proposto l'applicazione di un protocollo riabilitativo expert-driven e goal-directed basato su valutazioni cliniche quotidiane interdisciplinari dei pazienti in UTI, a sostituzione di una precedente modalità di presa in carico che prevedeva la selezione dei pazienti da sottoporre ad intervento riabilitativo da parte del medico intensivista e rivalutazioni settimanali del programma riabilitativo da parte del fisiatra e fisioterapista.

Il nuovo protocollo ha previsto:

- identificazione di uno specialista in Medicina Fisica e Riabilitazione e di un fisioterapista con esperienza nella riabilitazione di pazienti critici;
- continua formazione del personale infermieristico relativamente alle modalità di prevenzione delle complicanze terziarie;
- briefing quotidiano tra medico intensivista, fisiatra, fisioterapista e infermiere mirato a identificare i pazienti a rischio di complicanze connesse alla patologia critica ed a predisporre il miglior progetto riabilitativo personalizzato;
- pianificazione della continuità assistenziale.

In particolare durante il briefing quotidiano il fisiatra e l'intensivista, tramite una check-list (fig.2) individuano i pazienti ad alto rischio di complicanze.

Figura 2 - Check-list per la definizione del rischio di complicanze nel paziente critico (mod. da linee guida NICE^[23])

Clinici	Deficit neurologici sensorimotori emergenti o preesistenti
	Incapacità di ventilazione autonoma con O ₂ -terapia 35%
	Presenza di preesistenti morbidità respiratorie
	Disabilità motoria moderato-severa???
	Previsione di degenza prolungata in UTI

Cognitivo-comportamentali ed affettivi	Compromissione delle abilità cognitive tale da interferire con l'addestramento all'esecuzione degli esercizi
--	--

Nella stessa giornata il fisiatra esegue una valutazione clinico-funzionale dei pazienti selezionati ed insieme al fisioterapista pianifica gli obiettivi dell'intervento riabilitativo ed il programma di trattamento. Viene pertanto attivato l'infermiere di riferimento che è responsabile della gestione delle complicanze terziarie (posizionamento, modifica decubiti, attivazione letti elettrici articolati rototranslabili). In questo modo il paziente riceve una valutazione interdisciplinare del rischio ed una eventuale presa in carico riabilitativa con inizio del trattamento entro le 24h dall'ingresso. La valutazione clinico-funzionale consiste in una definizione del livello di coscienza, identificazione comorbidità (cardiologiche, ortopediche, internistiche, chirurgiche), presenza di lesioni da decubito, dove possibile valutazione di deficit motori e cognitivo-comportamentali, valutazione dei parametri ventilatori. Il progetto riabilitativo è personalizzato, per cui nei pazienti in coma viene attivato il protocollo di prevenzione terziaria da parte dello staff infermieristico e le valutazioni longitudinali, mentre nei pazienti con Insufficienza Respiratoria in assenza di significative comorbidità viene attivato il protocollo di weaning che prevede l'interazione dell'intensivista, fisiatra, infermiere. Tutti i pazienti presi in carico vengono rivalutati collegialmente quotidianamente per potenziali implementazioni del programma riabilitativo e la check-list viene comunque riproposta giornalmente a tutti i pazienti presenti in UTI per valutare eventuali modifiche delle condizioni cliniche ed eleggibilità alla presa in carico riabilitativa.

E' stato successivamente condotto un Audit Clinico che ha permesso la definizione dell'applicabilità del protocollo riabilitativo proposto e la valutazione dell'aderenza alle migliori Linee Guida disponibili, promuovendo il miglioramento della qualità del servizio riabilitativo in UTI e dimostrando la possibilità di implementare le Linee Guida nella pratica clinica. Dal confronto con la precedente gestione riabilitativa dei pazienti in UTI relativa al 2014, è emerso un sostanziale incremento dell'efficienza dell'utilizzo delle risorse, un incremento del numero dei pazienti presi in carico, una maggiore precocità d'inizio del trattamento riabilitativo, a fronte di un mantenimento del tempo impiegato dal

personale per la valutazione ed il trattamento.

CONCLUSIONI

Gli attuali protocolli riabilitativi nelle UTI risultano scarsamente definiti e differiscono da un paese all'altro in funzione della cultura medica locale, del sistema organizzativo del reparto, delle risorse disponibili e del livello di esperienza del personale coinvolto. In considerazione della crescente richiesta di cure intensive, della necessità di interventi riabilitativi precoci in UTI e della mancanza di chiare evidenze scientifiche di efficacia, si rende necessaria la diffusione e l'implementazione clinica di protocolli riabilitativi evidence-based, in associazione ad una continua formazione ed aggiornamento del personale sanitario coinvolto nella gestione assistenziale dei pazienti critici.

Le parole chiave di un approccio riabilitativo di questo genere sono costituite da precocità dell'intervento, modalità di presa in carico interdisciplinare, trattamento goal-oriented, personalizzazione del programma riabilitativo.

BIBLIOGRAFIA

- Vincent JL, Akça S, De Mendonça A, Haji-Michael P, Sprung C, Moreno R, Antonelli M, Suter PM. The epidemiology of acute respiratory failure in critically ill patients. *Chest*. 2002 May;121(5):1602-9.
- Rob Mac Sweeney, M.R.C.P., F.R.C.A., Daniel F. McAuley, Michael A. Matthay, Acute Lung Failure. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011; 32(5): 607-625.
- Michael J. Berry and Peter E. Morris, Early Exercise Rehabilitation of Muscle Weakness in Acute Respiratory Failure Patients. *Exerc Sport Sci Rev*. 2013; 41(4): 208-215.
- Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness *Crit Care*. 2015 Aug 5;19:274.
- Pedro A. Mendez-Tellez, Rasha Nusr, Feldman D, Dale M. Needham, MD. Early Physical Rehabilitation in the ICU: A Review for the Neurohospitalist. *Neurohospitalist*. 2012 Jul; 2(3): 96-105
- Petrof BJ, Jaber S, Matecki S. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Curr Opin Crit Care*. 2010 Feb;16(1):19-25.
- Parker A, Sricharoenchai T, Needham DM. Early Rehabilitation in the Intensive Care Unit: Preventing Physical and Mental Health Impairments. *Curr Phys Med Rehabil Rep*. 2013 Dec;1(4):307-314.
- Clini E, Ambrosino N. Early physiotherapy in the respiratory intensive care unit. *Respir Med*. 2005 Sep;99(9):1096-104. Epub 2005 Apr 12.
- Fagevik Olsén M, Lannefors L, Westerdahl E. Positive expiratory pressure - Common clinical applications and physiological effects. *Respir Med*. 2015 Mar;109(3):297-307. Epub 2014 Nov 12.
- Lacombe M, Del Amo Castrillo L, Bore´ A, Chapeau D, Horvat E, Vaugier I, Lejaille M, et al. Comparison of three cough-augmentation techniques in neuromuscular patients: mechanical insufflation combined with manually assisted cough, insufflation-exsufflation alone and insufflation-exsufflation combined with manually assisted cough. *Respiration* 2014;88(3):215-222
- AARC Clinical Practice Guidelines. Endotracheal suctioning of mechanically ventilated patients with artificial airways. *Respir Care* 2010;55(6):758-764.
- Celso R. F. Carvalho; Denise M. Paisani; Adriana C. Lunardi. Incentive spirometry in major surgeries: a systematic review. *Rev. bras. fisioter.* vol.15 no.5 São Carlos Sept./Oct. 2011 Epub Oct 14, 2011
- Singer M, Vermaat J, Hall G, Latter G, Patel M. Hemodynamic effects of manual hyperinflation in critically ill mechanically ventilated patients. *Chest* 1994;106:1182-7.
- Paratz J, Burns Y. The effect of respiratory physiotherapy on intracranial pressure, mean arterial pressure, cerebral perfusion pressure and end tidal carbon dioxide in ventilated neurosurgical patients. *Physioth Theory and Pract* 1993;9:3-11.
- Elkins M, Dentice R. Inspiratory muscle training facilitates weaning from mechanical ventilation among patients in the intensive care unit: a systematic review. *J Physiother*. 2015 Jul;61(3):125-34.
- Westhoff M, Schönhofer B, Neumann P, Bickenbach J, Barchfeld T, Becker H, et al Noninvasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure. *Pneumologie*. 2015 Dec; 69(12):719-756. Epub 2015 Dec 9.
- Burns KE, Meade MO, Premji A, Adhikari NK. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review. *CMAJ*. 2014 Feb 18;186(3):E112-22. Epub 2013 Dec 9.
- Castro-Avila AC, Serón P, Fan E, Gaete M, Mickan S. Effect of Early Rehabilitation during Intensive Care Unit Stay on Functional Status: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jul
- Li Z, Peng X, Zhu B, Zhang Y, Xi X. Active Mobilization for Mechanically Ventilated Patients: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94: 551-561.
- Kayambu G, Boots R, Paratz J. Physical therapy for the critically ill in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2013; 41: 1543-1554.
- Stiller K. Physiotherapy in intensive care: an updated systematic review. 2013; *Chest* 144: 825-847.
- Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M, et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Med*. 2008 Jul; 34(7):1188-99
- Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Rehabilitation After Critical Illness [Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK). 2009 Mar.

Complicanze dell'ospedalizzazione nell'anziano

Oriano Mercante, Flora D'Ambrosio, Alessandro Fiè, Giovanni Riccardi

UOC di Medicina Riabilitativa, POR INRCA Ancona

Riassunto. La tendenza al ricorso alle cure ospedaliere risulta nettamente più marcata in relazione alla popolazione maschile rispetto a quella femminile. Notevoli differenze si osservano inoltre all'interno della categoria degli ultrasessantacinquenni, stante che all'aumentare dell'età consegue un'accentuazione del ritmo di crescita dell'ospedalizzazione. Sembra innegabile che l'ospedale "per acuti" può senz'altro contribuire a risolvere efficacemente i problemi medici nella gran parte dei casi. Tuttavia, è da dire che soltanto raramente alla dimissione il paziente anziano ha ottenuto una completa restitutio ad integrum, sicché il soggetto ed i suoi familiari si trovano di fronte all'esigenza di una prosecuzione della cura e di una pianificazione dell'assistenza, spesso gravosa e continuativa nel tempo. Una corretta gestione del paziente ospedalizzato (riabilitazione aspecifica), la prevenzione della malnutrizione, del declino cognitivo e del delirium, assieme ad una rete integrata di opportunità assistenziali destinate agli anziani, ispirata a criteri razionali non solo sul piano medico-sanitario ma anche su quello economico nonché su quello, in certo senso, "etico", può garantire che le non ingenti risorse disponibili siano impiegate in maniera adeguata ed efficace, cioè tale, in definitiva, da assicurare alle persone in età avanzata il mantenimento di un'apprezzabile serenità esistenziale e di un sufficiente benessere fisico e intellettuale.

Parole chiave: anziano, ospedalizzazione, riabilitazione aspecifica, decadimento cognitivo, delirium, malnutrizione.

Abstract. The tendency to resort to hospital care is clearly more pronounced in relation to the male population than women. Hugh differences can be observed within the category of people aged given that increasing age follows an accentuation of hospitalization growth rate. It seems undeniable that the "acute" hospital can certainly help to effectively solve medical problems in most cases. However, it is to say that only rarely at discharge elderly patients achieved a complete recovered fully, so that the subject and his family are faced with the need for a continuation of care and a care planning, often burdensome and continuous in time. Proper management of patients hospitalized (non-specific rehabilitation), the prevention of malnutrition, cognitive decline and delirium, along with an integrated network of care opportunities for the elderly, inspired by rational criteria not only on medical and health plan but also on the economic and on what, in a sense, "ethical" can ensure that no large available resources are used appropriately and effectively, that this, ultimately, to ensure that people in later life to maintain an appreciable existential serenity and sufficient physical and intellectual.

Keywords: elderly, hospitalization, non-specific rehabilitation, cognitive impairment, delirium, malnutrition.

INTRODUZIONE

Il problema del ricovero in ospedale del paziente anziano affetto da malattia acuta, che rappresenta uno degli aspetti più rilevanti per quanto concerne l'utilizzo dei servizi sanitari, non è stato a tutt'oggi adeguatamente affrontato né risolto e la discussione se l'ospedale rappresenti realmente la risposta più adatta ai bisogni di salute di questa fascia di popolazione è lungi dall'aver identificato una soluzione definitiva. A fronte dell'evidenza degli effetti negativi della ospedalizzazione,

negli ultimi anni si è osservato un sempre maggiore ricorso all'ospedale, ed in particolare ai servizi specialistici ad alta intensità tecnologica. Circa un terzo dei letti ospedalieri per acuti dedicati è occupato da pazienti di età superiore ai 65 anni. Spesso l'ospedalizzazione produce un declino irreversibile non solo nelle modificazioni dello stile di vita e della sua qualità, ma specialmente nello stato funzionale: le persone anziane ospedalizzate alla dimissione presentano livelli di autosufficienza peggiore rispetto all'ingresso. Inoltre circa il 75% dei

pazienti ultra-settantacinquenni che prima del ricovero in ospedale godevano di una buona salute funzionale, alla dimissione presentano problemi di autosufficienza e, per la maggior parte dei casi, il peggioramento non sembra debba essere attribuibile alla malattia che ha portato all'ospedalizzazione.

Questa osservazione rappresenta il punto forte di chi vuole negare la possibilità di accesso degli anziani alle strutture ospedaliere adducendo motivazioni legate ai dati oggettivi (l'ospedale è il peggior nemico dell'anziano!). È però dimostrato che i danni dell'ospedalizzazione possono essere evitati laddove vengano attuate specifiche modalità assistenziali.

Il problema si colloca nel più vasto dibattito sul ruolo dell'ospedale del futuro sempre più specializzato verso le procedure chirurgiche e verso le alte tecnologie strumentali. Naturalmente la trasformazione degli ospedali ha coinvolto, e coinvolge, in primo luogo le divisioni di medicina generale e di geriatria alle quali afferiscono la maggior parte dei soggetti anziani con malattie acute o con quadri clinici complessi, ma generalmente con bassa domanda tecnologica e pertanto apparentemente fuori dal target degli ospedali del futuro.

Le patologie che più frequentemente spingono l'anziano a chiedere il ricovero sono cardiovascolari (angina, scompenso cardiaco), dell'apparato respiratorio (riacutizzazione di bronchite cronica, asma bronchiale; polmonite), i tumori (carcinoma del polmone, della mammella, del grosso intestino), le malattie neurologiche (vasculopatie cerebrali acute, le alterazioni dello stato di coscienza). Per queste patologie, la cui terapia si fonda necessariamente sulla definizione strumentale di parametri specifici, è difficile immaginare un trattamento extraospedaliero. Il ricovero rimane indispensabile anche quando la criticità del paziente impone cure intensive non gestibili al domicilio, sia perché si richiedono interventi di diagnostica strumentale, sia perché è necessaria la presenza costante dei sanitari, motivata da una possibile rapida e mutevole evoluzione del quadro clinico che comporta scelte terapeutiche immediate.

Come affrontare allora il problema dell'ospedalizzazione dell'anziano? Come ridurre i danni? Se l'ospedale mantiene la centralità nella cura dell'acuzie dell'anziano com'è possibile evitarne le complicanze? Certamente la durata della degenza nell'ospedale deve essere la più breve possibile: questo si può ottenere coniugando la competenza dello staff assistenziale con

l'efficienza della struttura. Chi tratta i pazienti deve avere una competenza specifica: gli indicatori di funzionalità di organi e apparati sono diversi nei pazienti anziani rispetto ai giovani; nei pazienti anziani possono mancare i segni e i sintomi tipici di malattia (ad esempio un infarto del miocardio può essere silente o una polmonite può presentarsi senza febbre elevata, nella peritonite può non essere presente la tipica reazione addominale); l'attività dei farmaci si modifica in età avanzata e può essere soggetta ad ampie fluttuazioni. Spesso l'unico segno di malattia può essere rappresentato dalla confusione mentale.

Purtroppo le modificazioni cliniche correlate all'età non sono state sino ad oggi riassunte in schemi definiti: il medico moderno, che nella pratica quotidiana fa sempre più ricorso a indirizzi diagnostici e terapeutici universalmente accettati (linee guida), sa che per l'anziano ammalato deve contare molto sull'esperienza; l'occhio clinico (il *deja vu*) che permette la rapida definizione di un indirizzo diagnostico e quindi terapeutico deriva dalla consuetudine con i problemi.

Un altro problema proviene dalla decisione circa le procedure diagnostiche da adottare e la loro disponibilità in tempi rapidi. Il numero delle indagini e la velocità con le quali possono essere effettuate è infatti uno dei fattori primari responsabili della durata della permanenza dell'anziano in ospedale. La decisione su quali esami effettuare è cruciale. Quando è necessario cercare di risolvere un'incertezza diagnostica e quando no?

Il problema non è risolvibile attribuendo al paziente, o ancor peggio ai familiari, più responsabilità nelle scelte, in altre parole rendendo "troppo" partecipe il paziente o il familiare nella scelta dell'iter diagnostico; recentemente è stato peraltro dimostrato che anche dopo gli 85 anni, il paziente preferisce la quantità alla qualità della vita. Il problema riguarda l'utilità delle informazioni che si intendono raccogliere attraverso gli esami strumentali. Quale utilità pratica, ma anche etica, avrà l'accertamento richiesto in termini di diagnosi, definizione terapeutica e prognosi? Un ulteriore aspetto cardine che riguarda il rischio di complicanze ospedaliere concerne gli atteggiamenti assistenziali da adottare durante la degenza: nella maggior parte i pazienti non necessitano di rimanere a letto durante la giornata (non tutti hanno necessità di terapie endovenose o di ossigeno terapia!).

A tal proposito una continuazione delle attività basilari della vita quotidiana (camminare,

andare in bagno, alzarsi per pranzare, ecc.) anche in ospedale, possibile nella stragrande maggioranza dei casi, aiuterebbe il paziente anziano ricoverato a mantenere le abilità presente al momento del ricovero. Tali provvedimenti di minima costituiscono la “Riabilitazione Aspecifica” (Mercante et al.) che trova tante resistenze ad essere applicata talora anche per atteggiamenti di comodo e di deresponsabilizzazione dei caregiver e del personale di assistenza.

I PAZIENTI ANZIANI IN OSPEDALE

Dai dati del Rapporto Annuale del Ministero della Salute, si evince che nel 2000 la popolazione anziana determinava il 37% dei ricoveri ospedalieri “per acuti”. Considerando i dati delle dimissioni ospedaliere relativi al 2014, queste percentuali sono aumentate in misura considerevole, così da raggiungere all’incirca il 42%. Le conseguenze sociali e sanitarie, legate ad una presenza sempre più consistente di anziani, richiedono attente analisi del fenomeno e delle trasformazioni che esso induce nei bisogni e quindi sulla domanda e sull’offerta dei servizi, al fine di disporre interventi tempestivi ed efficaci, sia pure nell’ambito delle ben note recenti politiche di razionalizzazione e riduzione della spesa pubblica e di quella sanitaria in particolare.

Tassi di ospedalizzazione (per 1000 residenti) per classe d’età e sesso. Ricoveri per acuti in regime ordinario e diurno.

Regime ordinario				Regime diurno			
da 65 a 74 anni		75 anni e oltre		da 65 a 74 anni		75 anni e oltre	
F	M	F	M	F	M	F	M
2000							
230,9	342,6	363,1	505,6	65,4	88,7	57,4	90,9
2005							
196,2	292,8	306,5	435,0	100,1	127,7	84,3	127,4
2010							
161,8	241,9	271,1	381,1	70,53	93,9	53,7	90,7
2014							
138,1	205,5	239,5	332,7	46,8	63,7	33,7	60,1
Variaz. % 2000-2014							
-40,2	-40,1	-34,0	-34,6	-28,4	-28,2	-41,3	-33,7

Esaminando i valori degli indicatori di ospedalizzazione (tassi per 1000 residenti)

contenuti nella tavola 1, si nota che il valore più elevato è riferito ai ricoveri per acuti in regime ordinario per entrambi i sessi, seguito a notevole distanza dal valore dell’indicatore in regime diurno. Inoltre i tassi di ospedalizzazione della popolazione maschile sono sempre superiori a quelli femminili: rispettivamente, al 2014 risultano pari a 205,5 e 332,7 per 1000 per il sesso maschile nelle due classi di età considerate, cui fanno riscontro quelli notevolmente più bassi, nell’ordine 138,1 e 239,5 per il sesso femminile. Si osserva d’altro canto che, nelle età anziane, il ricorso ospedaliero della popolazione maschile, in regime ordinario, è risultato di circa il 35 % superiore rispetto a quello femminile. L’analisi del trend mette chiaramente in evidenza una costante e generale riduzione dei tassi di ospedalizzazione: difatti, rispetto al 2000, il valore più recente dell’indicatore, in regime ordinario e per entrambi i sessi, ha subito una diminuzione all’incirca del 40 %. Questo processo di deospedalizzazione è stato più forte con riguardo ai pazienti in età da 65 a 74 anni. La transizione dai ricoveri in degenza ordinaria a quelli in day hospital negli anni più recenti trova in parte spiegazione nell’attuale tendenza a trasferire alcuni interventi chirurgici, quali ad esempio la cataratta oculistica e il “tunnel carpale”, dall’ospedale all’ambulatorio). Si nota pure, in relazione al regime diurno, che la contrazione più forte (circa il 41%) è da attribuire ai pazienti ultrasettantacinquenni di sesso femminile. È anche importante rimarcare come il recente sensibile calo degli indici di propensione al ricovero ospedaliero nel nostro Paese possa in buona misura essere attribuito al processo di “deospedalizzazione” avviato con la riforma sanitaria del 1992, che ha comportato una riorganizzazione e una razionalizzazione del sistema sanitario. Per approfondire lo studio della morbosità ospedaliera è anche opportuno considerare i dati relativi alla durata della degenza, precisando che la degenza media è fornita dal rapporto tra il numero complessivo delle giornate di degenza nell’anno di riferimento e quello dei ricoveri riscontrati nell’anno stesso.

Degenza media annuale (giorni) per classe d’età e sesso. Ricovero per acuti in regime ordinario. Italia

2000		2005		2010		2014		Variaz. % 2000-2014		Variaz. % 2000-2014	
da 65 a 74 anni	75 anni e oltre	da 65 a 74 anni	75 anni e oltre	da 65 a 74 anni	75 anni e oltre	da 65 a 74 anni	75 anni e oltre	da 65 a 74 anni	75 anni e oltre	da 65 a 74 anni	75 anni e oltre
F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M
8,7	8,5	9,6	9,2	8,0	7,9	9,3	8,8	7,8	7,7	9,4	8,8
								7,6	7,7	9,1	8,7
								-12,6	-9,4	-5,2	-5,4

Tassi di ospedalizzazione (per 1000 residenti) per classe di età e sesso. Ricoveri per acuti in regime ordinario e diurno. Italia, anno 2014

REGIONE DI RISPONSA	Ricoveri per acuti in regime ordinario				Ricoveri per acuti in regime diurno			
	Da 65 a 74 anni		75 anni e oltre		Da 65 a 74 anni		75 anni e oltre	
	Femmine	Uomini	Femmine	Uomini	Femmine	Uomini	Femmine	Uomini
Piemonte	124,1	196,9	200,8	294,0	45,7	57,1	36,6	60,5
Valle d'Aosta	162,6	244,4	289,9	406,9	96,5	126,1	117,8	189,5
Lombardia	131,1	209,3	218,5	341,0	11,8	17,7	16,9	17,2
P.A. Bolzano	171,9	241,8	236,6	442,0	39,7	58,3	32,1	56,0
P.A. Trento	137,9	204,3	204,5	309,2	77,8	91,0	51,7	87,9
Veneto	131,7	191,6	200,9	305,6	16,8	51,5	25,9	51,6
Friuli V.G.	135,4	197,6	207,6	305,6	40,3	50,0	34,9	45,9
Liguria	123,3	181,3	226,5	310,6	61,8	81,3	44,9	71,6
Emilia Romagna	137,9	199,1	261,1	393,8	50,9	61,5	33,9	60,6
Toscana	128,3	185,7	246,9	326,3	40,6	50,5	25,3	44,7
Umbria	150,2	219,7	266,4	362,1	15,6	49,5	26,7	48,1
Marche	121,6	187,3	229,1	326,0	48,8	61,2	34,6	61,1
Lazio	133,7	191,1	235,6	314,9	17,0	76,5	46,1	71,9
Abruzzo	149,4	209,7	249,7	337,2	14,9	49,8	43,4	66,6
Molise	156,8	226,1	230,7	337,0	83,6	110,9	71,4	116,7
Campania	164,8	266,8	247,1	390,7	98,8	117,6	76,2	127,8
Puglia	168,8	231,7	257,6	368,9	39,4	51,9	26,0	46,4
Basilicata	142,1	203,4	217,1	326,3	47,2	58,3	36,2	55,6
Calabria	136,3	207,0	205,1	306,5	44,3	67,4	28,5	54,7
Sicilia	137,2	201,8	217,6	301,0	12,5	48,4	21,3	41,4
Sardegna	145,4	205,8	215,9	309,4	40,0	67,1	51,2	91,4
ITALIA	138,1	201,3	229,3	332,7	46,8	61,7	31,7	56,1

Dimissioni ospedaliere per acuti in regime ordinario e diurno, per classe di età, sesso e diagnosi principale. Valori percentuali. Italia, anno 2014

DIAGNOSI PRINCIPALE	Classe di età					
	60-69			70-79		
	Femmine		Uomini	Femmine		Uomini
Tumori	15,43	13,00	8,00	10,10	10,12	13,20
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione e del metabolismo e disturbi alimentari	2,32	2,28	2,04	1,94	1,57	1,83
Disturbi mentali	1,70	1,13	0,96	1,03	0,63	0,71
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	7,34	6,05	4,90	5,79	6,21	4,51
Malattie del sistema circolatorio	13,32	20,27	20,09	21,18	24,21	26,08
Malattie dell'apparato respiratorio	4,34	6,27	11,72	5,85	8,10	14,01
Malattie dell'apparato digerente	5,40	6,17	8,00	12,60	10,30	9,30
Malattie dell'apparato genitourinario	6,30	6,01	4,60	5,71	6,09	7,04
Malattie sistemiche immunologiche e disturbi connessivi	13,30	11,01	3,38	6,34	4,39	1,90
Sincomi, segni e stati confusivi, maldefini	2,91	3,23	3,00	3,29	3,24	3,96
Traumatismi e avvelenamenti	7,01	8,80	13,43	4,88	4,76	7,18
Fattori che influenzano lo stato di salute e il ricorso alle strutture sanitarie	8,80	7,00	2,60	5,31	7,56	4,01
Altre patologie	3,32	3,57	4,75	5,12	3,74	4,11
Totale	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Modificazioni dello stato funzionale in un gruppo di pazienti ricoverati in un reparto geriatrico per acuti

Barthel Index	STATO FUNZIONALE PRE-ADMISSIONE (EF) vs STATO FUNZIONALE ALLA DIMISSIONE	STATO FUNZIONALE PRE-ADMISSIONE vs STATO FUNZIONALE ALLA DIMISSIONE	STATO FUNZIONALE ALLA DIMISSIONE vs STATO FUNZIONALE ALLA DIMISSIONE	p [†]	p ^{**}
	(n)	(n)	(n)		
0-40	16,6 ± 14,5	13,4 ± 15,1	18,9 ± 18,4	.129	.017
41-60	67,2 ± 10,4	56,1 ± 21,3	79,4 ± 21,0	.000	.010
61-100	96,1 ± 4,9	88,8 ± 16,1	99,4 ± 13,7	.000	.000

[†](a) vs (b)
^{**}(b) vs (c)

DECLINO COGNITIVO

Uno studio, pubblicato su Neurology del 21

marzo 2012, ha evidenziato come i soggetti più anziani che vengono ricoverati in ospedale possono subire un aumentato rischio di declino cognitivo. Lo studio, condotto da ricercatori dell'Alzheimer's Disease Center e del Rush Institute for Healthy Aging, presso la Rush University, ha scoperto in particolare che l'ospedalizzazione degli anziani è associata ad un aumento dei problemi relativi alle capacità di memoria e di pensiero. È risaputo che la memoria e le capacità di pensiero diminuiscono gradualmente nel corso del processo di invecchiamento, ma i ricercatori hanno evidenziato come le funzioni cognitive decadono con una rapidità doppia se il paziente viene ospedalizzato, rispetto alle prestazioni dello stesso soggetto prima del ricovero o in confronto ad un gruppo di controllo composto di soggetti non ospedalizzati. Su specifici test cognitivi, il tasso di declino cognitivo dopo la prima degenza in ospedale risultava triplicato su un test di memoria di lungo termine e 1,5 volte più veloce su un test di attenzione. I risultati sono rimasti gli stessi anche dopo aver preso in considerazione fattori come la malattia grave, la degenza più lunga e l'età avanzata. In genere, la disfunzione cognitiva può rappresentare una complicazione della malattia dell'anziano e può accrescere le probabilità di ricovero del paziente in ospedale, ma in questo studio solo il 3 per cento dei pazienti ricoverati in ospedale avevano malattie gravi. Lo studio ha coinvolto 1.870 persone di età superiore ai 65 anni residenti a Chicago, sia bianchi che neri.

IL DELIRIUM NEI PAZIENTI ANZIANI OSPEDALIZZATI

Fra le numerose complicanze che possono accompagnare l'ospedalizzazione dei soggetti anziani, specialmente al di sopra degli ottanta anni, il delirium merita un posto di rilievo. Si tratta di una condizione che frequentemente accompagna gli anziani all'ingresso in ospedale (circa il 15%) oppure può insorgere durante il ricovero (nel 20-30% dei casi fra i ricoverati nei reparti medici e fino al 50-60% nei reparti chirurgici, specialmente in seguito a interventi ortopedici e di chirurgia toracica).

Per delirium (conosciuto anche con il termine di stato confusionale acuto) si intende una modificazione dello stato di coscienza, della percezione e dell'ideazione con disturbo nel mantenimento del normale livello di attenzione ad insorgenza acuta. Un esempio classico è costituito da un paziente ricoverato per un'infezione (una polmonite o un'infezione delle vie urinarie) e che improvvisamente muta

il proprio stato di coscienza: diventa agitato (specialmente durante le ore notturne), completamente disorientato (non ricorda nemmeno di essere in ospedale) e sviluppa aggressività nei confronti dei badanti o del personale che lo assiste. Tutto ciò comporta un notevole stress per il paziente e per i familiari, ma cosa ancor più rilevante, determina serie ripercussioni sullo stato di salute. Infatti è stato ampiamente dimostrato dagli studi clinici che i pazienti con delirium insorto durante l'ospedalizzazione hanno un più elevato tasso di mortalità a breve termine, hanno più probabilità di essere istituzionalizzati e di avere una disabilità fisica. Inoltre l'insorgenza di delirium espone i pazienti ad un maggior rischio di sviluppare una demenza come la malattia di Alzheimer. Il delirium e la demenza spesso coesistono e questo rende notevolmente difficoltosa la diagnosi differenziale. Negli ultimi dieci anni la ricerca medica ha compiuto notevoli progressi nell'identificare le cause scatenanti ed i fattori predisponenti di delirium. Fra i primi, ricordiamo l'età avanzata (più di 85 anni), una preesistente demenza, una disabilità fisica o un deficit percettivo (ipoacusia o ipovisione). Fra i fattori precipitanti sono state riconosciute alcune procedure mediche (l'utilizzo di farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, l'inserzione del catetere vescicale oppure il ricovero in un reparto di cure intensive), una patologia acuta molto grave che comprometta più funzioni vitali (pressione arteriosa, compenso respiratorio ed elettrolitico, temperatura corporea, etc.) o l'immobilizzazione prolungata a letto. Il riconoscimento di questi fattori predisponenti e precipitanti è fondamentale per poter attuare interventi di tipo preventivo. Molto spesso, purtroppo, il delirium non viene diagnosticato ed adeguatamente trattato: ciò è dovuto principalmente alla difficoltà nel porre la diagnosi in caso di coesistente demenza oppure nelle forme ipocinetiche, caratterizzate cioè da un'alterazione in senso negativo dello stato di coscienza con comparsa di assopimento, apatia o bradipsichia.

Altro fattore che contribuisce al mancato riconoscimento del delirium è la tendenza a concentrare gli interventi diagnostici e terapeutici solo sulla patologia principale che ha determinato l'ospedalizzazione (la polmonite piuttosto che la frattura di femore); viene così sottovalutato l'effetto che tale patologia acuta esercita sullo stato mentale degli anziani. La pratica clinica geriatrica, partendo dalla valutazione dei fattori predisponenti e

precipitanti, si è dimostrata efficace nel ridurre al minimo l'insorgenza del delirium e lo sviluppo delle sue complicanze.

Negli Stati Uniti sono in corso progetti di gestione multidisciplinare per la cura del delirium: la cosiddetta "delirium room" consiste in un'area ospedaliera ultra specializzata dove vengono applicati appositi protocolli per la prevenzione del delirium che consistono nell'abbattimento di tutti i fattori precipitanti: viene, ad esempio, evitata la somministrazione di alcuni farmaci detti neurolettici perché agiscono sui sintomi dell'agitazione psicomotoria che viene invece trattata fornendo al malato ospedalizzato in stato confusionale acuto un ambiente adeguato e non percepito come "estraneo" o "pericoloso". La stanza di ricovero è dotata di illuminazione adatta, viene favorito il riposo notturno e l'orientamento tempo-spaziale e viene prestata particolare attenzione al riequilibrio delle alterazioni idro-metaboliche. Questo modello di gestione clinica è inoltre vantaggioso dal punto di vista economico, in quanto permette di risparmiare sui costi ospedalieri dovuti alle complicanze del delirium. È auspicabile in futuro la diffusione di questo tipo di approccio clinico rivolto ad anziani con malattia acuta e definiti "fragili" per la loro suscettibilità a sviluppare eventi avversi sapendo che questa tipologia di pazienti sarà sempre più frequente nelle corsie dei nostri ospedali.

LA MALNUTRIZIONE

Nella pratica sanitaria oggi, la denutrizione e la malnutrizione nei pazienti anziani ospedalizzati, rappresenta un problema diffuso, con gravi conseguenze per la salute stessa. Componenti psicosociali possono contribuire ad una nutrizione inadeguata od insufficiente nella popolazione anziana. Molti pazienti anziani vivono con un reddito fisso, hanno un approvvigionamento alimentare difficoltoso (isolamento sociale), scarse conoscenze di principi di nutrizione oppure sono dipendenti da terzi (accompagnatori od istituzioni sociali) per la preparazione dei cibi. Possono inoltre soffrire di depressione, demenza senile oppure alcolismo. Tuttavia la malnutrizione non viene considerata nel trattamento dei pazienti anziani ospedalizzati. È ormai comprovato che questa condizione patologica può ritardare la guarigione e diminuire la resistenza alle complicazioni. In effetti numerosi studi hanno dimostrato l'esistenza di strette correlazioni tra malnutrizione ed aumento della durata della

degenza ospedaliera, della maggiore morbilità e mortalità. I pazienti anziani denutriti consultano più frequentemente il medico di base, vengono ricoverati più frequentemente e per periodi più lunghi, con tassi maggiori di complicazioni e mortalità. Nei pazienti geriatrici, i disordini nutrizionali possono essere causati da numerosi fattori intrinseci ed estrinseci. Malattie acute e croniche possono favorire la denutrizione: diabete, neoplasie, malattie da malassorbimento, malattie cardiovascolari, insufficienza renale, malattie polmonari croniche ostruttive e quelle condizioni associate all'aumento dei fattori della necrosi tumorale o della cachessia. Le 5 categorie di interventi che risultavano effettivamente efficaci nella malnutrizione sono:

- Integratori orali
- Nutrizione entrale
- Variazioni del menu ospedaliero
- Aumento del personale di supporto
- Implementazione di linee guida.

EFFICACIA DEGLI INTERVENTI IN AMBITO OSPEDALIERO PER I PAZIENTI ANZIANI

MALNUTRITI

1. Si è trovato che i supplementi orali portano ad un aumento di peso e aumentano la massa corporea magra (misurata attraverso la circonferenza dei muscoli del braccio) nei pazienti anziani malnutriti o denutriti (Grado A)
2. Non è appropriato utilizzare l'albumina sierica e la prealbumina per monitorizzare l'efficacia degli interventi nutrizionali (Grado A)
3. L'assicurarsi che l'intervento nutrizionale prescritto sia implementato, è cruciale per garantire outcome positivi (Grado B)
4. C'è bisogno di intraprendere ricerche di alta qualità che esaminino interventi specifici relativi alla pratica e agli interventi infermieristici (Grado B)
5. Sono strategie riconosciute per migliorare l'alimentazione l'incoraggiare i pazienti a consumare i cibi e le bevande fornite, assisterli quando necessario e monitorizzare attivamente quanto introdotto (Grado C)
6. È importante richiedere consigli ai servizi nutrizionali, se presenti, prima possibile (Grado C)

Consigli pratici che possono favorire l'assunzione di supplementi orali

Azione	Razionale
Assicurarsi che ogni tipo di supplemento orale sia somministrato ad una temperatura adeguata	I pazienti fanno fatica ad assumere gli integratori ad una temperatura inadeguata. È difficile assumere integratori in una stanza a temperatura ambiente quando questi sono predisposti per essere serviti freddi. Altri pazienti possono aver difficoltà ad assumere integratori freddi.
Assicurarsi che i supplementi orali siano confezionati in modo tale da poter essere aperti dal paziente	Alcuni supplementi sono confezionati in lattine e tetrapak e possono essere difficili da aprire. Alcuni hanno cannucce che devono essere utilizzate per pungere la confezione, altri hanno lembi da strappare che richiedono l'uso di entrambe le mani. Molti integratori non vengono usati per queste ragioni.
Monitorare l'assunzione prescritta di supplementi	Un monitoraggio attivo fatto in modo formalizzato, può identificare una riduzione di assunzione a uno stadio precoce diminuendo così le possibilità di cronicizzarla.
Consigliare una assunzione di supplementi "a piccole dosi"	Molti pazienti trovano difficoltosa l'assunzione di grandi quantità di supplementi: fornire i supplementi in piccole quantità si è dimostrato essere utile ad aumentare il consumo.
Considerare i supplementi come parte integrante del protocollo terapeutico	Ci sono state numerose segnalazioni positive nei confronti dell'assunzione di supplementi consegnati insieme alla terapia farmacologica.
Porre particolare attenzione ad una frequente assunzione di cibo	Usare merende gradite al paziente, tipo quelle usate in quella località, può aumentare l'apporto proteico e energetico come ad es. snack, panini, bevande a base di latte....
Servire bevande nutrienti dopo il pasto serale	Spesso trascorrono molte ore tra la cena e la colazione mattutina successiva: includere una bevanda nutriente può aumentare l'assunzione di supplementi per via orale

CONCLUSIONI

Il ricovero ospedaliero nei reparti per acuti è utile ed efficace anche nel paziente anziano a condizione che:

1. venga protratto per il tempo strettamente indispensabile;
2. l'anziano mantenga le abilità presenti al momento del ricovero tramite la

Riabilitazione Aspecifica;

3. si faccia ogni sforzo per prevenire il declino cognitivo ed il delirium;
4. si ponga la dovuta attenzione alla malnutrizione spesso presente;
5. sia costituita e funzionante una rete integrata di opportunità assistenziali destinate agli anziani al di fuori dell'ambiente ospedaliero.

BIBLIOGRAFIA

- Mercante et al. La riabilitazione aspecifica: un modello per l'anziano ospedalizzato. *Menti Attive* n.2 - novembre 2015, Ancona.
- RENZO ROZZINI, TONY SABATINI. L'OSPEDALE ED I PAZIENTI ANZIANI: PROBLEMI CLINICI ED ORGANIZZATIVI. Rapporto Sanità, 2000 - fsk.it
- Michele La Rosa, Walther Orsi, Sebastiano Porcu. Anziani, salute, ospedale. Dalle ospedalizzazioni improprie alle reti dei servizi territoriali. Franco Angeli, 1991.
- Velia Bartoli. L'ospedalizzazione degli anziani in Italia: disparità territoriali e di genere. QUADERNI EUROPEI SUL NUOVO WELFARE - Quaderno n.26/2016.
- Dr. Walter La Gatta Fonte: Rush University Medical Center, via Science Codex. Tratto da: www.psicolinea.it/lospedalizzazione-degli-anziani-e-le-funzioni-cognitive/
- Bartoli L., Bartoli V., Palombo L., Salvatore R., "L'evoluzione di lungo periodo dell'età soglia di vecchiaia e dei conseguenti livelli di invecchiamento demografico in Italia". Atti della XLIX riunione scientifica della Società di Economia, Demografia e Statistica, "Mobilità e sviluppo: il ruolo del turismo", San Benedetto del Tronto (Ap), 2013.
- Clerico G., La governance della sanità pubblica: la coesistenza fra efficienza e qualità, Giuffrè, Milano, 2015.
- Galluzzo L., Gandin C., Ghirini S., Scafato E., "L'invecchiamento della popolazione: opportunità o sfida?" Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma, 2012.
- Istat, Annuario statistico italiano, anni 2000-2015.
- Lega F, Mauri M, Prenestini A., L'ospedale tra presente e futuro. Analisi, diagnosi e linee di cambiamento per il sistema ospedaliero italiano, Egea, Milano, 2010.
- Ministero della Salute, Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero, Roma, anni 2000-2015.
- Zanetti E., "Anziani in ospedale: complessità e continuità dell'assistenza", Società Italiana di Gerontologia e Geriatria, Tempo di Nursing, Collegio IP.AS.VI, Brescia, 2009.



La presa in carico del paziente con sindrome disventilatoria

Giorgio Caraffa, Giuseppina Splendiani

Unità Operativa di Medicina Fisica e Riabilitativa, ASUR AV 3 Macerata

Riassunto. Le disabilità derivanti da patologie respiratorie si apprestano a diventare nei prossimi anni un'importante sfida per i sistemi sanitari mondiali dato il rapido invecchiamento della popolazione. Sarà una sfida per il futuro riuscire ad attuare percorsi di cura e di prevenzione per un gruppo di patologie che sono ancora spesso sottodiagnosticate, mal curate e poco prevenute. In questo ambito lo specialista in riabilitazione ha l'obbligo di essere adeguatamente formato per un efficiente ed efficace lavoro in team multidisciplinare che sappia valutare la complessità dell'utente con patologia respiratoria.

Parole chiave: patologie respiratorie, riabilitazione respiratoria, team multidisciplinare

Abstract. The disability due to respiratory diseases will be the next few years a major challenge for the world's health systems due the rapid aging of the population. It will be a challenge for the future to be able to implement the preventive and care pathways for a group of diseases that are still often underdiagnosed, poorly treated and little prevented. In this context, the specialist in rehabilitation is required to be properly trained for efficient and effective work in multidisciplinary team that knows how to evaluate the user's complexity with respiratory disease.

Keywords: respiratory diseases, respiratory rehabilitation, multidisciplinary team

La sindrome disventilatoria, anche detta insufficienza respiratoria è l'incapacità dell'apparato cardio-respiratorio a garantire uno scambio gassoso adeguato alle esigenze dei tessuti e delle cellule.

Le cause dell'insufficienza respiratoria sono di tipo ostruttivo, restrittivo e misto.

Le malattie che determinano tali quadri vedono al primo posto la Bronco-pneumopatia cronica ostruttiva, seguita dalle fibrosi interstiziali polmonari, le patologie neuro-muscolari e le sindromi delle apnee notturne.

La frequenza e l'impatto sulla salute della BPCO è tale che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha promosso dal 2005 la lega contro le malattie respiratorie al fine di diffondere la conoscenza e favorire il monitoraggio di queste malattie (GARD)^[1].

In Europa la prevalenza della BPCO è stimata tra il 4 e il 7%^[2], ed anche i dati italiani sono in linea con quelli europei con percentuali che si aggirano intorno al 3% nella popolazione generale ed arrivano al 20% nei maschi di età superiore a 60 anni^[3].

L'OMS ha stimato che nel 2020 la BPCO sarà la

quinta causa di disabilità e la terza causa di morte^[5].

A fronte di tali dati epidemiologici, la GARD nel 2008^[4] dipingeva un quadro allarmante mostrando come le malattie respiratorie fossero una condizione patologica ancora insufficientemente prevenuta, sottodiagnostica e non adeguatamente trattata.

Alla luce di questi preoccupanti dati per la salute dei cittadini, lo stato italiano ha espresso, nel Piano Sanitario Nazionale 2006-2008, la necessità di dare priorità agli interventi di prevenzione diagnosi e trattamento delle patologie respiratorie, insieme al cancro, alle patologie cardiovascolari ed al diabete.

Tale indicazione è stata recepita anche nel piano sanitario della regione Marche 2012-2014 con l'individuazione nell'approccio alle problematiche respiratorie di un elemento deficitario nella definizione dei percorsi di prevenzione e di cura.

Sebbene sia ormai ampiamente dimostrata l'efficacia della riabilitazione respiratoria, soprattutto per quanto concerne la BPCO, l'accesso ai programmi di riabilitazione è

ancora, purtroppo, scarsamente diffuso^[6].

Il modello di cura per i soggetti con patologie croniche con potenziale rischio di riacutizzazione e di progressione, prevede un approccio multidisciplinare ed integrato fin dalla fase acuta con l'identificazione di percorsi diagnostici e terapeutici che includano una continua interazione tra l'ospedale ed il territorio con al centro processi educazionali del cliente^[1].

La cura dei soggetti con patologia respiratoria prevede una presa in carico personalizzata con l'identificazione di tutte le problematiche sia per quanto riguarda più strettamente l'aspetto polmonare sia la disabilità correlata alla dispnea ed al defaticamento, senza dimenticare la condizione nutrizionale e gli aspetti psicologici. Le figure professionali che gestiscono in team tali problematiche devono avere come obiettivo la coordinazione e una specifica formazione che consenta di affrontare la complessità che sottende questa condizione patologica.

Allo specialista in pneumologia va riconosciuta una specificità all'interno del team, ma è sicuramente una sfida per il riabilitatore fornire quella visione d'insieme del soggetto con disabilità, che può mancare allo specialista d'organo ed è ancora più impegnativo per la nostra specialità creare le condizioni organizzative dei nostri servizi ed unità operative per dare un adeguato riconoscimento a questa patologia che a fronte di sicura efficacia è forse un pò la "Cenerentola" delle disabilità.

BIBLIOGRAFIA

1. S. Calabro Care pathways for patients with COPD in Italy. Published online 2014 October 31.
2. Buist AS et al. BOLD Collaborative Research Group, International variation in the prevalence of COPD: a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370 (9589): 741-50.
3. Cazzola M, et al. The prevalence of asthma and COPD in Italy: A practise based study. *Resp Med*, 2011; 105: 386-91.
4. Action plan of the Global Alliance against Chronic Respiratory diseases, 2008-2013 WHO 2008.
5. Murray CJ et al. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020. *Lancet* 1997; 349: 1498-504.
6. Yohannes AM et al. Pulmonary rehabilitation programmes in the UK: a national representative survey. *Clin Rehab* 2004 18: 444-9.

La presa in carico del soggetto con paralisi ostetrica

Gabriella Boldrini

Servizio Fisioterapia - SOD Clinica Ortopedica, SOS Ortopedia Pediatrica, Azienda Ospedali Riuniti Ancona

Riassunto. Il lavoro illustra l'eziopatogenesi e la presa in carico della paralisi ostetrica. Il trattamento dinamico assieme a quello fisioterapico con massaggio sono indicate come le pratiche terapeutiche d'elezione.

Parole chiave: paralisi ostetrica, trattamento dinamico

Abstract. The work discusses the etiology and taking charge of obstetric paralysis. The dynamic treatment together with physiotherapy with massage are indicated to be the therapeutic elective practices.

Key words: obstetric paralysis, dynamic treatment

La paralisi ostetrica è l'espressione di una lesione più o meno grave del plesso brachiale durante l'espletamento del parto.

Segnalata la prima volta nel 1746 dall'ostetrico Smillie, in seguito per circa un secolo ci fu silenzio sull'argomento fino al 1838 quando Landouzy ne descrisse un caso e successivamente nel 1872 fu Duchenne che affrontò per la prima volta il problema etiopatogenetico della paralisi ostetrica attribuendone la causa allo "stiramento del plesso brachiale".

La teoria traumatica è quindi ad oggi accettata all'unisono e sebbene l'Arte Medica abbia diminuito l'incidenza di questa lesione, essa rimane pur sempre "la piccola tragedia" dell'Arte Ostetrica. Tutte le volte che si allontana la testa dalla spalla con un movimento di reclinazione e rotazione controlaterale si determina lo stiramento delle radici superiori C4 C5 C6 del plesso brachiale. La trazione forzata dell'arto atteggiato in elevazione provoca invece lo stiramento delle radici più basse C7 C8 T1.

Oggi si può affermare con tranquillità che le paralisi ostetriche sono sensibilmente diminuite (ma non scomparse !) rispetto al passato per le seguenti ragioni:

1. conoscenza anticipata dell'esatta posizione fetale e dei rapporti materno-fetali grazie ai periodici controlli strumentali non invasivi e quindi possibilità di preordinare il tipo di sussidio ostetrico;

2. diminuzione o abolizione di manovre forzate;
3. intervento ostetrico tempestivo;
4. allargamento all'indicazione al taglio cesareo.

Il sesso maggiormente colpito è quello femminile mentre l'arto più interessato è quello destro e il tipo di lesione che frequentemente si verifica è quella di tipo "superiore". Naturalmente il danno è direttamente proporzionale all'entità del trauma. Si possono quindi verificare 3 tipi di lesione:

- NEUROAPRAXIA (semplice contusione nervosa)
- ASSONOTMESI (più grave della precedente ma del solo assone)
- NEUROTMESI (la più grave con interessamento di tutta la fibra nervosa)

Possiamo quindi classificare le paralisi ostetriche in:

- tipo superiore: quando vengono interessate le radici C5 C6
- tipo inferiore: con interessamento delle radici C8 T1
- tipo totale: quando sono interessate tutte le radici del plesso brachiale.

Vediamo ora nello specifico le tre tipologie:

- La paralisi di tipo superiore interessa le radici C5 C6 e determina la paralisi dei muscoli del cingolo scapolare e dei flessori dell'avambraccio. Il neonato si presenta con arto atteggiato in estensione e pronazione e capo rivolto controlateralmente. Sono

presenti anche disturbi della sensibilità.

- La paralisi di tipo inferiore interessa le radici C7 C8 T1 per cui vengono interessati i muscoli flessori dell'avambraccio, i muscoli intrinseci della mano, lungo e breve supinatore, 1° e 2° radiale.
- La paralisi di tipo totale interessa tutte le radici del plesso brachiale per cui l'arto si presenta ciondolante, paretico con anestesia e areflessia.

TRATTAMENTO

Prima di iniziare qualsiasi tipo di trattamento è bene sottoporre il bambino, che alla nascita ha presentato un trauma ostetrico, ad una radiografia della spalla e/o dell'arto interessato per escludere eventuali lesioni scheletriche.

Il trattamento conservativo è stato per molto tempo il metodo di cura elettivo per la paralisi ostetrica mediante l'applicazione di apparecchio gessato in posizione "da schermidore" seguito solo successivamente dal trattamento fisioterapico.

All'Ospedale dei Bambini questa impostazione terapeutica è stata interrotta nel 1974 e la rotta di trattamento è stata radicalmente mutata in base alle seguenti considerazioni:

- a. l'apparecchio gessato, immobilizzando l'arto di un paziente in tenerissima età, aiuta a "cristallizzare" uno stato di fatto piuttosto che promuovere una evoluzione favorevole;
- b. debolezza dell'ipotesi che attribuisce al metodo immobilizzante da schemidore la possibilità di avvicinamento dei capi nervosi dilacerati;
- c. l'immobilizzazione prolungata dell'arto paretico è spesso responsabile di fenomeni demineralizzanti dell'osso che possono essere causa di fratture.

Tutte queste considerazioni ci hanno convinto che trattare una paralisi ostetrica mediante immobilizzazione è quindi un paradosso, ritenendo che fosse maggiore il danno in confronto al vantaggio (ammesso che di vantaggio si possa parlare). Pertanto abbiamo considerato opportuno orientarci verso un trattamento dinamico compiuto il più precocemente e intensivamente possibile.

Abbiamo quindi predisposto una griglia in ferro da sistemare sulla testata del lettino, un camicino con applicati anellini da far indossare al neonato e un cuneo in polistirolo, quest'ultimo per il giusto posizionamento del capo.

Alla griglia è applicato, con punti di attacco da stabilire da caso a caso, un determinato numero di elastici collegati al camicino che vanno a posizionare il braccio lesa in sospensione.

Generalmente vengono sistemati 3 elastici: uno che supplisce all'assenza funzionale del deltoide e due sistemati sulle sponde laterali del lettino per permettere la flessione del gomito e vincere la pronazione

Perché gli elastici? perché sfruttiamo la proprietà di trasmettere ogni loro minima stimolazione meccanica all'arto e di rispondere ad ogni impercettibile movimento con uno uguale e contrario.

Questo trattamento deve essere continuativo ed è necessaria la collaborazione dei genitori che dovranno imprimere ai tiranti quegli stimoli meccanici che vengono trasmessi all'arto.

Si verifica così una ideale combinazione dinamica attiva e passiva.

A questo trattamento dinamico non trascuriamo mai di affiancare anche quello fisioterapico con massaggio, mobilizzazione passiva e stimolazione plurisensoriale con sedute bigiornaliere iniziando già nei primissimi giorni di vita e in media fino al 4° mese.

Possiamo quindi ora parlare di vantaggi del nostro metodo e cioè:

- aiuta la corticalizzazione dell'arto, scopo primario del trattamento
- riduce le cause che possono indurre osteoporosi e conseguente pericolo di fratture
- impedisce la rigidità dell'articolazione scapolo omerale conseguente a immobilizzazione
- sopperisce alla mancata mobilizzazione attiva dell'arto prevenendo una indesiderata atrofia secondaria delle masse muscolari.

Il trattamento in particolare è rivolto alla risoluzione del problema connesso alla mancata corticalizzazione dell'arto.

Siamo convinti che si debba attribuire a questa "mancanza" buona parte della povertà del risultato funzionale molto spesso inferiore a quello che ci si può attendere in presenza di una ripresa muscolare talvolta molto buona.

BIBLIOGRAFIA

- N. DE SANCTIS: ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA PEDIATRICA (Cap. Le paralisi ostetriche pag.597-609) Ed. Aulo Gaggi Bologna

Il percorso delle malattie neuromuscolari

Michela Aringolo, Lorenzo Latini, Luca Latini, Anna Maria Monsù,
Maria Gabriella Ceravolo

Clinica di Neuroriabilitazione, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Di Ancona

Riassunto. Le malattie neuromuscolari (NMD) rappresentano un gruppo di disordini neurologici caratterizzati dalla degenerazione di motoneuroni. La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) ne rappresenta la forma più comune e grave, interessando sia il motoneurone superiore che quello inferiore. E' stato recentemente stimato che i casi di malattia saranno in aumento nei prossimi 25 anni, con un importante impatto economico e sociale. Studi recenti hanno mostrato che una gestione multidisciplinare può migliorare l'outcome della malattia, migliorare il livello di cure fornite e prolungare la sopravvivenza. Il Registro per le Malattie Rare ha recentemente individuato 651 certificazioni di NMD nelle Marche, di cui 410 sono SLA e, tra le altre NMD, ben 65 sono distrofie miotoniche, con un impatto sociale importante relativamente alla giovane età d'insorgenza ed alla disabilità emergente. Pertanto la Regione ha deliberato nel 2008 la creazione del Centro Clinico per la Diagnosi e la Cura delle NMD, attivo presso l'Azienda Ospedali Riuniti di Ancona. I pazienti vengono visitati a cadenza tri-semestrale da un team multidisciplinare, che ne valuta le funzioni motorie, comunicative, ventilatorie, deglutitorie, e le comorbidità. In caso di complicanze emergenti, è possibile accedere a singole prestazioni, nell'ottica di fornire precoci interventi (come l'utilizzo della ventilazione non invasiva (NIV) o il posizionamento di PEG) che possano prolungare la sopravvivenza e la qualità della vita. Lo scopo di tale approccio è quello di garantire la cooperazione con le strutture territoriali e l'assistenza domiciliare e garantire al paziente il più alto livello di cura.

Parole chiave: SLA, organizzazione sanitaria, multidisciplinare, prognosi

Abstract. Motor neuron diseases (NMD) represent a group of neurological disorders characterized by the degeneration of motor neurons. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is one of the most common and severe disease as it involves lower and upper motor neurons. It has been recently estimated that cases are going to increase over the next 25 years with a strong economic impact. Recent studies showed how a multidisciplinary management improves outcomes, optimizing health care delivery and prolonging survival. In Marche region, according to data from the register for rare pathologies, there are currently 651 certifications of NMD of which 410 are ALS and above all the others, 65 are myotonic dystrophies. The social impact of those pathologies appears to be relevant in terms of average age of onset and emergent disability; for this reason, Marche Region has deliberated in 2008 the establishment of a Centre for diagnosis and care of NMD, operating in Azienda Ospedali Riuniti of Ancona. A specialized multidisciplinary team accepts patients every 3-6 months for a global evaluation concerning, especially, swallowing and nutrition, respiratory function, need for education, exercise, psychological support and eventually delivers prescription for drug, rehabilitation and technical aids. In case of extemporaneous complications patients may benefit of immediate care, as it has been seen that specific interventions such as the early use of not invasive ventilation (NIV) and enteral nutrition via PEG may prolong survival and improve QoL. The aim of this multidisciplinary approach is to guarantee cooperation and create a network with community services and home care allowing patients to receive better support.

Keywords: ALS, management, multidisciplinary team, prognosis

INTRODUZIONE

Nella Regione Marche si contano 651 certificazioni di malattia rara, di cui 410 sono SLA, 65 distrofie miotoniche, 41 distrofie tra Duchenne e Becker; questi i dati forniti recentemente dal Registro per le Malattie Rare.

Si evince come l'impatto sociale delle malattie neuromuscolari (NMD) è rilevante, sia per la giovane età di insorgenza sia per l'entità della disabilità emergente. E' con questa consapevolezza che la Regione Marche, con delibera del 2008, ha istituito il Centro Clinico

per la Diagnosi e la Cura delle Malattie Neuromuscolari con sede presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona (centro NMD) all'interno del Dipartimento di Scienze Neurologiche, presso la Clinica di Neurologia. Il centro clinico è stato definito nel 2012 una "Struttura Organizzativa Semplice" (SOS). Tale Centro di Riferimento Regionale opera per la gestione di pazienti affetti da patologie neuromuscolari all'interno dell'A.O. Ospedali Riuniti di Ancona, garantendo all'utenza l'accesso alle necessarie prestazioni diagnostiche e clinico-terapeutiche sia in regime di ricovero, ordinario o diurno, che ambulatoriale. Il centro permette ai pazienti l'accesso a prestazioni di particolare impegno assistenziale correlato all'evoluzione della malattia ed allo sviluppo di complicanze, consente la disponibilità di un'équipe multidisciplinare con alta professionalità specifica ed il collegamento con altri centri nazionali ed esteri dedicati alla patologia neuromuscolare. Nell'ottica di stabilire una continuità del percorso assistenziale, il centro NMD di Ancona intende favorire l'integrazione con le strutture specialistiche delle Zone Territoriali, con le Unità Valutative Distrettuali e con i Medici di Medicina Generale. Tra le peculiarità della SOS si ascrivono anche le iniziative di informazione e formazione agli utenti ed ai caregivers e la realizzazione di iniziative di ricerca scientifica, che vengono svolte grazie alla collaborazione ed al sostegno della Fondazione Dr. Dante Paladini onlus.

Al fine di descrivere i percorsi assistenziali per soggetti affetti da Malattia Neuromuscolare afferenti all'A.O. Ospedali Riuniti di Ancona, risulta paradigmatica la gestione dei pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica, che rappresenta la patologia di maggior complessità a prognosi infausta. La diagnosi, la gestione e persino la stessa sopravvivenza del soggetto con NMD sono correlate al livello di efficienza e di specializzazione della struttura presso cui viene preso in carico^[1].

L'organizzazione del Centro NMD di Ancona si ispira a quanto descritto dalle Buone Pratiche proposte dall'American Academy of Neurology (AAN): tale revisione sistematica basata sulle evidenze scientifiche dal 1998 al 2007, determina gli standard di gestione e le raccomandazioni sul management dei pazienti con SLA, considerando molteplici ambiti d'azione individuati tra quelli di maggior interesse ai fini della definizione della prognosi globale: interventi nutrizionali, terapie sintomatiche, gestione delle complicanze

respiratorie e dei disturbi cognitivo-comportamentali emergenti. L'accesso al centro avviene con diverse modalità:

- **ricovero ordinario:** generalmente è dedicato alla fase diagnostica o al momento di avvio della ventilazione non invasiva e della nutrizione enterale
- **DH:** dedicato al monitoraggio clinico longitudinale
- **visita ambulatoriale:** sono previsti ambulatori dedicati ad ambiti specifici, per il monitoraggio della funzione ventilatoria, della disfagia, per i progetti di Comunicazione Aumentativa Alternativa, per la consulenza per la prescrizione ed il collaudo di ausili ed ortesi, oltreché per la visita fisiatrica e neurologica per il monitoraggio dell'evoluzione clinica e per il counseling

Nel corso del 2015 si sono eseguite 1131 prestazioni, tra ricoveri, DH e visite ambulatoriali, con un incremento rispetto al 2009 di circa 270 unità.

Obiettivo: Obiettivo di questo lavoro è descrivere la presa in carico riabilitativa presso il centro per le malattie neuromuscolari dell'AO Ospedali Riuniti di Ancona, pertanto si descriveranno le aree di maggiore criticità nel percorso assistenziale del soggetto con malattia neuromuscolare (MND), con particolare riferimento al soggetto con SLA.

VALUTAZIONE RIABILITATIVA

La patologia neuromuscolare ha andamento inevitabilmente progressivo, pertanto la riabilitazione intesa come processo di recupero di una funzione persa ha scarso significato. Se invece poniamo la questione sul modello biopsicosociale (ICF- World Health Organization, 2001), allora anche nel soggetto con NMD la riabilitazione diventa un processo atto a ridurre la disabilità, contenere le limitazioni funzionali e favorire la partecipazione sociale, attraverso interventi rivolti non solo alla funzione e struttura corporea ma anche ai fattori ambientali e sociali^[2]. Questi interventi sono espletati da un team multidisciplinare, la cui importanza è stata sottolineata anche da una revisione Cochrane del 2009 dalla quale emergevano dati relativi al miglioramento della qualità di vita (QoL) di pazienti presi in carico con un approccio olistico con benefici anche nell'ambito dell'organizzazione sanitaria relativamente al contenimento dei costi di gestione sanitaria e riduzione dell'ospedalizzazione.^[3]

L'approccio riabilitativo al paziente con SLA, così come nelle altre NMD, andrebbe

programmato fin dalle prime fasi della malattia, al fine di evitare l'instaurarsi di condizioni cliniche necessitanti un intervento "in urgenza"; oltretutto la precoce presa in carico riabilitativa contribuisce a migliorare la qualità della vita e favorire l'indipendenza funzionale oltre che la partecipazione sociale dei pazienti prima che si aggravi la disabilità^[2]. Risulta quindi evidente come il ruolo del riabilitatore si espliciti nel lungo periodo, trovando la sua massima espressione nelle fasi nelle quali la progressione di malattia è più lenta e come la presa in carico riabilitativa necessiti di un corretto timing di attuazione al fine di garantire la maggiore aderenza possibile del paziente al tipo di trattamento proposto.

ESERCIZIO FISICO: L'esercizio fisico riveste un ruolo controverso nell'approccio al paziente neuromuscolare. Se da un lato si tende a considerarlo (se praticato a livelli massimali) foriero di progressione della debolezza e di una ulteriore degenerazione delle fibre muscolari già target della malattia, dall'altro il decondizionamento a cui giunge il paziente inattivo rappresenta un ulteriore fattore aggravante la percezione di fatica e debolezza muscolare da non-uso. Una revisione Cochrane del 2008 afferma come ancora in letteratura manchino studi randomizzati-controllati che possano definire il ruolo dell'esercizio fisico nei pazienti con SLA: un recentissimo studio di Lunetta et al. del 2016 suggerisce come l'esercizio fisico in pazienti SLA, se strettamente monitorato, possa determinare una significativa riduzione del deterioramento motorio, nonostante non ci siano evidenze, in termini di incremento della sopravvivenza^[4-5]. Alla luce delle scarse evidenze presenti in letteratura, per la prescrizione di esercizio fisico nei pazienti con SLA vengono attualmente seguite le raccomandazioni proposte da Chen et al. nel 2008^[6]; è generalmente accettato lo stretching, al fine di migliorare la flessibilità muscolare, prevenire le contratture e preservare la contrattilità delle articolazioni, esercizi di rinforzo muscolare di intensità sotto- massimale e l'esercizio aerobico su treadmill, utile a migliorare la performance cardiovascolare, ma è necessario evitare quelle condizioni che espongono ad un eccessivo stress ossidativo (adeguata ossigenazione, aerazione e apporto di carboidrati).

EDUCAZIONE: Il ruolo del riabilitatore appare altresì fondamentale nell'educazione del paziente e dei caregiver all'evitamento dei comportamenti che potrebbero porlo a rischio di sviluppare complicanze, come per esempio le

cadute, all'esecuzione di passaggi posturali e trasferimenti in sicurezza attraverso strategie ed ausili che possano ridurre il carico assistenziale. L'educazione all'uso di ausili ed ortesi per garantire il mantenimento di una autonomia modificata per il più a lungo possibile.

VALUTAZIONE NEURORIABILITATIVA: La valutazione del neuroriabilitatore si articola in: raccolta e raccordo anamnestica, esecuzione di bilancio muscolare della forza e valutazione funzionale basata sull'utilizzo di scale funzionali specifiche per patologia e misure di outcome (MRC, FIM, FAC, Rischio di caduta, MAS, DOSS). Se necessario si esegue valutazione di ausili ed ortesi finalizzata alla prescrizione, e si procede all'addestramento del paziente ed del caregiver all'utilizzo degli stessi, nonché al monitoraggio longitudinale dell'efficacia di quanto prescritto.

TEAM MULTIDISCIPLINARE

La presenza di un team multidisciplinare impegnato nella presa in carico del paziente con malattia neuromuscolare, operante in una struttura dedicata, appare essere un predittore indipendente della sopravvivenza dei pazienti ad esso afferenti, in relazione sia alle maggiori possibilità terapeutiche offerte in grado di influire sulla storia naturale della malattia allungando l'aspettativa di vita (es. NIVM e PEG) sia al counselling longitudinale garantito, che si è ipotizzato abbia un ruolo nel migliorare la qualità della vita (livello di evidenza C) e prolungare la sopravvivenza del paziente (livello di evidenza B). Come risulta da molteplici studi la presa in carico presso centri specializzati è dunque un indicatore predittivo indipendente di prolungamento della sopravvivenza del paziente con SLA ed andrebbe privilegiata^[8-11].

Di fondamentale importanza risulta, dunque, la comunicazione della diagnosi e la partecipazione del paziente e della sua famiglia al complesso processo decisionale-terapeutico, presupposto essenziale all'alleanza medico-paziente e a partire dalla quale il paziente stesso potrà sviluppare la propria compliance ai trattamenti proposti^[9]. Nella realtà del Centro NMD di Ancona, si cerca di privilegiare una comunicazione collegiale in particolare in occasione di necessari interventi terapeutici ed assistenziali che si presentano nel corso dei diversi stadi evolutivi della malattia, in modo da garantire una maggior completezza dell'informazione e la percezione, da parte del paziente, di una presa in carico globale. I follow up longitudinali condotti presso il nostro Centro NMD di Ancona si attestano nella media nazionale dei centri di dimensione medio-

grande, ogni tre-sei mesi, e garantiscono la collegialità della valutazione. Il team multidisciplinare è composto da medici neurologi, medici fisiatra, un medico intensivista dedicato alla gestione delle complicanze respiratorie, un medico nutrizionista, un fisioterapista, due logopediste per la gestione della disfagia, la definizione del profilo neuropsicologico e per i progetti di Comunicazione Aumentativa Alternativa (CAA), e una neuropsicologa che collabora con l'équipe nella definizione del profilo neuropsicologico e a sostegno dei pazienti nei momenti critici dell'evoluzione della patologia^[9].

STRATEGIE TERAPEUTICHE

Nonostante la SLA sia una patologia incurabile con mortalità di circa la metà dei pazienti entro 30 mesi dall'esordio dei sintomi, circa il 20% dei pazienti mostra una sopravvivenza compresa tra i 5-10 anni e molti dei sintomi espressi possono essere gestiti mediante terapie farmacologiche mirate e approcci medici non farmacologici che possano migliorare il decorso della patologia^[10-11]. In concomitanza al riluzolo, unico farmaco con effetto evidence-based nel rallentare da 3 a 6 mesi la progressione della patologia con livello di evidenza A^[12-13], il trattamento dei sintomi invalidanti come la scialorrea, la fatica, i crampi, contribuisce a migliorare la qualità di vita. Presso il Centro NMD di Ancona sono proposte terapie sintomatiche mirate al contenimento della disabilità come ormai diffusamente praticato da molti centri in Italia^[7-9]. Viene perseguito il trattamento della spasticità, delle fascicolazioni e dei crampi, della fatica, delle alterazioni affettivo-comportamentali e della scialorrea. Uno dei sintomi più invalidanti, tramite infiltrazioni delle ghiandole parotidiche di tossina botulinica. La fatica può rappresentare un sintomo della depressione, dell'anormale attivazione muscolare, dell'ipomobilità, della privazione di sonno nonché della disfunzione del sistema respiratorio, ma può anche essere un effetto collaterale del riluzolo e pertanto la sua gestione scaturisce da un'accurata analisi e ne va valutato l'impatto sul singolo paziente, comparativamente ai modesti benefici apportati dal farmaco in termini di sopravvivenza (livello di evidenza C)^[7].

DISFAGIA

La disfagia è un'alterazione del meccanismo della deglutizione, che va dalla formazione del bolo nel cavo orale (fase orale), il trasporto verso l'esofago (fase faringea), fino allo stomaco

(fase esofagea). La disfagia rappresenta uno degli aspetti più critici nella gestione dei soggetti con mal. Neuromuscolare, e della SLA in particolare, poiché espone il paziente a rischio di malnutrizione, disidratazione, sviluppo di infezioni polmonari per aspirazione e penetrazione. La presenza di disfagia rappresenta, insieme alla disfunzione ventilatoria, uno dei fattori che pongono il soggetto a rischio di morte^[14].

Studi epidemiologici effettuati nei pazienti affetti da SLA mostrano che, indipendentemente dal tipo di insorgenza della malattia (bulbare o spinale), l'85% presenta, nel corso della storia naturale della patologia, disfagia, con interessamento di una delle differenti fasi della deglutizione^[15]. Un terzo dei pazienti presenta disfagia già all'esordio^[14].

La disfagia nel paziente con SLA può coinvolgere sia la fase orale che la fase faringea. L'alterazione della fase orale si può manifestare con una difficoltà nella formazione e gestione del bolo nel cavo orale, con un prolungamento della durata della masticazione, con un ritardo di innesco dell'atto deglutitorio. Il coinvolgimento della fase faringea, invece, significa possibile ristagno del bolo a livello delle vallecole, incompleta chiusura dell'epiglottide o del velo faringeo, ridotta elevazione della laringe^[16].

Attualmente non esistono approcci terapeutici efficaci nella risoluzione della disfagia, ma obiettivo della presa in carico è la corretta gestione, al fine di contenere i rischi correlati alla disfagia e poter indicare le strategie più adeguate ed in modo tempestivo. Nel percorso assistenziale la valutazione della funzione deglutitoria dovrebbe essere eseguita già al momento della diagnosi, e successivamente monitorata con rivalutazioni longitudinali. A tale scopo il centro NMD dell'Azienda AO Ospedali Riuniti di Ancona, prevede un ambulatorio dedicato per la valutazione e monitoraggio della disfagia, e sulla scorta della valutazione si pianifica il timing dei controlli longitudinali. Nell'ambulatorio opera un'équipe multidisciplinare, che come descritto anche in letteratura, rappresenta l'elemento di forza poiché le diverse figure professionali, fisiatra, logopedista, il nutrizionista, il dietista e l'otorinolaringoiatra, esplicano la propria competenza intervenendo in funzione delle esigenze del paziente. La valutazione del paziente con NMD richiede un'accurata raccolta anamnestica, eseguita dalla logopedista e dal medico fisiatra, volta all'individuazione precoce dei disturbi della deglutizione, sia riferiti dal

paziente che dal caregiver.

Data l'insidiosa e variabile modalità di manifestazione della disfagia nel paziente con NMD è necessario porre attenzione anche ai segni indiretti di disfagia, come la presenza di scialorrea, un ridotto introito alimentare o idrico, un calo ponderale, la comparsa di tosse durante i pasti o durante l'ingestione liquidi, un allungamento dei tempi di masticazione, ecc. In un secondo momento viene eseguita la valutazione standardizzata e si somministrano dei test clinici. Fin dal momento della diagnosi si esegue la valutazione della forza della lingua che si ripete poi ad ogni controllo longitudinale. E' stata infatti dimostrata l'importanza della lingua nel favorire l'efficacia del meccanismo della deglutizione. In letteratura ci sono evidenze del valore prognostico della forza della lingua e della correlazione con la Capacità Vitale Forzata (FCV). La valutazione viene eseguita mediante un specifico strumento, IOPI (Iowa Oral Performance Instrument), che permette di misurare la forza e la pressione esercitate dalla lingua e dalle labbra^[17].

Altro elemento di rilevanza a completamento del monitoraggio della disfagia è la valutazione del peso corporeo ed il calcolo del BMI^[13].

Si riporta l'algoritmo dell'American Academy of Neurology^[13]

Figura - Algoritmo del management nutrizionale



Nel caso di disfagia potrà essere indicato apportare modifiche delle consistenze e adottare compensi posturali. In presenza di ridotto introito e calo ponderale può essere necessaria una consulenza del nutrizionista per elaborare una dieta personalizzata o

implementare l'introito alimentare con integratori alimentari^[18]. Nel caso in cui la valutazione clinica non sia sufficiente alla definizione della disfagia, può essere richiesta una valutazione strumentale, mediante la FEES (Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing, svolta dall'otorino. L'importanza della corretta gestione della disfagia nel paziente con malattia neuromuscolare, ed in particolare nel paziente con SLA, permette di individuare e condividere il timing del posizionamento della PEG (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy), un tema molto discusso in letteratura, ci sono infatti evidenze circa la capacità di stabilizzare il peso corporeo e la capacità di prolungare la sopravvivenza (livello di evidenza B)^[4], ma non sufficienti evidenze supportano un miglioramento della qualità di vita. Sulla definizione del timing per la PEG oltre alla severità della disfagia particolare peso è attribuito alla funzione ventilatoria. Numerosi studi, infatti, evidenziano come i parametri respiratori costituiscano un importante elemento discriminativo; in particolare una FVC inferiore al 50% aumenta i rischi correlati alla procedura, come lo spasmo laringeo, infezione locale, arresto respiratorio^[18]. Da tali evidenze risalta come il monitoraggio della funzione deglutitoria non possa prescindere dalla corretta valutazione della funzione ventilatoria.

COMUNICAZIONE

La comunicazione per chiunque rappresenta un elemento essenziale per la relazione familiare e sociale. Nel soggetto con NMD è frequente la presenza di disturbi di tipo disartrico, nella SLA l'insorgenza di disartria con l'evoluzione verso l'anatria, rappresenta una delle manifestazioni più comuni indicative del coinvolgimento bulbare. La disartria ha inevitabilmente un grosso impatto dal punto di vista sia emotivo che sociale, coinvolgente non solo il paziente ma anche l'intero contesto familiare. Parallelamente alla gestione della disfagia, risulta dunque fondamentale la gestione dell'aspetto comunicativo, e necessita di una specifica competenza al fine di ridurre l'impatto disabilitante, di favorire il più alto grado di autonomia nella comunicazione e di preservare una efficace interazione interpersonale. Il ricorso a logopedisti formati nella gestione dei disturbi comunicativi nella malattia neuromuscolare è prioritario per l'addestramento del paziente all'utilizzo di strategie di economizzazione vocale che possano sostenere l'intelligibilità dell'eloquio

il più a lungo possibile, ma successivamente diventa indispensabile per avviare e monitorare i progetti di Comunicazione Aumentativa Alternativa (CAA). Nel momento in cui l'intelligibilità dell'eloquio compromette una comunicazione efficace, è indispensabile il ricorso a strategie adattative mediante la CAA, la cui modalità di accesso e di utilizzo comporta una accurata valutazione del paziente e del suo contesto di vita e va condivisa con l'intero complesso di partners comunicativi^[12]. I dispositivi per la CAA possono essere a bassa, media o alta tecnologia, e possono essere personalizzati per meglio rispondere alle esigenze del paziente e dei caregivers, partners nella comunicazione. Le strategie comunicative, infatti, includono tavole alfabetiche o simboliche, sistemi computerizzati su tablet, sistemi a puntamento oculare e sensori da adattare a seconda della motricità volontaria residua nelle diverse fasi evolutive della malattia e del profilo neuropsicologico e comportamentale del paziente. Recenti studi hanno valutato per i pazienti privi di controllo muscolare volontario anche la possibilità di utilizzare interfacce cervello-computer in grado di tradurre in tempo reale segnali elettroencefalografici^[19-20]. Questo tipo di strategia rappresenta una frontiera di studio da implementare al fine di ipotizzare nuove opportunità di comunicazione e controllo ambientale. Presso il Centro NMD della regione Marche è attivo un ambulatorio dedicato per la valutazione e il monitoraggio dell'aspetto comunicativo, gestito da medici fisiatristi e logopedisti. In prima istanza si analizza il contesto di vita, la motivazione del paziente, il profilo neuropsicologico e comportamentale e quindi la presenza di gesti motori residui funzionali ed efficaci per l'accessibilità ad un eventuale ausilio. Di primaria importanza è l'individuazione di un canale comunicativo adeguato e funzionale, a cui fa seguito la sperimentazione di molteplici ausili, ed una volta individuata la strategia comunicativa si procede con la personalizzazione e l'addestramento del paziente e dei caregivers all'utilizzo. L'impatto psicologico che un disturbo nella comunicazione può esercitare in una persona, può portare a resistenze nell'utilizzo di vie alternative alla comunicazione verbale, ma la CAA può migliorare la qualità di vita del soggetto consentendogli, non solo di mantenere l'interazione, ma anche di poter partecipare pienamente al processo decisionale^[21-2]. Al termine del progetto si esegue la prescrizione secondo le normative del

nomenclatore tariffario.

COMPROMISSIONE RESPIRATORIA

Il progressivo deterioramento della funzione muscolare a cui si assiste nella malattia neuromuscolare coinvolge anche la muscolatura respiratoria, compresa quella diaframmatica ed accessoria, provocando una sindrome restrittiva. La compromissione ventilatoria rappresenta la principale causa di ricoveri di urgenza e di decesso. Il deficit ventilatorio di tipo restrittivo causa riduzione della Capacità Vitale Totale ed aumento del Volume Residuo accompagnato da una normale o ridotta Capacità Funzionale.

Lo sviluppo di insufficienza respiratoria in pazienti con NMD è spesso insidioso, in particolare quando si instaura in concomitanza al progressivo decadimento della funzione deambulatoria. I sintomi di esordio della compromissione ventilatoria sono dispnea da sforzo ed ortopnea, tosse non produttiva, congestione toracica. Spesso i pazienti possono manifestare segni di ipoventilazione notturna, i cui segni possono essere difficoltà di addormentamento, sonno frammentato e cefalea mattutina. In alcuni casi può esserci ipoventilazione notturna anche in assenza di dispnea, in particolare nei pazienti tetraplegici^[22].

Il coinvolgimento della muscolatura delle vie aeree superiori può produrre sintomi aggiuntivi, quali le difficoltà nel parlare o deglutire, favorendo fenomeni di aspirazione associata alla presenza disfagia^[23]. Col progredire della malattia, la tachipnea a riposo può essere una manifestazione precoce, associata ad una diminuzione del volume corrente^[24]. Ciò nonostante, il problema respiratorio muscolare è spesso subclinico fino alla comparsa di insufficienza respiratoria avanzata a causa della paucità di segni clinici specifiche per debolezza dei muscoli respiratori. Alcuni pazienti hanno una sproporzionata debolezza del diaframma o dei muscoli intercostali che può portare alla respirazione paradossa. Tuttavia, quando entrambi i principali gruppi muscolari inspiratori sono colpiti allo stesso modo, i movimenti respiratori possono essere sincronizzati^[25].

Il reclutamento compensatorio di altri muscoli respiratori può essere un segno utile, rilevabile attraverso l'ispezione e la palpazione^[25]. Altri sintomi sono riassunti in tabella^[26].

Da quanto esposto si evince l'importanza di uno stretto monitoraggio longitudinale medico sia clinico che strumentale della funzione ventilatoria. Da quanto esposto si evince l'importanza di uno stretto monitoraggio

longitudinale medico sia clinico che strumentale della funzione ventilatoria.

Tabella - Symptoms and signs of respiratory impairment in neuromuscular disease

Symptoms	
Constitutional	
Generalized fatigue	
Weakness	
Cardiopulmonary	
Dyspnea	
Lower extremity edema	
Orthopnea	
Secretion retention	
Central nervous system	
Early morning headaches	
Daytime hypersomnolence	
Mood disturbances	
Psychiatric disorders	
Sleep	
Restless sleep	
Nightmares	
Enuresis	
Frequent arousals	
Signs	
Vital signs	
Tachypnea	
Tachycardia	
Respiratory	
Accessory chest and abdomen muscle use	
Paradoxical breathing pattern	
Diminished excursion	
Cardiac	
Distended neck veins	
Edema	
Increased P ₂	
Cyanosis	

Questa viene studiata mediante esame spirometrico, eroga, misurazione del picco di tosse. Dal momento che uno dei primi segni della compromissione ventilatoria è l'ipoventilazione notturna è utile il monitoraggio mediante polisonnografia con saturazione notturna. In letteratura sono diversi gli studi volti alla ricerca di definire i parametri più idonei alla definizione dell'insufficienza ventilatoria o del valore prognostico degli stessi. Le alterazioni ventilatorie sono imputabili non solo alla progressiva debolezza muscolare ma anche a modifiche nella conformazione della struttura toracica^[26]. In aggiunta ai volumi polmonari va misurata la forza muscolare, e le prove più comuni per saggiarla sono le pressioni massime statiche misurate alla bocca: Pressione Inspiratoria Massima (MIP) e la Pressione Espiratoria Massima MEP^[27-28]. Questi parametri permettono di saggiare il contributo di tutta la muscolatura inspiratoria ed espiratoria coinvolta e sono quindi direttamente proporzionali allo status di malattia. Il dato si ottiene facendo compiere al paziente un atto di inspirazione/ espirazione forzata entro un tubo con estremità chiusa in posizione seduta. Convenzionalmente la MIP è rilevata dal volume residuo mentre la

MEP dalla capacità polmonare totale, usando una clip nasale. I valori si registrano dopo un secondo di in/essufflazione. Riduzione di essi (MIP <80 cm H₂O e MEP <90 cm H₂O) sono indicativi di coinvolgimento dei muscoli respiratori^[29]. Queste metodiche sono influenzate dalla capacità del paziente di effettuare correttamente la prova e sono dipendenti dal sesso, età, postura, volume polmonare e tipo di interfaccia utilizzata^[30]. Metodi alternativi, riportati in letteratura non sono dipendenti dallo status funzionale del paziente e non richiedono uno sforzo respiratorio e sono:

- la Pressione Transdiaframmatica (Pdi): ossia la differenza di pressione tra esofago e stomaco, riflette la tensione sviluppata dalla membrana diaframmatica. Si ottiene inserendo una sonda espandibile in esofago e stomaco. Questa metodica seppur precisa, è da considerarsi invasiva viene spesso mal tollerata dal paziente oltre a non essere scevra di rischi^[31];
- il test di massima essufflazione nasale (SNIF) si rileva tramite un piccolo trasduttore di pressione inserito in narice ed il paziente produce una insufflazione nasale. Questo metodo risulta accurato e di più facile esecuzione rispetto alla MIP in pazienti con coinvolgimento bulbare per rilevare l'efficacia dei muscoli inspiratori^[24]. Il parametro in questione tuttavia rileva la funzionalità dell'intero sistema respiratorio e non da alcuna informazione circa lo status funzionale del diaframma. L'esame emogasanalitico consente di identificare la presenza di ipercapnia (PaCO₂ >45 mmHg), con acidosi respiratoria, ritenzione di bicarbonato e aumento dei lattati.

Presso il Centro NMD della Regione Marche, il paziente viene sottoposto al monitoraggio della funzione ventilatoria, mediante l'esame spirometrico, esame di facile utilizzo, non invasivo e a basso costo, e l'EGA, ogni tre-sei mesi, in accordo con la letteratura scientifica^[30-32]. In alcuni casi si esegue anche l'ossimetria notturna. Dalla letteratura valori di FVC da supino <80%, FVC da seduto <50% e MIP <60%, associati a saturazione notturna < 88% per più di 5 minuti e PaCO₂ >45 mmHg nel sangue arterioso, sono indicativi di insufficienza ventilatoria che pongono indicazione all'avvio della Ventilazione Non Invasiva (NIV)^[33-34].

Lo studio del profilo respiratorio, oltre ad essere importante per intraprendere adeguate misure di supporto ventilatorio, è un importante fattore prognostico.

Figura - Algoritmo del management respiratorio proposto dall'America Academy of Neurology^[13]



Valori normali di FVC e MIP correlano con una buona sopravvivenza ad un anno^[35]. Il valore della FVC inoltre, rientra nell'algoritmo proposto in letteratura per la definizione del timing per la PEG. Una FVC < 50% espone ad un incremento dei rischi nel corso del posizionamento della PEG, che potrebbero far declinare l'esecuzione della procedura.

Nel trattamento dell'insufficienza ventilatoria la NIV rappresenta un elemento efficace, con livello scientifico di evidenza di grado B, nel prolungare la sopravvivenza, nel rallentare il declino della capacità vitale forzata (livello di evidenza C)^[36]. L'avvio precoce della NIV consente di alleviare i sintomi dell'insufficienza ventilatoria, ampliando la ventilazione alveolare, migliorare la qualità del sonno, inoltre permette di contenere le complicanze polmonari con conseguente riduzione dei ricoveri ospedalieri^[36-21]. E' stato inoltre dimostrato che l'uso del supporto ventilatorio per più di 4 ore al giorno migliora la qualità di vita e rinviare la tracheotomia^[37,38-39].

Presso il centro NMD di Ancona l'addestramento all'uso della NIV avviene in regime di ricovero: inizialmente si eseguono prove nelle ore diurne a paziente sveglio con la supervisione medica, inizialmente si prova l'adattamento all'interfaccia e si settano i parametri, successivamente si incrementano le ore di ventilazione nel corso della notte, con l'obiettivo di arrivare ad almeno 4 ore di utilizzo. A distanza di circa un mese di utilizzo

della ventilazione a domicilio si esegue una prima rivalutazione clinica in regime ambulatoriale, con un medico specialista dedicato al monitoraggio della funzione ventilatoria. Ad ogni controllo longitudinale si esegue ripetono le indagini strumentali per verificare l'efficacia della ventilazione, a volte può essere utile ripetere anche la polisonnografia^[40]. Di rilevante importanza è l'assistenza meccanica alla tosse, tipo in/exsuffletor che supporta la funzione ventilatoria, intensificando l'insufflazione e la clearance bronchiale. Il protocollo prevede 3-5 cicli di insufflazione 2 volte al giorno. Il regolare utilizzo dell'assistenza meccanica alla tosse si attesta come efficace al fine di coadiuvare nella clearance delle secrezioni (livello di evidenza C) e ridurre le complicanze polmonari.

La gestione della funzione ventilatoria non può prescindere dalla comunicazione delle diverse strategie terapeutiche per il trattamento dell'insufficienza ventilatoria, ivi compreso l'avvio della ventilazione invasiva, mediante la tracheotomia e le scelte di fine vita^[41].

DEFICIT COGNITIVO-COMPORTAMENTALE

La gestione del paziente neuromuscolare non può prescindere dall'inquadramento e la diagnosi di una eventuale compromissione cognitivo-comportamentale per le ripercussioni più o meno evidenti che tale aspetto riveste sulla compliance del paziente alla diverse strategie terapeutiche sia sul carico assistenziale gravante sul caregiver. Circa il 30% dei malati di SLA sviluppa un impairment cognitivo, generalmente sotto forma di demenza fronto-temporale, che si può manifestare con alterazioni di tipo comportamentale tra cui modifiche della personalità, irritabilità, ossessioni, scarsa consapevolezza. La presenza di demenza fronto-temporale appare associato ad una ridotta aspettativa di vita, sono ancora pochi gli studi impegnati nel descrivere la sopravvivenza dei pazienti che sviluppano demenze di grado moderato^[42-44].

La compromissione cognitiva nella SLA può essere una sindrome disesecutiva^[40]. Un recente studio condotto Marwa Elamin et al. nel 2015 ha per la prima volta inserito l'assetto cognitivo all'interno di un algoritmo di definizione prognostica, alla luce del dimostrato valore predittivo negativo espresso dalla presenza di sindrome disesecutiva. Esistono evidenze di livello B asserenti la necessità di eseguire screening per le abilità cognitive e comportamentali dei pazienti con SLA. La valutazione dell'aspetto cognitivo

comportamentale contribuisce anche all'identificazione degli ausili più idonei per la comunicazione e per gli spostamenti come ad esempio verificare l'idoneità all'uso di carrozzina elettronica^[40].

Una revisione sistematica condotta nel 2016 sulla relazione tra fattori psicologici e qualità della vita (QoL) in pazienti con ALS mostra come elevate livelli di ansia e depressione correlino con la percezione di una peggiore QoL con tendenza a variazioni individuali nel corso della storia naturale della malattia. La modalità e la tempistica con la quale approcciare la depressione e l'ansia dato il loro impatto sulla QoL, dovrebbe essere oggetto di studi futuri^[42]. La psicologa che collabora con il Centro NMD di Ancona viene coinvolta sia per la valutazione dell'aspetto cognitivo-comportamentale che per il supporto psicologico del paziente ed eventualmente della sua famiglia, fin dal momento della diagnosi ed in ogni momento critico della storia naturale della patologia.

CONCLUSIONI

La presenza di un centro di riferimento per le NMD con alta specializzazione favorisce l'accesso dei soggetti affetti da malattia neuromuscolare alle migliori opportunità terapeutiche ed è dimostrato che questo correla con l'incremento della sopravvivenza^[1-2]. Il percorso elaborato dal centro NMD di Ancona ha tra gli obiettivi la riduzione del ricorso alle procedure di urgenza e in secondo luogo quello di favorire l'integrazione con la realtà territoriale, mediante il coinvolgimento del medico di famiglia, le strutture ospedaliere prossime al domicilio del paziente nonché i centri di riabilitazione che provvedono alla presa in carico domiciliare e, laddove possibile, anche con le realtà associative locali.

BIBLIOGRAFIA

- Chio A., Silani V., for the Italian ALS study group. Amyotrophic Lateral Sclerosis care in Italy: a nationwide study in neurological centers. *Journal of the Neurological Sciences* 191(2001) 145-150.
- Louisa Ng and Fary Khan (2012). *Multidisciplinary Rehabilitation in Amyotrophic Lateral Sclerosis*, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Prof. Martin Mauer (Ed.), ISBN: 978-953-307-806-9, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/amyotrophic-lateral-sclerosis/multidisciplinary-rehabilitation-in-amyotrophic-lateral-sclerosis>.
- Ng L., Khan F. & Mathers S. (2009). Multidisciplinary care for adults with Amyotrophic Lateral Sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*, Issue. 4, pp.CD007425,1469-493X (Electronic) 1361-6137 (Linking).
- Dalbello-Haas V, Florence JM, Krivickas LS. Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD005229. Doi:10.1002/14651858.CD005229.pub2.
- Lunetta C, Lizio A, Sansone VA, et al. Strictly monitored exercise programs reduce motor deterioration in ALS: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Neurol*. 2016 Jan;263(1):52-60.
- Chen A, Montes J, Mitsumoto H. The role of exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008 Aug;19(3):545-57, ix-x. doi: 10.1016/j.pmr.2008.02.003. Review.
- Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology*. 2009 Oct 13;73(15):1227-33. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bc01a4. Review.
- B J Traynor, M Alexander, B Corr, E Frost, O Hardiman. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1258-126.
- Silani [HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Silani%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10560636"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Silani%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10560636) V, Borasio [HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Borasio%20GD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10560636"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Borasio%20GD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10560636) GD. Honesty and hope: announcement of diagnosis in ALS. *Neurology*. 1999;53(8 Suppl 5):S37-9; discussion S40-2.
- Riva N, Agosta F, Lunetta C, Filippi M, Quattrini A. Recent advances in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2016 Jun; 263(6):1241-54. doi:10.1007/s00415-016-8091-6. Epub 2016 Mar 30).
- Radunović A, Mitsumoto H, Leigh PN. Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007 Oct;6(10):913-25. Review.
- Orsini M, Oliveira AB, Nascimento OJ et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis: New Perspectives and Update. [NeurologyHYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=amyotrophic+new+perspectives+and+update"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=amyotrophic+new+perspectives+and+update) Int. 2015 Sep 24;7(2):5885. doi: 10.4081/ni.2015.5885. eCollection 2015.
- Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009 Oct 13;73(15):1218-26. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bc0141. Review. Erratum in: *Neurology*. 2010 Mar 2;74(9):781. *Neurology*. 2009 Dec 15;73(24):2134.
- Ryazaburo H, Niro T, Takahauru N, Auris N. Larynx 31 (2004) 247-254: Longitudinal analysis of progression of dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis.)
- Chen A, Garrett CG. Original articles: otolaryngologic presentation of amyotrophic lateral sclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 132:500-4. doi:10.1016.
- Andersen PM, Borasio GD, Dengler R et al (2007). Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC working group. *Amyotroph Lateral Scler* 8(4):195-213.

- doi:10.1080/17482960701262376.
17. Ruppolo G, Schettino I, Frasca V et al. *Acta Neurol Scand* 2013;218:397-40: Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: prevalence and clinical findings.
 18. Edythe A, Robert MM, Kathryn M, Yorkston and Allen DH. *Dysphagia* 11:129-139 (1996): Management of oralpharyngeal dysphagia symptoms in amyotrophic lateral sclerosis.
 19. Sellers EW, Vaughan TM, WolpawHYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wolpaw%20JR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20583947" JR. A brain-computer interface for long-term independent home use. *AmyotrophHYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20583947>"* Lateral HYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20583947>" SclerHYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20583947>". 2010 Oct;11(5):449-55. Doi: 10.3109/17482961003777470.
 20. WolpawHYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wolpaw%20JR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12048038" JR, BirbaumerHYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Birbaumer%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12048038" N, McFarland DJ, PfurtschellerHYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pfurtscheller%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12048038" G, Vaughan TM. Brain-computer interfaces for communication and control. *ClinHYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12048038>"* HYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12048038>" NeurophysiolHYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12048038>". 2002 Jun;113(6):767-91.
 21. Pinker and Jackendoff 2005. *Cognition*, vol 95, no 2, pp 201-207. The faculty of language: what's special about it?
 22. Polkey MI, Lyall RA, Moxham J, Leigh PN. Respiratory aspects of neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:5-15.
 23. Smith PEM, Calverley PMA, Edwards RHT, Evans GA, Campbell EJM. Practical problems in the respiratory care of patients with muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1987;316:1197-1205.
 24. De Troyer A, Borenstein S, Cordier R. Analysis of lung volume restriction in patients with respiratory muscle weakness. *Thorax* 1980;35:603 - 610.
 25. Grinman S, Whitelaw WA. Pattern of breathing in a case of generalized respiratory muscle weakness. *Chest* 1983;84:770 - 772.
 26. C. Perrin, MD, J. N. Unternborn, MD, C. D' Ambrosio, MD, and N. S. HILL, MD Pulmonary Complication of chronic neuromuscular diseases and their management
 27. Bruschi C, Cerveri I, Zoia MC, Fanfulla F, Fiorentini M, Casali L, Grassi M, Grassi C. Reference values of maximal inspiratory mouth pressures: a population based study. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:790 -793.
 28. Leech J, Ghezzi H, Stevens D, Becklake M. Respiratory pressures and function in young adults. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:17-23.
 29. Polkey MI, Green M, Moxham J. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax* 1995;50:1131-1135.
 30. Noah Lechtzin MD *MHS Respir Care* 2006;51(8): 871-881.
 31. Syabbalo N. Assessment of respiratory muscle function and strength. *Postgrad Med J* 1998;74:208-215.
 32. Similowski T, Attali V, Bensimon G, Salachas F, Mehiri S, Arnulf I, et al, Diaphragmatic dysfunction and dyspnoea in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J* 2000;15(2):332-337.
 33. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, Mustafa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst rev* 2013; 3: CD004427.
 34. Consensus Conference. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. A Consensus Conference report. *Chest* 1999;116:521-534.
 35. Schmidt EP, Drachman DB, Wiener CM, Clawson L, Kimball R, Lechtzin N. Pulmonary predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis: use in clinical trial design. *Muscle Nerve* 2006; 33 (1): 127-132.
 36. Terzano C, Romani S. European Review for medical and pharmacological sciences 2015. Early use of non invasive ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: what benefits?; 19:4304-4313.
 37. Radunovic A, Annane D, Rafiq NK, Mustafa N. *Cochrane database sys Rev* 2013 Mar 28. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis. (3):CD004427.
 38. Hill NS. Ventilator management for neuromuscular disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23:293-305.
 39. Schiavina M, Fabiani A. Intermittent negative pressure ventilation in neuromuscular diseases. *Eur Respir Rev* 1993;3: 292-299.
 40. Elamin M, Bede P, Montuschi A, Pender N, Chio A, Hardiman O. Predicting prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a simple algorithm. *J Neurol*. 2015 Jun;262(6):1447-54. doi: 10.1007/s00415-015-7731-6. Epub 2015 Apr 11. PMID:25860344.
 41. Borasio GD, Shaw PJ, Hardiman O et al. Standards of palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of European survey. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. Vol.2, No.3, pp 159-164, 1466-0822.
 42. Beeldman E, Raaphorst J, Klein Twennaar M, de Visser M, Schmand BA, de Haan RJ. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jun;87(6):611-9. doi: 10.1136/jnnp-2015-310734. Epub 2015 Aug 17. The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update.
 43. Elamin M, Phukan J, Bede P, Jordan N, Byrne S, Pender N, Hardiman O. Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia. *Neurology*. 2011 Apr 5; 76(14):1263-9.
 44. Hu WT, Seelaar H, Josephs KA et al. Survival profiles of patients with frontotemporal dementia and motor neuron disease. *Arch Neurol*. 2009 Nov; 66(11):1359-64.
 45. RabkinHYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rabkin%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27496520" J, Goetz R, Murphy JM, Factor-HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Factor-Litvak%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27496520" LitvakHYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Factor-Litvak%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27496520" P, MitsumotoHYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mitsumoto%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27496520" H; ALS COSMOS Study HYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ALS%20COSMOS%20Study%20Group%5BCorporate%20Author%5D>" Group. *NeurologyHYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27496520>".* 2016 Aug 5. pii: 10.1212/WNL.0000000000003035. [Epub ahead of print] Cognitive impairment, behavioral impairment, depression, and wish to die in an ALS cohort.

L'area della post-acuzie: esiste veramente? O meglio è un termine che accomuna attività molto diverse e deve esser modificato radicalmente?

Alessandro Giustini

Ospedale Riabilitativo San Pancrazio - Arco (Trento), Gruppo Santo Stefano Riabilitazione

Riassunto. Il settore della post-acuzie ha registrato in questi anni una progressiva crescita in termini di posti letto attivi e di risorse impegnate. La corrente terminologia di "Area della PostAcuzie" appare fortemente equivoca perché comprende in se Lungodegenza e Riabilitazione ospedaliera, che hanno caratteristiche e finalità del tutto diverse e distanti e non ne definisce con chiarezza compiti e standard, con confusione di ruoli, dotazioni strutturali, competenze scientifiche e professionali e collocazione intra od extra-ospedaliera. Sarebbe senza dubbio più corretto ed utile parlare di post acuzie solo intendendo la Lungodegenza, magari insieme con le altre strutture distribuite nel territorio per residenza ed assistenza alle diverse condizioni di bisogno. Per la Riabilitazione appare invece evidente la necessità di organizzare la globalità delle attività riabilitative in Dipartimenti specifici ed unitari per territori e popolazioni di dimensioni adeguate che governino in appropriatezza ed efficacia tutte le strutture e servizi garantendo la continuità ma al tempo stesso la integrazione con gli altri settori /dipartimenti delle cure sanitarie e degli interventi socio-assistenziali. Il Progetto Riabilitativo Individuale indicherà le diverse attività del trattamento riabilitativo, gli obiettivi da raggiungere ed i parametri di valutazione.

Parole chiave: lungodegenza, riabilitazione, area post-acuzie

Abstract. The field of post-acute care has recorded a steady growth in recent years in terms of active beds and resources committed. The "Post Acute Care" current terminology strongly appears equivocal because it includes itself long-term care and rehabilitation, which have characteristics and purposes quite different and do not clearly defines tasks and standards, with the confusion of roles, structural resources, scientific and professional skills and intra or extra-hospital location. It would undoubtedly be more correct and useful use "Post Acute Care" only for the long-term care. Rehabilitation need to organize the rehabilitation activities in specific departments and unit. The Individual Rehabilitation Project will indicate the different activities of rehabilitative treatment, the objectives to achieve and evaluation parameters.

Keywords: long term care, rehabilitation, post acute care

INTRODUZIONE

Questo tema è all'attenzione sia scientifica che organizzativa da molti anni, senza purtroppo che sia stato possibile affrontare seriamente ne risolvere i numerosi problemi che comprende: problemi ben noti a tutti, le cui soluzioni sono a tutti altrettanto note e chiare, come ben note sono le conseguenze in termini di inefficienze, sprechi e negazione dei diritti di cure e di Salute per moltissimi cittadini.

Abbiamo come Fisiatri dato da sempre contributi alla costruzione di tali soluzioni a livello Ministeriale e Regionale, purtroppo con scarsissimi risultati concreti per la resistenza "conservatrice" di molti e la ottusità della burocrazia a tutti i livelli. Si producono Piani Nazionali, Documenti, Linee Guida, PDTA e

tanto altro ancora ma la loro applicazione è al massimo molto frammentaria e solo dopo moltissimi anni (non solo per la Riabilitazione purtroppo). A conferma di questa immobilità purtroppo voglio sottolineare come questo mio contributosia fondato su un ampio lavoro condotto nella Simfer nello scorso decennio con il grande contributo in primis di Pasquale Pace: le cose ben fatte vanno ricordate (anche se in questo caso per tentare di nuovo che siano realizzate). Ad esempio producemmo nel 2007 un documento:

QUALE GOVERNO CLINICO DELL'AREA DI MEDICINA RIABILITATIVA E POST ACUZIE

*Alessandro Giustini, Presidente ESPRM
Direttore Scientifico Ospedale Riabilitativo San*

*Pancrazio Arco (Trento) - Gruppo Santo Stefano-
Pasquale Pace, Segretario generale SIMFER
UOC di Medicina Riabilitativa INRCA/IRCCS -
Ancona - Agenzia nazionale per l'invecchiamento*

che nel 2009 costituì parte del Documento europeo:

*European Position Paper on Physical & Rehabilitation Medicine Programmes in Post-Acute Settings
Union of European Medical Specialists Section of Physical & Rehabilitation Medicine (in conjunction with the European Society of Physical & Rehabilitation Medicine)*

Peraltro il settore della post-acuzie, per quanto appunto non compiutamente definito e dai confini incerti, ha registrato in questi anni una progressiva crescita in termini di posti letto attivi e di risorse impegnate. Il termine di post-acuzie (che peraltro ha avuto un simile impiego di ambito internazionale) definisce quell'insieme di cure che vengono erogate non in presenza di fase di "acuzie" clinica dell'evento malattia-traumatismo e che è caratterizzato da precisi denominatori in ordine alla successione temporale e non agli obiettivi da perseguire.

Laddove si tenga ben presente che la discriminata è solo temporale e riferita basata sugli aspetti clinici (acuti o meno) delle condizioni patologiche (organi od apparati) e non tanto delle esigenze del loro trattamento, questa distinzione può esser funzionale.

Tener quindi presente come tutto ciò non coinvolge propriamente le caratteristiche di intervento a sua volta "acuto" ma specifico nell'ambito riabilitativo: infatti sappiamo bene (ed ICF lo ha definito benissimo) che i programmi di presa in cura riabilitativa debbono poter svolgere la propria azione modificando, con massima tempestività e quindi possibile massima efficacia, molteplici parametri oltre quelli biologici ma anche funzionali, contestuali, relazionali, motivazionali. Le condizioni di acuzie (che dovrebbe corrispondere a tempestività = efficacia) in Medicina Fisica e Riabilitativa sono del tutto diverse e solo talvolta si configurano in tempi simili ai semplici eventi bio-medici.

In generale per post acuzie deve intendersi l'area di intervento cui afferisce una utenza con situazione clinico funzionale caratterizzata da un ridotto bisogno di supporto continuo di intensività medica e infermieristica rispetto al settore della acuzie. Quindi non solo situazioni di post acuzie clinica ma anche situazioni, non terminali, connesse a patologie, sovente molteplici, croniche od a lenta evoluzione,

intervallate o no da riacutizzazioni clinico funzionali. Per sua natura l'area della Post-acuzie dovrebbe naturalmente realizzarsi tramite programmi di cura (o degenze) di impianto abbastanza prolungato nel tempo.

Altro parametro che si va ad intrecciare con tale impostazione è quello della "location" della area della post-acuzie: ospedaliera o extra-ospedaliera? La struttura per acuti abbisogna di organizzazione del lavoro, delle correlazioni multidisciplinari e dei tempi di lavoro molto rapidi e tempestivi, mentre l'altra no in quanto il superamento appunto dell'acuzie dovrebbe prevedere una attività terapeutica, spesso anche intensiva ma senza quelle caratteristiche di tempestività rispetto al rischio sempre presente di criticità nelle fasi acute. La disponibilità di tali procedure interdisciplinari (programmate) è peraltro necessaria, come pure è necessario altrettanto disporre della potenzialità di attivare interventi rapidi a fronte di fasi critiche.

A livello ospedaliero non pare utile ne possibile conciliare negli stessi spazi, aspetti organizzativi ed operativi in grado di rispondere a domande così diversificate. Quindi possiamo affermare che ogni struttura per acuti necessita di una sua organica e completa articolazione che comprenda tutte le discipline utili, compresa la Medicina Fisica e Riabilitativa per il necessario intervento rapido e tempestivo.

Mentre altrettanto le funzioni di cura post-acuta, che potrebbero forse più appropriatamente esser realizzate in strutture extra ospedaliere, residenziali o meno, debbono esser dotate delle necessarie potenzialità e collegamenti. Quindi di nuovo anche della presenza della Medicina Fisica e Riabilitativa.

La corrente terminologia di "Area della PostAcuzie" appare fortemente equivoca perché di comprende in se Lungodegenza e Riabilitazione ospedaliera, che hanno caratteristiche e finalità del tutto diverse e distanti e non ne definisce con chiarezza compiti e standard. Anzi tende a confonderne i ruoli, le dotazioni strutturali e le competenze scientifiche e professionali. Come pure tende a confonderne la collocazione intra od extra-ospedaliera, con terminologie che nel tempo si aggiungono e si sovrappongono tra loro (Territorio, Ospedali di Comunità, Continuità, Cure intermedie ...). Il chiarimento di queste criticità è essenziale per lo sviluppo di un sistema articolato ma organico e generalista di protezione della Salute, fondato sulla appropriatezza e sulla sostenibilità, a fronte della crescita della domanda di servizi a cui assistiamo in questi anni. Specialmente in un

momento di profonda riorganizzazione, anche per motivazioni finanziarie, della rete ospedaliera e territoriale in tutte le Regioni.

Più di recente è stato utilizzato un ulteriore termine che ulteriormente confonde: Long Term Care - Termine in se migliore di quelli utilizzati in passato (e che tende ad assorbire anche Cronicità) per l'approccio che sottolinea con maggiore forza la esigenza di continuità e di integrazione tra le diverse Cure, ma purtroppo ancora carente di una focalizzazione necessaria non più sulle problematiche medico-cliniche ma su quelle del Funzionamento della persona nel contesto della comunità e della vita

LA LUNGODEGENZA

Il termine di lungodegenza (spesso definita come Post-Acuzie, oppure come Medica o con altre aggettivazioni) lascia intuire una degenza ospedaliera a tempo prolungato e non ben determinato: una degenza più lunga" rispetto alla degenza molto "breve" caratteristica dei reparti per acuti, che sono ormai intorno ai 6 giorni di media. Nella pratica questa funzione, codificata nei flussi ministeriali con il codice di attività n. 60, individua una attività erogata in reparti ospedalieri a medio-bassa intensità assistenziale e rivolta a pazienti che, superata la fase acuta, necessitano di un ulteriore periodo di degenza per completare il ciclo di cure in un ambiente protetto. Il complesso di cure erogate ha prevalente carattere internistico, seppure talvolta accompagnato da programmi di riattivazione/riabilitazione.

L'adozione del nuovo modello di ospedale per acuti altamente tecnologico, indirizzato al trattamento di patologie acute complesse con degenze sempre più limitate alla fase prettamente acuta della patologia o del postintervento, anche per i pazienti complessi o fragili, comporta la necessità di garantire l'attivazione di una rete assistenziale integrata in grado di erogare cure flessibili per la assistenza delle fasi di post-acuzie, in considerazione anche del fatto che i pazienti giungono nella fase di post-acuzie in tempi sempre più rapidi e con problematiche cliniche sempre più complesse e non stabilizzate.

Altro indicatore essenziale che deve essere considerato in questo quadro è la necessità di garantire al paziente un contesto di carattere Ospedaliero: assistenza medico-infermieristica H24 causata dalla instabilità clinica del paziente. Laddove le condizioni del paziente non siano tali da richiedere tale copertura debbono essere utilizzate strutture diverse dall'Ospedale, le cui finalità saranno orientate

specificamente ai compiti assistenziali che verranno indicati. Numerosi pazienti cronici, in particolare anziani affetti da pluripatologie, difficilmente possono essere definiti stabili in senso assoluto e solo alcune tipologie di strutture residenziali, o nuclei all'interno delle stesse, sono in grado di affrontare e superare episodi di relativa instabilità che possono essere presentati dai pazienti. Il discrimine per l'appropriatezza del ricovero in ambiente ospedaliero è allora rappresentato come già detto da una condizione di instabilità clinica che necessita di presenza medico-infermieristica sulle 24 ore o da esigenze diagnostiche ad alta complessità, erogabili solo in quel setting assistenziale. D'altro canto, la necessità di finalizzare i posti letto ospedalieri a pazienti in condizioni critiche e bisognosi di cure ad alta intensità sanitaria a volte induce l'ospedale a inviare nelle post-acuzie pazienti molto compromessi, con una fragile stabilità e prevedibili rischi di impegnativa riacutizzazione clinica. L'analisi dei dati regionali sull'offerta di post-acuzie rispetto allo standard indicato nel Patto per la Salute evidenzia una situazione molto difforme con una carenza in alcuni territori e un eccesso di offerta in altri, quasi a dimostrare un'effettiva difficoltà in alcune realtà ad adottare efficaci indirizzi programmatori. Accanto a ciò, la difficoltà di individuare parametri precisi di appropriatezza rende concreta la possibilità di un utilizzo non corretto dei posti letto disponibili nelle diverse etichette utilizzate.

Infine, non in tutte le realtà si riesce a sottoporre tempestivamente i pazienti a una valutazione multidimensionale con la definizione del percorso assistenziale condiviso tra l'ospedale e il territorio. Altre volte le strutture di post-acuzie ospedaliera svolgono una funzione vicaria rispetto alle strutture territoriali appropriate per il paziente [Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) a diverso impegno assistenziale] a causa della carenza delle stesse. Sarebbe senza dubbio più corretto ed utile parlare di post acuzie solo intendendo la Lungodegenza, magari insieme con le altre strutture distribuite nel territorio per residenza ed assistenza alle diverse condizioni di bisogno non solo per anziani e disabili stabilizzati.

E LA RIABILITAZIONE?

Anche l'attività di riabilitazione, nella sua interesse e complessità organizzativa di rete, necessita di una simile valutazione per distinguere, in piena evidenza scientifica, le caratteristiche della fase di Acuzie Riabilitativa

da quelle successive caratterizzate da differenti parametri di intensività operativa, di complessità organizzativa e di compiti e finalità fino al mantenimento. Necessita quindi di individuare e definire parametri e standard specifici nella diverse fasi per configurare appunto la necessaria appropriatezza nella erogazione delle prestazioni e nell'utilizzo delle risorse dedicate. In realtà per la Riabilitazione si assiste già "sul campo" ad un netto cambiamento di ruolo e di attività nel quadro della riorganizzazione complessiva delle stesse attività per acuti: solo la presenza e tempestiva disponibilità ad agire (facendosi carico di soggetti sempre più instabili, critici e complessi) della Medicina Riabilitativa consente spesso alle altre discipline ospedaliere di poter giustificare con risultati efficaci il proprio intervento.

La acuzie riabilitativa si incardina sempre in una condizione di possibile e prevedibile modificabilità delle condizioni di "Funzionamento" della persona presa in carico in relazione a menomazioni o ai danni funzionali derivanti da patologie di ogni genere. Verosimilmente come già detto tale condizione può sovente sovrapporsi (od esser immediatamente successiva) alla condizione di acuzie bio-medica della patologia (o di una delle patologie) che sono all'origine di tali menomazioni/danni funzionali: tale integrazione si rende evidente nei cod.28 e 75, nonché per il cod.56 quando esso sia collocato in un contesto ospedaliero multi specialistico per rispondere tempestivamente alle diverse esigenze riabilitative in sinergia con la fase appunto acuta delle patologie. Come da sempre gli interventi di riabilitazione sono sviluppati spesso tramite un primo approccio in forma di Servizio nelle degenze medico-chirurgiche per valutare la trasferibilità ed impostare le prime fasi del progetto riabilitativo individuale e poi proseguono nella degenza specifica di riabilitazione. Laddove esista una prognosi riabilitativa che giustifichi il ricovero i trattamenti specifici debbono esser sviluppati con la massima tempestività per cogliere le condizioni ottimali del miglior recupero possibile: tale ricovero dovrà realizzarsi in ambiente di carattere ospedaliero o meno in relazione al bisogno clinico del soggetto; le modalità di trattamento possono esser con fasi intensive ed estensive in relazione alle condizioni generali del soggetto che ne deve trarre giovamento. In casi di questo genere la attività, ed il setting, dovranno esser in ambiente ospedaliero fino a che le esigenze di assistenza medico-infermieristica lo

giustificano; successivamente/alternativamente potranno esser collocate in ambiente extra-ospedaliero. Tuttavia in entrambe le condizioni il setting dovrà possedere prima di tutto tutte le caratteristiche proprie di un ambiente specificamente riabilitativo: le competenze e capacità professionali di tutto il personale presente (non solo quello medico e tecnico di riabilitazione ma anche tutto quello infermieristico e di assistenza), le soluzioni logistiche, ambientali, di attrezzature e spazi degenza della struttura, gli ambienti specifici di terapia (palestre, laboratori, piscine etc.), l'organizzazione degli orari, delle attività nell'arco di tutta la giornata, orientate anche alla presenza ed al coinvolgimento delle famiglie e dei care-giver nel Progetto Riabilitativo Individuale. Esistono però evidenti ed importanti fattori che tendono a distinguere queste due condizioni di Acuzie tra il campo strettamente bio-medico e quello propriamente riabilitativo; e questo produce importanti conseguenze in termini di appropriatezza, efficacia e quindi di tipologie di setting per la presa in carico e la cura. Infatti spesso la complessità della Acuzie bio-medica non consente invece sul piano riabilitativo una altrettanto importante ed intensa fase di trattamento: spesso tali fasi debbono esser affrontate sul versante riabilitativo solo con interventi volti a contenere i danni, prevenire e limitarne l'evoluitività verso danni secondari o terziari, preparare i successivi interventi riabilitativi intensivi, e con l'effettuazione di primi trattamenti e training specifici. Altrettanto spesso una fase di post-acuzie biomedica può esser il contesto ottimale per un interventi riabilitativo intensivo: le condizioni cliniche non sono ancora stabilizzate e questo consente anche sul piano funzionale una modificabilità che è la base del recupero intrinseco, mentre si può sottoporre il paziente ad un trattamento articolato, intenso, anche complesso, ed il soggetto stesso è nelle condizioni di sopportarlo attivamente traendone giovamento. Peraltro nei decenni scorsi la vastissima rete delle strutture definite di riabilitazione ex Art.26 hanno svolto un ruolo in origine essenziale per far fronte ad una popolazione di disabili in gran parte in età giovanile che non avevano altre possibilità di cura ed assistenza, evolvendo poi però in molti casi in strutture che automantengono la propria ragion d'essere senza una vera mission riabilitativa: mentre cresceva l'attenzione verso le problematiche sempre più ampie della Riabilitazione solo in pochi casi hanno invece operato una

trasformazione in vere e proprie strutture di riabilitazione intensiva od estensiva. Questo ha di fatto creato le condizioni per una gravissima confusione di ruoli e di compiti, facendo percepire talvolta l'intervento riabilitativo prevalentemente come cronico-custodiale, al massimo di mantenimento, senza una vera dimensione attiva di trattamento, di qualità della presa in cura e di verifica dei risultati. Fortunatamente l'immagine di capacità di intervento clinico e di cura che ha un inizio, una prognosi ed un termine, che possiede strumenti valutativi e terapeutici propri e specifici, che è l'unica reale della Medicina Fisica e Riabilitativa è stata sviluppata nelle strutture ospedaliere, nelle case di cura e nelle strutture ambulatoriali accreditate per le attività riabilitative.

Tuttavia pur a fronte di una positiva evoluzione delle strutture ospedaliere, la presenza in alcune Regioni di strutture dedicate alla riabilitazione territoriale ex Art.26 (e la mancanza in altre) ha comportato necessariamente la conseguenza, nel definire differenziati standard di offerta di riabilitazione ospedaliera, di grandi disparità tenendo conto appunto della presenza sul territorio regionale di strutture territoriali in grado di erogare interventi di riabilitazione successivi od alternativi, anche se molto raramente questa integrazione ha realmente funzionato.

Come pure raramente si è realizzato quanto teoricamente indicato nei "percorsi assistenziali e riabilitativi" per le principali condizioni cliniche in cui si dovrebbero integrare le attività di riabilitazione in alcune fasi con attività assistenziali, di residenzialità o meno. Questo anche a causa di una profonda disparità tra le disponibilità e le caratteristiche delle offerte, e delle strutture di residenza assistita nelle diverse tipologie (pur se nel Progetto Mattoni fu definito con precisione questo aspetto molto importante). Queste diverse esperienze, peraltro confrontandosi ed integrandosi tra loro, sono molto evolute alla luce di ricerche ed evidenze scientifiche, sulla base delle indicazioni internazionali, nella consapevolezza che l'intervento riabilitativo non si può limitare alla fase di degenza, intensiva o meno, né che l'attività ambulatoriale come era concepita fino ad oggi potesse esser adeguata alle esigenze di garantire una continuità e solidità dell'accompagnamento nella vita e nel domicilio per il soggetto riabilitato. ICF ha dato il contesto filosofico-culturale e scientifico a questa evoluzione. Questo percorso evolutivo "virtuoso" è stato positivamente chiarito prima con le Linee Guida del 1998 ed oggi con il Piano

di Indirizzo Nazionale 2011, in via di attuazione in molte regioni fornendo principi organizzativi per il complesso delle attività della riabilitazione. Occorre inoltre fare alcune considerazioni sulla descrizione e la remunerazione della casistica riabilitativa. Il sistema attualmente in uso è il sistema di classificazione che si basa sul DRG Grouper con riferimento alle Major Diagnostic Categories (MDC), configurantisi come il livello intermedio di aggregazione dei casi. Anche dai materiali prodotti nell'ambito del progetto "Mattoni" (Mattone 3 - Evoluzione del Sistema DRG Nazionale) si evidenzia che tale sistema mostra numerosi limiti, in quanto è stato ideato essenzialmente per la descrizione e remunerazione dell'attività per acuti.

Le MDC sono costituite da raggruppamenti molto ampi che contengono quadri morbosi, descritti in maniera sintetica, dissimili in particolare per le necessità riabilitative, per complessità e per utilizzo di risorse, pertanto non riescono a fornire una descrizione attendibile delle attività riabilitative né a individuare interventi isorisorse, infatti ogni MDC raccoglie uno spettro molto ampio di condizioni cliniche, di trattamenti e di costi di produzione. Tale condizione di estrema inadeguatezza degli MDC nella rappresentazione e descrizione dei bisogni dei pazienti e dei trattamenti erogati si è tradotta negli anni anche rispetto alla assoluta inadeguatezza dei criteri di accreditamento delle strutture di riabilitazione (ospedaliera ed extraospedaliera, intensiva ed estensiva) per i cod.56,75 e 28 producendo una profonda mancanza di correlazione tra competenze, dotazioni strutturali ed operative, attività prodotte dalle diverse strutture con i bisogni di cure dei pazienti ricoverati e con la valorizzazione finanziaria. Come indica il Piano Nazionale di indirizzo per la riabilitazione, ed in sinergia con questa revisione del sistema di remunerazione, è opportuna una revisione delle modalità e contenuti dell'accreditamento delle strutture dedicate alla riabilitazione realizzando una evidente relazione tra qualità e mission della struttura stessa con i compiti assegnati e le attività realmente svolte in favore dei pazienti. Da tutto ciò trae forza evidente la necessità di organizzare la globalità delle attività riabilitative in Dipartimenti specifici ed unitari per territori e popolazioni di dimensioni adeguate che governino in appropriatezza ed efficacia tutte le strutture e servizi garantendo la continuità ma al tempo stesso la integrazione con gli altri settori /dipartimenti delle cure

sanitarie e degli interventi socio-assistenziali.

CONTINUITÀ DI PRESA IN CURA

La Continuità delle Cure è oramai divenuto un “must” che si applica ad ogni aspetto della Sanità: questo è assolutamente giusto sia sul piano delle valutazioni scientifiche che su quello delle valutazioni organizzative e gestionali, in particolare (ma non solo) per la costante crescita delle problematiche legate ad affezioni croniche e cronicamente evolutive. Va intesa però anche come parte di una vera continuità socio-sanitaria ed assistenziale di cui ogni persona ha diritto (e bisogno) rispetto al sistema complessivo di tutela generalista che vogliamo difendere perché appare non solo il più giusto, ma anche il più efficace ed efficiente anche sul piano della difesa delle risorse della Comunità. L'evoluzione del contesto demografico ed epidemiologico delle moderne società post-industriali si traduce in una emergenza della “pluri-disabilità”, delle “co-morbidità” e in un costante aumento della complessità clinica, assistenziale, sociale ed etica, espressa dalla persone che si rivolgono ai sistemi socio-sanitari. Questo peraltro si associa nei tempi attuali ad una rapida trasformazione delle percezioni per tutti noi del concetto di “salute” sempre più interpretato come piena condizione di benessere che consenta la completa soddisfazione di ogni autonoma pulsione, interesse o volontà (a prescindere anche dalle molteplici patologie presenti).

Benessere che si fonda sulle dimensioni di Autonomia, Efficienza personale e soggettiva rispetto al Funzionamento nella vita e nella comunità. Viceversa il classico modello bio-medico di malattia (la cui assenza dovrebbe definire la Salute ed il benessere), caratterizzato da un approccio analitico-specialistico e “riduzionista”, non appare assolutamente efficace nel rispondere a queste problematiche. In ambito ospedaliero vengono accolte in molti casi Persone con disabilità singole o plurime, comorbidità e menomazioni ad interessamento pluriorgano, spesso con fragilità mediche e sociali concomitanti.

Il modello attuale delle cure ospedaliere (da cui discendono e dipendono le attività specialistiche e parallelamente la loro eccessiva fruizione e sopravvalutazione rispetto alle reali potenzialità rispetto alla Salute), prevalentemente e tradizionalmente organizzato per specialità settoriali o per singole problematiche, fa sì che queste persone vengano sottoposte ad interventi (spesso anche ripetitivi e molteplici) orientati al singolo problema emergente, senza un

approccio integrato/personalizzato ai loro diversi bisogni. Queste situazioni determinano spesso un alto assorbimento di risorse, assolutamente non giustificabile in termini di beneficio per la salute. Come pure determinano la marginalità delle attività complessive ed organiche che dovrebbero essere rivolte alle Persone (alla famiglia ed alla comunità che ne sono il contesto principale di cura e di inserimento). Marginalità che si manifesta in termini finanziario-organizzativi ma anche e fortemente in termini scientifico-culturali e formativi verso gli operatori e verso la società. Da tutto ciò discende una ulteriore motivazione rispetto alla necessità di una riflessione e una razionalizzazione dell'intera rete della cosiddetta post-acuzie (Lungodegenza e Riabilitazione) in ambito ospedaliero e nelle strutture e servizi territoriali per garantire alla persona con bisogni sanitari e/o assistenziali una risposta flessibile, nel rispetto dell'appropriatezza, della qualità e del corretto uso delle risorse, garantendo quanto più precocemente, con strumenti omogenei, la valutazione complessiva di quei bisogni e la definizione del Piano Assistenziale, condiviso tra ospedale e territorio ma sempre centrato sulle condizioni, tempi e luoghi di vita del soggetto. Le varie tipologie dei segmenti della rete devono essere chiaramente definite rispetto agli obiettivi clinico-assistenziali e ai coerenti requisiti di appropriatezza, in particolare per le strutture dedicate alle cure intermedie, e a specifici criteri di tipo clinico, assistenziale, riabilitativo e socio-ambientale. All'interno del Piano Assistenziale si inserirà il Progetto Riabilitativo Individuale laddove emergano bisogni e potenzialità di carattere riabilitativo: questo progetto indicherà le diverse attività (quando necessario anche ospedaliere o residenziali) specificamente di trattamento riabilitativo, gli obiettivi da raggiungere ed i parametri di valutazione.

BIBLIOGRAFIA

- Giustini A. et al Disability and human rights: the WRD as unique opportunity - *Eur J Phys Rehabil Med.*2012; 48:1,10.
- Grimby G, Melvin J, Stucki G. The international classification of functioning, disability and health: A unifying model for the conceptualization, organization and development of human functioning and rehabilitation research. Foreword. *J Rehabil Med* 2007; 39: 277-278.
- Piano Nazionale di indirizzo per la Riabilitazione - *Gazzetta ufficiale* 2011, Suppl. n.60.
- Stucki G, Cieza A, Melvin J. The international classification of functioning, disability and health: A

unifying model for the conceptualization of the rehabilitation strategy. *J Rehabil Med* 2007;39:279-285.






- Stucki G, Grimby G. Organizing human functioning and rehabilitation research into distinct scientific fields. Part I: developing a comprehensive structure from the cell to society. *J Rehabil Med* 2007; 39:293-298.
- White book on physical and rehabilitation medicine in Europe. Section of Physical and Rehabilitation Medicine Union Européenne des Médecins Spécialistes; European Board of Physical and Rehabilitation Medicine; Académie Européenne de Médecine de Réadaptation; European Society for Physical and Rehabilitation Medicine. *Eura Medicophys*. 2006;42: 292-332.
- World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF. Geneva: WHO; 2001.
- World Health Organization. World Bank. World Report on Disability. Geneva: WHO; 2011 <http://www.who.int/health>.



Corsi e Congressi di Interesse Riabilitativo



Elenco corsi e congressi

 <p>VIII CONGRESSO "PASQUALE PACE" <i>La Riabilitazione nella fase Acuta di insorgenza della Disabilità</i></p> <p>Ancona, Auditorium Ospedali Riuniti, 6 – 7 ottobre 2016</p> <p>Gruppo Regionale SIMFER Marche</p>	 <p>44° Congresso Nazionale Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa</p> <p>LA MEDICINA RIABILITATIVA</p> <ul style="list-style-type: none"> ↳ Dall'ospedale al territorio ↳ Il dolore nelle disabilità ↳ Tecnologie e metodiche a confronto <p>Edizi 23-26 ottobre 2016 Hotel Veridica</p> <p>Presidente del Congresso Piero Di Leo</p>
 <p>MENTI ATTIVE La ricerca in Riabilitazione nelle Marche</p> <p>Osimo • 25 novembre 2016</p> 	<p>La Breast Unit incontra i Medici di MG e la popolazione</p> <p>Fano (PU) • 2 dicembre 2016</p> 

con il contributo di:





ISBN 978-88-6068-1201



9 788860 681201