

Editoriale

De Simoni A

Gentili lettori,

ben trovati in questo nuovo anno, che iniziamo con slancio dandovi il benvenuto sulle pagine della prima edizione 2016 del nuovo On Medicine, in cui troverete interessanti contributi scritti per voi da prestigiosi esponenti di differenti aeree specialistiche.

Vi ringraziamo per l'entusiasmo con cui avete aderito alla proposta di inviarci vostri contributi spontanei: ne sono arrivati numerosi, infatti già in questo numero vi presenteremo i primi due che abbiamo selezionato, mentre gli altri sono ora in via di valutazione per le prossime pubblicazioni. Continuate a inviarci i vostri articoli!

Apriamo il numero con un'intervista al professor Vito Leonardo Miniello, del Dipartimento di Assistenza Integrata, Scienze e Chirurgia Pediatrica dell'Università Aldo Moro di Bari e Vicepresidente della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale, che ci ha offerto il suo punto di vista in tema di oli vegetali, spiegandoci, con il supporto delle evidenze di Letteratura, che cosa si celi dietro alla controversia sulla presenza di olio di palma negli alimenti di largo consumo, che cosa sia esattamente questo ingrediente e quali siano realmente i suoi effetti sulla nostra salute e, soprattutto, su quella dei nostri figli.

Subito a seguire, nella sezione focus, spostiamo l'attenzione sul tema dell'antibiotico-resistenza, un problema di salute pubblica che impatta fortemente sulla morbosità e sui costi per il sistema sanitario.

Un recente studio¹ condotto in 25 ospedali comunitari nel Sud-est degli Stati Uniti ha infatti evidenziato che dal 2008 al 2012 sono quintuplicati i nuovi casi di infezione da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (una classe di antibiotici).

Proprio sul tema della resistenza batterica delle Enterobatteriacee, che dimostra di assumere un ruolo sempre più rilevante, si focalizza il primo dei contributi spontanei che ci avete inviato e che abbiamo deciso di pubblicare: vi presentiamo i risultati di uno studio clinico condotto presso il Presidio Ospedaliero G. Moscati di Aversa, dove un team di ricercatori ha cercato di rilevare la presenza di un particolare ceppo di Enterobatteri resistenti al trattamento farmacologico, gli Enterobatteri produttori di β -lattamasi a spettro esteso, che negli ultimi anni stanno causando un aumento dei fallimenti terapeutici.

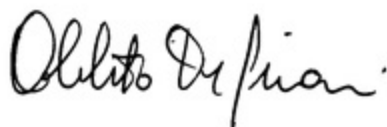
Un'altra condizione che ha mostrato di avere un enorme impatto su mortalità e sui costi socio-sanitari è rappresentata dalla Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva, una patologia cronica di complessa genesi e difficile gestione su cui abbiamo realizzato per voi un approfondimento in questo numero. L'articolo, scritto a più mani da un team di esperti Pneumologi italiani, fornisce un excursus sulla malattia, sulla diagnosi e trattamento, sottolineando come sia importante riconoscere tempestivamente questa condizione per assicurare un approccio più efficace che si traduca, alla fine di tutto, in una migliore qualità di vita per il paziente che ne è affetto.

Chiudiamo il numero con il secondo dei vostri contributi spontanei, il parere del Farmacologo, offrendovi un interessante contributo dal titolo "Gestione del farmaco in ospedale: modelli organizzativi e nuove tecnologie". L'Autore dell'articolo, farmacista ospedaliero a Milano, spiega come l'impiego di medicinali all'interno degli Ospedali sia la singola più frequente causa di eventi avversi e indesiderati, ma sottolinea anche come, oltre agli errori legati alle proprietà farmacologiche intrinseche di un trattamento, sussistano anche errori di terapia basati prevalentemente sull'impiego stesso del farmaco. L'abbattimento di questo tipo di errore può comportare una cascata di miglioramenti non solo per il paziente, ma anche dal punto di vista clinico, organizzativo, amministrativo ed economico.

A questo punto non mi resta che augurare a tutti voi buona lettura, dandovi appuntamento sulle pagine del prossimo numero di On Medicine.

1. Thaden JT et al. Rising rates of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in community hospitals: a mixed-methods review of epidemiology and microbiology practices in a network of community hospitals in the southeastern United States. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014 Aug;35(8):978-83

Il direttore responsabile

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Roberto De Fian".

[Back to home](#)

Olio di palma: dal biberon allo snack

Miniello VL

*Fino ad un passato relativamente recente alimentarsi equivaleva a soddisfare i fabbisogni nutritivi. Numerose evidenze scientifiche prodotte nel corso degli ultimi decenni hanno dimostrato che un'alimentazione sana ed equilibrata è una condizione indispensabile per garantire un buono stato di salute, nel breve e lungo termine. Secondo la teoria del **programming nutrizionale**, postulata dall'epidemiologo britannico David Barker, il regime dietetico dell'età evolutiva è in grado di condizionare il destino biologico dell'individuo adulto, mediante anche l'ottimizzazione della composizione del microbiota intestinale, 'organo' batterico con vitali funzioni metaboliche e immunologiche.*

La recente revisione 2012 dei LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana) ha prestato particolare attenzione all'associazione tra malattie croniche non trasmissibili (cardiovascolari, respiratorie, neoplastiche, diabete) e assunzione di alcuni nutrienti (acidi grassi saturi, grassi trans, zuccheri raffinati).

*Nel corso degli ultimi decenni si è radicato in contesti sociali con stile di vita occidentale il timore nei confronti dei grassi, in particolare di quelli saturi, dimenticando che tali macronutrienti rappresentano la principale fonte di energia per il nostro organismo. Si impone, pertanto, la necessità di fare luce su alcuni aspetti scientifici spesso culturalmente mistificati. Ne abbiamo parlato con il **professor Vito Leonardo Miniello, docente di Nutrizione Pediatrica dell'Università di Bari 'Aldo Moro' e vicepresidente nazionale della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS)**. L'esperto ci ha fornito un eminente quanto prezioso punto di vista, supportato dall'analisi delle più recenti evidenze.*



Prof. Vito Miniello

Cosa si intende per oli tropicali e perché se ne parla così tanto?

I cosiddetti **oli tropicali** (olio di cocco, di palma e di palmisto) rappresentano una beffa della natura. Difatti, a differenza di altri oli vegetali quali olio d'oliva e di semi (notoriamente ricchi di benefici acidi grassi insaturi), gli oli tropicali contengono un'elevata percentuale di **acidi grassi saturi** (92% nell'olio di cocco, 82% nell'olio di palmisto e 49% in quello di palma). L'olio di palma, estratto dalla polpa (mesocarpo) del frutto di alcune varietà di palma, ha pertanto una composizione in grassi saturi (palmitico, miristico e laurico) più simile al burro. La sua versatilità nella lavorazione e soprattutto il basso costo (meno di un terzo dell'olio di soia) hanno favorito la rapida espansione del suo utilizzo nell'industria alimentare, come pure dell'olio di palmisto, estratto dal nocciolo del frutto.

Da decenni gli oli tropicali hanno invaso il nostro quotidiano alimentare ma, per una ingiustificabile lacuna normativa, sono stati sdoganati sull'etichetta del prodotto finito con il termine rassicurante di 'oli vegetali'. Ovvio che siano vegetali, ma con una elevata percentuale di grassi saturi, peculiare dei grassi animali.

Al fine di garantire trasparenza, a partire dal 13 dicembre 2014 il Regolamento dell'Unione Europea impone di specificare nella composizione dei prodotti alimentari il tipo di olio o grasso utilizzato. Nonostante tale direzione rappresenti un inconfutabile progresso culturale, lo spirito della legge risulterebbe inficiato se il consumatore (come spesso avviene) non è in grado di interpretare tipologia di olio e soprattutto la relativa percentuale di grassi **saturi**, spesso attribuiti solo ad alimenti di origine animale.

Da dove parte la “guerra” agli oli tropicali?

Da oltreoceano e da una sponda non del tutto disinteressata. A partire dalla metà degli anni '80 un gruppo attivista di consumatori statunitensi, associati in un ambiguo *Center for Science in the Public Interest*, lanciò una campagna mediatica contro gli oli tropicali, accusati di contenere concentrazioni elevate di acidi grassi saturi, indicati con l'acronimo SFA (*Saturated Fatty Acids*). L'agguerrita crociata brandiva un *report* pubblicato nel 1961 dall'*American Heart Association* e da successivi lavori scientifici i cui risultati sembravano confortare la classica “ipotesi lipidica”: l'elevata assunzione di SFA incrementa il tasso ematico di colesterolo totale e di quello “cattivo” LDL (*Low-Density Lipoprotein*), a sua volta responsabile dello sviluppo di placche ateromatose e dell'aumentato rischio di malattia coronarica (CHD, *Coronary Heart Disease*). A differenza di quanto comporti un elevato apporto di acidi grassi polinsaturi.

Quali provvedimenti furono adottati?

Industrie alimentari, ristoranti e catene *fast food*, sensibilizzati da questi santoni del *Public Interest*, realizzarono prontamente lo *switch* a favore dell'olio di soia, ignorando (forse) che, per garantire proprietà organolettiche, stabilità termica e una lunga vita di scaffale, l'olio di soia veniva sottoposto al processo chimico di idrogenazione. Risultato? Il prodotto finito conteneva i sedicenti “grassi *trans*” la cui aterogenicità è ampiamente documentata. Al pari degli acidi grassi saturi, difatti, quelli *trans* incrementano il colesterolo LDL ma, diversamente dagli SFA, riducono il colesterolo “buono” HDL (*High Density Lipoprotein*) e innalzano il livello plasmatico di trigliceridi. Tali parametri sono associati ad un maggior rischio di sviluppare malattie cardiovascolari. In altre parole, i grassi *trans* risultano essere decisamente più dannosi dei saturi naturali.

Per decenni i *trans*, solidificati artificialmente e indicati sulle etichette come ‘grassi vegetali idrogenati’, hanno imperversato in prodotti da forno e di pasticceria, gelati, surgelati, margarine, estratti, sughi pronti, patatine fritte e popcorn. Per onestà di cronaca va ricordato che il movimento fu in parte sponsorizzato dall'*American Soybean Association*, che tra l'altro coniò il termine ‘oli tropicali’. Anche al lettore meno diffidente apparirà dunque palese il conflitto di interesse di un *Center for Science* che riceve fondi da una delle più potenti lobby internazionali di produttori della soia.

Nel 2006 la FDA (*Food and Drug Administration*) impose ai produttori di segnalare nell'etichetta nutrizionale l'eventuale presenza di grassi *trans*. Il 16 giugno 2015 l'autorità governativa statunitense ha pubblicato un documento di portata storica in cui si vieta alle aziende alimentari di utilizzare grassi *trans*, concedendo un periodo di conformità di tre anni per riformulare prodotti senza grassi parzialmente idrogenati. In Europa il vuoto normativo è stato tamponato da... pareri!

Nel 2010 l'EFSA (*European Food Safety Authority*) ha ribadito la correlazione tra assunzione di grassi *trans*, ipercolesterolemia e insorgenza di cardiopatie, limitandosi però a suggerirne la riduzione. Proposta che, ad oggi, è stata raccolta solo dalla Danimarca ma relegata, nel nostro Paese, a meritorie iniziative di singoli produttori.

Gli acidi grassi saturi sono dunque accusati ingiustamente?

Nell'ambito dell'11° Congresso della ISSFAL (*International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids*), tenutosi a Stoccolma nel 2014, Philippe Legrand ha dichiarato perentorio che “gli acidi grassi saturi sono nutrienti, non veleni”. Oltre a fornire energia, difatti, svolgono specifiche funzioni fisiologiche di vitale importanza. Una *pooled analysis* di studi osservazionali ha concluso che il rischio di coronaropatia si riduce solo quando gli SFA sono sostituiti da acidi grassi polinsaturi, ma non da monoinsaturi (acido oleico) o carboidrati semplici (quelli ad alto indice glicemico sono associati a un maggior rischio di malattia coronarica).

Parliamo nello specifico dell'olio di palma, di recente sul banco mediatico degli imputati.

Un recente studio (2014) condotto dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche ‘Mario Negri’ ha ridimensionato i possibili effetti sfavorevoli dell'uso alimentare di olio di palma. L'indagine dimostra che il rischio vascolare e coronarico tende a

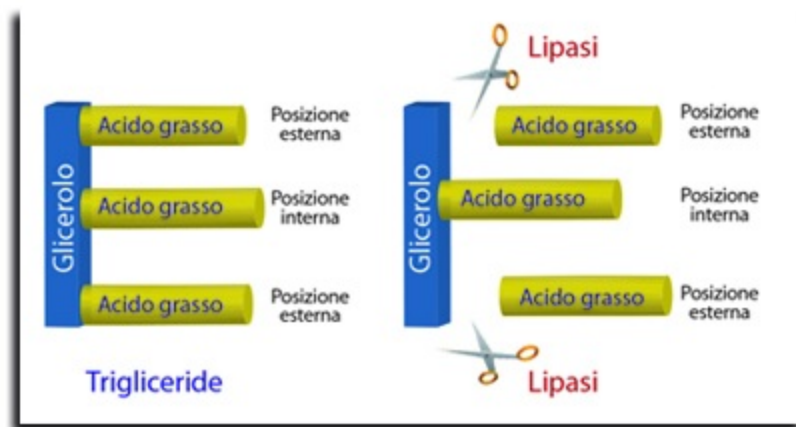
ridursi se nel regime dietetico l'acido palmitico sostituisce gli acidi grassi *trans* (i famigerati *parzialmente idrogenati* delle etichette). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indica come valore guida un'assunzione di SFA al di sotto del 10% dell'apporto calorico giornaliero. In definitiva, una sana alimentazione deve fare i conti con la qualità e la quantità dei grassi che assumiamo.

È doveroso inoltre precisare che l'acido laurico, componente principale dell'olio di cocco e di palmisto, ma presente anche nel latte umano (6,2% dei grassi totali), riduce sensibilmente il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL, marker predittivo di patologia cardiaca, grazie alla capacità di incrementare il colesterolo HDL.

Recenti posizioni scientifiche invitano dunque a non demonizzare l'olio di palma in quanto tale. La considerevole quota di SFA presente nell'olio di palma è difatti controbilanciata da un 39% di grasso monoinsaturo (acido oleico) e da una non trascurabile percentuale (11%) di polinsaturi, rappresentati prevalentemente dal linoleico, acido grasso essenziale. Da un punto di vista epidemiologico non vi sono, tra l'altro, evidenze che associno il consumo di olio grezzo di palma (*red palm oil*) con un incremento della prevalenza di patologie cardiovascolari in popolazioni asiatiche che ne fanno largo uso da secoli. Le motivazioni sono probabilmente riconducibili a specifiche prerogative compositive: presenza di antiossidanti, rapporto tra grassi saturi e insaturi, peculiare posizione degli acidi grassi nel trigliceride. Non va dimenticato che l'olio di palma nativo e, in parte, altri oli tropicali, contengono fitonutrienti a valenza antiossidante quali carotenoidi (precursori della vitamina A), vitamina E (tocoferoli e tocotrienoli), polifenoli, fitosteroli, coenzima Q10. Parte di queste sostanze bioattive persiste anche dopo il processo di raffinazione.

Siamo sulla strada dell'assoluzione?

Prima di formulare una assoluzione piena sarebbe opportuno evitare il facile linciaggio mediatico. Al fine di contrastare la saga della disinformazione è doveroso considerare l'eterogeneità strutturale e funzionale dei vari trigliceridi. Queste molecole hanno la forma di una 'forcina' con tre 'denti' costituiti da acidi grassi (saturi, monoinsaturi o insaturi) agganciati a un 'dorso' (glicerolo). La digestione dei trigliceridi si realizza in presenza di enzimi (lipasi) che agiscono staccando soltanto i due 'denti' esterni.



Attività stereospecifica degli enzimi lipasi sui trigliceridi.

Da un punto di vista metabolico la comunità scientifica ritiene che la distribuzione posizionale degli acidi grassi nell'ambito del trigliceride sia di cruciale importanza. Studi clinici condotti sull'uomo e su modelli animali hanno difatti dimostrato che la posizione degli acidi grassi nel trigliceride esercita due differenti effetti sul colesterolo plasmatico: neutrali o di riduzione se gli SFA a catena lunga come l'acido palmitico sono in posizione esterna; moderatamente iper-colesterolemici, se esterificati all'interno.

L'oleina di palma, ottenuta dal frazionamento dell'olio grezzo, contiene una quota esigua (7-11%) di acido palmitico in posizione interna, che è occupata in modalità preponderante (circa l'87%) da acidi grassi insaturi (oleico e linoleico). Nonostante l'oleina di palma e i grassi animali (lardo) presentino percentuali compositive simili in grassi saturi, monoinsaturi e polinsaturi, la posizione degli acidi grassi nel trigliceride è strutturata diversamente: nell'olio di palma il 70% di acido palmitico è posizionato esternamente, mentre nei grassi animali la maggior parte di palmitico (70%) la si

ritrova internamente. Considerando che in tale posizione gli acidi grassi sono soggetti a un maggior assorbimento, alcuni ricercatori hanno ipotizzato che l'acido palmitico dell'olio di palma risulti meno ipercolesterolemico e aterogeno dei grassi animali.

Quali sono i capi di imputazione a carico dell'olio di palma?

In una metanalisi pubblicata nel 2015 dal prestigioso *Journal of Nutrition* le evidenze relative agli effetti dell'olio di palma sul profilo lipidico risultano meno confortanti di quanto sostenuto dall'Istituto di Ricerche 'Mario Negri'. La revisione sistematica dimostra infatti che, rispetto ad altri oli a basso tenore di SFA, il consumo di olio di palma comporta l'incremento del colesterolo totale, colesterolo LDL e HDL (innocuo). Il lavoro evidenzia che i risultati di trial condotti in Asia o finanziati dall'industria alimentare attribuiscono all'olio di palma effetti sul colesterolo cattivo LDL meno consistenti di quanto riscontrato da studi pubblicati in Occidente o sostenuti da istituzioni governative. Inoltre, comparando l'olio di palma con grassi animali, la distribuzione posizionale dell'acido palmitico nel trigliceride non sembrerebbe influenzare l'azione finale sul profilo lipidico. È stato dimostrato che il consumo di lardo (39% di grassi saturi con acido palmitico prevalentemente posizionato internamente) induceva una modesta, ma significativa, riduzione del colesterolo totale e del rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL, rispetto alla stearina di palma. Va comunque precisato che negare l'influenza metabolica della posizione degli acidi grassi sulla base dei risultati derivanti da due soli studi risulta un'asserzione scientificamente debole. Infine, è doveroso citare il problema che ruota intorno alla cosiddetta *proteina p66Shc*. Con la complicità di un regime alimentare ricco di grassi e zuccheri semplici è stato registrato nel corso degli ultimi decenni l'allarmante incremento di obesità e malattie metaboliche come il diabete di tipo 2 (NIDDM). Rispetto ai soggetti sani, i diabetici presentano una sensibile riduzione delle cellule β pancreatiche, produttrici di insulina. La perdita di tali cellule è riconducibile al processo di *apoptosi*, una prematura 'morte programmata' indotta dall'assunzione cronica di acidi grassi saturi, fenomeno definito con il termine *lipotossicità*. Di contro, gli acidi grassi polinsaturi garantiscono una benefica azione protettiva. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio multicentrico della Società Italiana di Diabetologia (SID), finalizzato a valutare i rapporti esistenti tra eccessiva assunzione di palmitato (principale acido grasso presente nel sangue), obesità viscerale e sviluppo di NIDDM. I ricercatori della SID hanno individuato nella proteina p66Shc, potente induttore di stress ossidativo, il principale responsabile della decimazione di cellule β . Per gli autori del lavoro un regime dietetico ricco di grassi saturi e, in particolare, di palmitico, principale componente dell'olio di palma, ma significativamente presente anche in prodotti lattiero caseari, provocherebbe un selettivo incremento della proteina p66Shc. In soggetti obesi tale processo sarebbe responsabile di NIDDM e delle sue complicanze. Ancora una volta la prevenzione è sinonimo di equilibrio e moderazione.

Alla luce di queste considerazioni, gli alimenti per lattanti (latte formula), che contengono olio di palma, sono da considerarsi sicuri?

La *querelle* sul ruolo aterogeno degli oli tropicali non poteva risparmiare i produttori di latte formula che li utilizzano, insieme ad altri oli vegetali, al fine di mutuare una fondamentale quota calorica che gli acidi grassi garantiscono e di mimare un profilo lipidico simile a quello che si riscontra nei piccoli allattati al seno. Il latte materno, alimento naturale specie-specifico, viene legittimamente considerato un complesso sistema biologico dinamico e inimitabile. L'elevata biodisponibilità dei suoi nutrienti strutturali e funzionali, la presenza di cellule, un sofisticato network di fattori bioattivi conferiscono alla sua composizione dignità di *gold standard*.

Considerando che l'acido palmitico, presente nel latte materno con una quota compositiva considerevole (20-25% dei grassi saturi), riveste un ruolo cruciale sia funzionale sia trofico nelle prime fasi della crescita post-natale, risulta opportuno smarcarsi dal pattugliamento di rigidi fronti culturali.

Il latte formula (destinato a lattanti che non possono essere gratificati dal seno materno) rappresenta il risultato di una sfida tecnologica e scientifica affrontata da anni con impegno ma risolta solo in parte, in quanto non possono imitare l'universo nutritivo e funzionale del latte materno. Le differenze tra il latte di donna e quello vaccino (da cui derivano i latti formula) sono sostanzialmente qualitative: nel latte materno risultano ottimali il rapporto compositivo dei grassi insaturi (essenziali e polinsaturi) e l'assorbimento di quelli saturi (principale fonte energetica per il lattante), in virtù

della specifica strutturazione dei trigliceridi. L'acido palmitico, abbondante in entrambi i tipi di latte (20% degli acidi grassi totali), prevale in posizione interna nel latte materno (70%), esternamente nel *blend* degli oli vegetali del latte formula (80%).

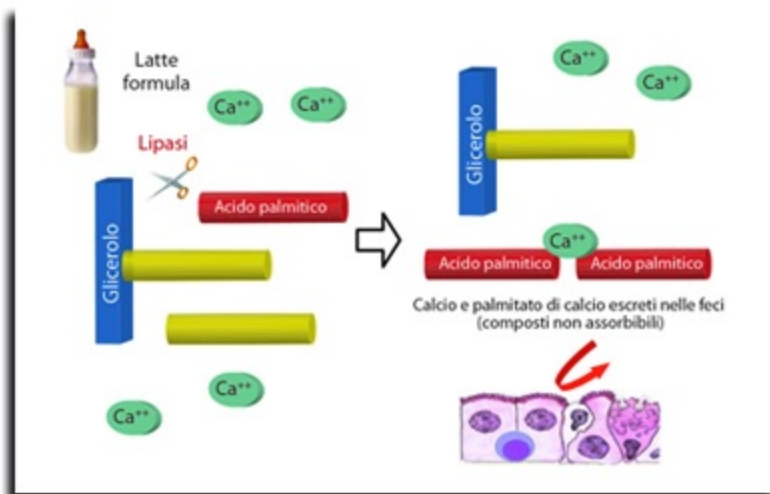


Posizione dell'acido palmitico nei trigliceridi del latte.

Le lipasi (enzimi deputati alla digestione dei trigliceridi) agiscono solo in posizione esterna, liberando due acidi grassi e un monogliceride. Nel latte materno l'acido palmitico, posizionato internamente alla 'forcina' (trigliceride), viene assorbito sotto forma di monogliceride, mentre nel latte formula la sua posizione esterna, sito d'azione delle lipasi, comporta la liberazione di ingenti quantità di acido palmitico libero che, legandosi al calcio (preponderante nel latte vaccino da cui i formula derivano), forma composti insolubili di palmitato di calcio. Questi, non potendo essere assorbiti, vengono escreti con le feci inducendo stipsi, aumentata consistenza delle feci, ridotto assorbimento di calcio e di palmitato.



Digestione dei trigliceridi nel latte umano.



Digestione dei trigliceridi nel latte formula.

Per concludere, prof. Miniello, quale comportamento dobbiamo assumere nei confronti dei grassi ed in particolare degli oli tropicali, onnipresenti nei nostri alimenti?

La moderazione rappresenta un razionale alternativo a una dieta di negazione e alla demonizzazione di componenti alimentari quali i grassi. A fronte delle esigue quantità di olio di palma utilizzate nel latte formula per garantire un adeguato apporto lipidico, l'imputazione a carico degli oli tropicali andrebbe piuttosto indirizzata sul loro abuso nella prima infanzia, quando i nostri bambini vengono legittimati a scegliere uno snack perché condizionati dal gadget di turno o dall'immagine dell'eroe preferito, quando imperversano "consigli per gli acquisti" su merendine farcite e patatine dorate, mandati in onda durante la fascia oraria a protezione specifica. A tavola i genitori dovrebbero sollecitare la curiosità dei bambini verso la scoperta gastronomica di quei piatti che fanno parte della nostra cultura (il modello alimentare mediterraneo), promuovendo il valore del dialogo familiare, la gratificazione visiva e gustativa di cibi sani (frutta e verdura di stagione, legumi, dolci preparati in casa), fattori che rappresentano le fondamenta del rito alimentare dell'antico focolare. Per mediare un sano equilibrio tra il piacere e la tradizione gastronomica basterebbe guardarsi alle spalle e visitare un frantoio. Non prima di aver abbracciato un tronco secolare d'ulivo, nodoso e sacro come i nostri nonni.

Per una trattazione più esaustiva dell'argomento e consultare la bibliografia si rimanda alla lettura del III numero della Rivista di Pediatria Preventiva e Sociale del 2015, disponibile al sito www.sipps.it

A cura di: Miniello VL, Dipartimento di Assistenza Integrata, Scienze e Chirurgia Pediatrica, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Università di Bari "Aldo Moro"

Andamento di Enterobatteri produttori di β -lattamasi a spettro esteso dal 2008 al 2014 presso il P.O. "G. Moscati" di Aversa

Cusano E, Cassarano M, Di Guida C, Fedele G, Mungiguerra M

La resistenza batterica sta assumendo un ruolo sempre più rilevante per diverse specie batteriche, soprattutto per quanto riguarda le Enterobacteriacee, le quali tra i diversi meccanismi di resistenza, hanno acquisito la capacità di produrre ESBL e, grazie a ciò, si stanno diffondendo sempre più nei nosocomi. Lo scopo dello studio è quello di rilevare la presenza di tali ceppi nel P.O. "G. Moscati" di Aversa e di valutarne l'incremento dal 2008 al 2014; inoltre il nostro obiettivo è stato anche quello di valutare quale specie sia isolata con maggior frequenza. Tutto ciò è stato possibile grazie all'uso di sistemi automatici e piastre cromogeniche. I risultati ottenuti da questo lavoro indicano che a partire dal 2008 si è avuta una diffusione rapida di Klebsiella pneumoniae ed Escherichia coli, i quali risultano resistenti a diverse classi di antibiotici, a volte mostrando sensibilità solo ad antibiotici in sinergia.

Introduzione

I batteri presentano notevoli capacità di adattamento e grazie a questa loro caratteristica, nonché alla possibilità di rimescolamento genico, essi hanno da sempre potuto sviluppare meccanismi di resistenza antibiotica. La resistenza è fornita da diversi fattori, come la struttura della membrana, la presenza di pompe di efflusso per la fuoriuscita dell'antibiotico dalla membrana o degli enzimi inattivatori. Tra questi, il fattore che negli ultimi anni sta causando un aumento dei fallimenti terapeutici, è dato dalla sempre crescente capacità dei batteri di produrre β -lattamasi a spettro esteso, le ESBL. Le ESBL sono una classe di enzimi appartenenti alle β -lattamasi (cioè proteine capaci di idrolizzare gli antibiotici β -lattamici), in grado di creare una resistenza verso l'intera classe antibiotica, includendo anche le oximocefalosporine e i monobattami.

Cepi produttori di ESBL

Attualmente i ceppi in cui le ESBL sono maggiormente riscontrate sono le *Enterobacteriaceae* e i microrganismi non fermentanti.

Le *Enterobacteriaceae* raggruppano molti generi di batteri normalmente presenti a livello dell'apparato intestinale. Ne sono un esempio *E. coli* e *K. pneumoniae*. Sono batteri Gram negativi, glucosio fermentanti, mobili grazie alla presenza di flagelli o anche immobili, come nel caso di *Klebsiella*. Possono essere capsulati o privi di capsula. Sono batteri che comunemente causano enteriti infiammatorie e non infiammatorie, manifestazioni sistemiche delle infezioni intestinali. La loro virulenza è data da fattori quali fimbrie adesive per l'attacco alle mucose e produzione di endotossine.¹ Tra i non fermentanti è noto *Acinetobacte*, un germe Gram negativo immobile che appartiene alla famiglia delle *Moraxellaceae*. Sue possibili infezioni possono causare setticemie, polmoniti, ascessi cerebrali e altre manifestazioni sistemiche.²

Le ESBL e i meccanismi di resistenza

Un batterio viene definito produttore di ESBL quando il gene originale della resistenza antibiotica viene mutato oppure quando viene inglobato nel proprio genoma un plasmide che determina uno spettro di resistenza maggiore (AmpC).^{3,4} Non è sempre facile determinare la presenza di un ESBL e per questo sono stati creati test che ne permettono l'identificazione e la conferma fenotipica.

L'identificazione viene eseguita mediante uno screening, il quale consiste nel saggiare la sensibilità a diversi β -lattamici (cefotaxime, ceftazime, aztreonam). Se il test risulta positivo e si hanno resistenze a questi antibiotici si procede con il test di conferma fenotipica, che va a valutare l'attività del β -lattamico da solo e in presenza dell'inibitore delle lattamasi, in modo da valutarne il recupero di attività (test doppio disco e test di combinazione). Nella pratica di laboratorio quando un antibiogramma mostra la presenza di questo marker in ceppi batterici, è bene effettuare test fenotipici di conferma. Inoltre, a differenza di quanto proponeva il *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), lo *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) impone di lasciare il valore delle MIC come tale senza apportare modifiche.

Il meccanismo di resistenza delle ESBL si basa sull'idrolisi dei β -lattamici, la quale avviene a livello del loro sito attivo. Qui la serina terminale dell'enzima porta un gruppo ossidrilico, il quale si rende responsabile di un legame non covalente con l'anello β -lattamico. Successivamente l'anello β -lattamico viene attaccato da un ossidrilico libero e ciò consente la formazione di un legame covalente con l'enzima. A questo punto avviene l'idrolisi dell'anello, che libera l'enzima e rende inoffensivo l'antibiotico.^{3,5,6,7} Data la grande rilevanza di ceppi produttori di ESBL, lo scopo del nostro lavoro è valutare l'incidenza dei ceppi produttori di ESBL nel periodo 2008-2014 presso il P.O. "G. Moscati" di Aversa e di confrontarla con quella degli anni precedenti, in modo da valutarne un eventuale incremento.

Materiali e metodi

Tutti i materiali provenienti dai vari reparti sono stati seminati su opportuni terreni e incubati a 37°C per circa 24 h. Dopo la fase di incubazione è stata valutata la presenza di colonie batteriche sospette produttrici di ESBL. In particolar modo si è fatto anche uso di terreni cromogeni che consentono un più facile riconoscimento di ceppi produttori di ESBL. In seguito al riconoscimento presuntivo si è poi passati alla formazione di subculture per avere una coltura pura, e successivamente all'identificazione e ai saggi di sensibilità, grazie a sistemi automatizzati quali Phoenix (BD) e Vitek 2 (BioMérieux).

Risultati

Nel periodo di riferimento, al nostro laboratorio sono pervenuti 12.720 campioni provenienti da diversi distretti corporei. Di questi, 456 sono risultati produttori di ESBL, mentre la restante parte non presentava questo marker di resistenza. Si è provveduto, inoltre, a calcolare l'incidenza delle specie trovate annualmente. I risultati del nostro studio sono riportati in Tabella 1.

	2006/07	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Acinetobacter	0	0	0	0	0	0	2	0
E. coli	42	19	22	16	16	23	28	60
Klebsiella	50	9	11	17	6	30	61	136

Discussione

I batteri presentano notevoli capacità di adattamento grazie alle quali hanno acquisito notevole capacità di resistenza antibiotica. Tra i meccanismi di resistenza, a destare maggiori preoccupazioni è la capacità dei batteri di produrre β -lattamasi a spettro esteso, le ESBL, una classe di enzimi capaci di idrolizzare gli antibiotici β -lattamici, creando una resistenza verso l'intera classe antibiotica.

La necessità del nostro lavoro è nata, quindi, dalla ormai crescente diffusione di questi ceppi, i quali stanno diventando i padroni dei vari nosocomi. Dai dati ottenuti dal nostro studio, si evince, come mostrano le Figure 1 e 2, che, a partire dall'anno 2008 si è avuto un notevole incremento di questi ceppi.

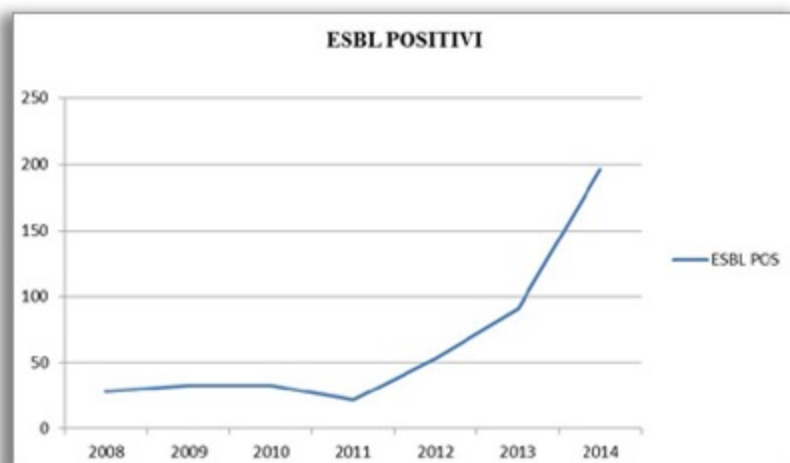


Figura 1. Andamento delle ESBL nel periodo 2008-2014 presso il P.O. "G. Moscati".

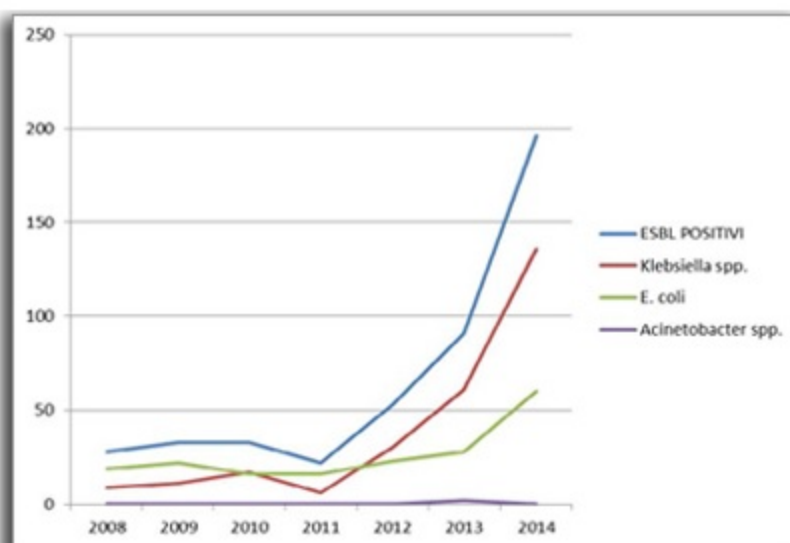


Figura 2. Andamento delle diverse specie di ESBL nel periodo 2008-2014 presso il P.O. "G. Moscati".

In particolar modo si osserva una crescita esponenziale di *Klebsiella pneumoniae* (Figura 3A-B), seguita a ruota, quasi di pari passo, dalla crescita di *E. coli* (Figura 4A-B).

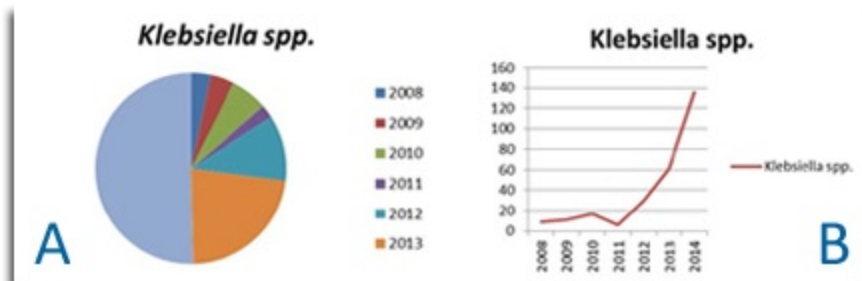


Figura 3. Incidenza di *Klebsiella spp.* presso il P.O. "G. Moscati" nel periodo 2008-2014.

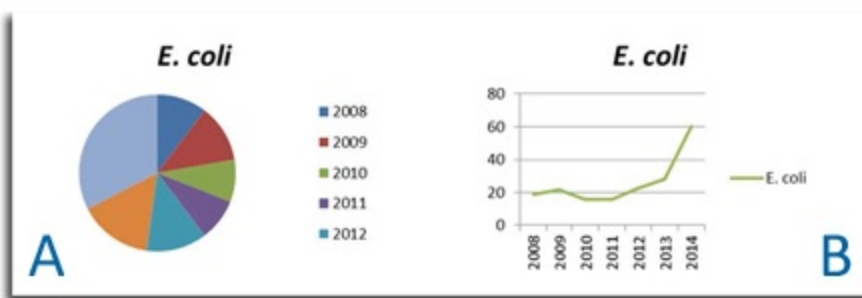


Figura 4. Incidenza *E. coli* presso il P.O. "G. Moscati" nel periodo 2008-2014.

L'*Acinetobacter spp.* solo in due casi ha mostrato la capacità di produrre ESBL. Per quanto riguarda le altre due specie batteriche, *K. pneumoniae* ed *E. coli*, nel periodo 2008-2014 hanno avuto un trend di crescita elevato. Questo fenomeno era stato notato anche in passato e, infatti, uno studio condotto presso il P.O. "Moscati" di Aversa nel biennio 2006-2007, lasciava presagire che il numero dei germi ESBL fosse destinato ad aumentare. I dati dai noi ottenuti non fanno altro che confermare quanto già detto in precedenza e, inoltre, sono in accordo con dati di altre realtà ospedaliere.⁸ Siccome questi patogeni sono anche stabili a temperatura ambiente e su diverse superfici, essi albergano nei nosocomi e, per tale motivo, stanno aumentando le campagne volte alla sensibilizzazione e all'istruzione del personale, in modo da limitare quanto più possibile la loro diffusione accidentale. Attualmente sono in atto numerosi studi volti a ridurre la diffusione di tali germi o, perlomeno, a cercare qualche molecola nuova che possa segnare la svolta nella lotta contro di essi. L'unica soluzione che sembra al momento applicabile è testare la sinergia tra più tipi di antibiotici, in modo da valutare se l'azione combinata di due o più molecole possa realmente essere di beneficio, non solo *in vitro*, ma, soprattutto *in vivo*. Alcuni studi riportano un sinergismo significativo tra classi di antibiotici come colistina e tigeciclina, in associazione con rifampicina.⁹ In un altro recente studio, invece, si è posta l'attenzione sul sinergismo tra vancomicina e colistina,¹⁰ che ha dato discreti risultati, come quello tra meropenem e colistina.¹¹ L'analisi che però lascia ben sperare è stata condotta da Safarika e collaboratori, i quali hanno studiato il sinergismo tra colistina e levofloxacina. Questa sinergia ha dato una percentuale di successo molto alta, anche se non per tutte le specie in questione.¹²

A cura di:

Cusano E, Cassarano M, Di Guida C, Fedele G, Mungiguerra M.

P.O. "G. Moscati" di Aversa. Patologia Clinica-settore Microbiologia. ASL CE Via Gramsci, Aversa CE

Bibliografia

1. Kaiser FH, Bienz KA, Eckert J, Lindenmann J. Handbook di Microbiologia Medica 8a edizione, Mediserve, 1993;197-218.
2. Garrity GM, Bell AJ, Lilburn T. Bergey's manual of sistematic bacteriology 2005, 2nd edition 2:25-437.
3. Standards Unit, Evaluations and Standards Laboratory 2002;51:1-15.
4. Livermore DM. Clin Microbiol Infect 2008;2:3-10.
5. Livermore DM. Clin Microbiol Rev 1995;8:557-84.
6. Tietz A, Francioli P, Widmer AF. Swiss-Noso 2004;11:1-8.
7. Philippon A, Arlet G, Jacoby A. Antimicrob Agents Chemother 2008;46:1-11.
8. Rapporto 2013 sulle antibioticoresistenze e sull'uso di antibiotici rilevati nelle strutture ospedaliere della Campania. Assessorato alla sanità della regione Campania. Direzione generale per la tutela della salute ed il coordinamento del Sistema Sanitario Regionale.
9. Dong X, Chen F, Zhang Y, et al. J. antibiot (Tokyo) 2014;6:677-80.
10. Percin D, Akyol S, Kalin G. GMS Hyg Infect Control 2014;19:9.
11. Stein C, Makarewicz O, Bohnert JA, et al. PLoS One 2015;10(6).
12. Safarika A, Galani I, Pistiki A, Giamarellos-Bourboulis EJ. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015;34:317-23.

[Back to home](#)

La Broncopneumopatia cronica ostruttiva: riconoscerla subito per trattarla al meglio

Maniscalco S, Mereu C, Papi A, Pauletti A, Scichilone N

La BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una condizione patologica dell'apparato respiratorio caratterizzata da ostruzione al flusso aereo, cui contribuiscono alterazioni bronchiali (bronchite cronica), bronchiolari (malattia delle piccole vie aeree) e del parenchima polmonare (enfisema), indotta dall'inalazione di sostanze nocive (soprattutto il fumo di tabacco) che determinano, con vari meccanismi, un quadro d'infiammazione cronica diverso da quello dell'asma bronchiale. Clinicamente si manifesta con tosse e catarro cronici e/o dispnea, inizialmente da sforzo e successivamente anche a riposo. Può indurre importanti effetti sistemici ed essere frequentemente associata a complicanze e comorbidità, molto comuni nei soggetti più anziani e con condizione patologica più avanzata.

Cenni di epidemiologia

La BPCO rappresenta la causa più comune di insufficienza e invalidità respiratoria cronica.¹ Il carattere ingravescente di tale condizione morbosa, descritto dal declino accelerato della funzione respiratoria, è responsabile del progressivo scadimento della qualità di vita dei pazienti affetti, con forti limitazioni delle attività lavorative e ricreative giornaliere e impatto sui costi socio-sanitari. Attualmente, è annoverabile tra le principali cause di morbosità e mortalità nel mondo; l'andamento della patologia risulta progressivamente crescente, tenendo conto sia della sua sottostima e sottodiagnosi, sia delle persistenti esposizioni ai fattori di rischio e dell'invecchiamento della popolazione mondiale.² La prevalenza, la morbosità e la mortalità della BPCO variano tra i diversi Paesi e tra diversi gruppi di popolazione nell'ambito della stessa nazione: ciò è in parte imputabile alle differenze nei metodi d'indagine, nei criteri diagnostici e negli approcci analitici usati per rilevarli, tuttavia essa è più elevata nei fumatori e negli ex fumatori, nei soggetti di età superiore ai 40 anni e di sesso maschile. La prevalenza della BPCO è stata stimata intorno al 10%, con differente distribuzione in base allo *staging*³ e alle caratteristiche della popolazione studiata; negli studi condotti coinvolgendo diversi Paesi si è riscontrata una sottostima delle diagnosi di circa il 50%. In Italia una stima della prevalenza conferma che la BPCO colpisce una notevole porzione della popolazione (circa 4,5% della popolazione generale), con graduale aumento correlato all'età fino a raggiungere il 20% nella popolazione superiore ai 65 anni. La BPCO costituisce la quarta causa di morte in Europa e USA, ma si prevede che diventerà la terza causa nel mondo entro il 2020: questo aumento sembra dovuto all'incremento dell'abitudine tabagica, alla riduzione di mortalità per altre cause e al generale aumento dell'aspettativa di vita della popolazione mondiale, che espone per un tempo maggiore i soggetti ai fattori di rischio ambientali e voluttuari, e perché le modificazioni d'organo indotte dall'invecchiamento facilitano l'insorgenza del danno polmonare. La BPCO è inoltre la dodicesima tra le principali cause di perdita di DALY (*Disability-Adjusted Life Year*) nel mondo e probabilmente salirà al settimo posto entro il 2030, se non si riuscirà a intervenire sui principali fattori di rischio.⁴

Fattori di rischio

La BPCO è una condizione morbosa a eziologia multifattoriale e deriva dall'interazione tra fattori di tipo ambientale e fattori legati all'ospite. I fattori di rischio favorevoli allo sviluppo di questa patologia sono suddivisi in fattori esogeni ed

endogeni che, interagendo tra loro, determinano la caratteristica suscettibilità del soggetto a sviluppare la patologia. Tra i fattori di rischio esogeni la maggiore evidenza risiede nell'abitudine tabagica, considerata la principale responsabile dello sviluppo di malattia, seguita da inquinamento *outdoor* e *indoor*, esposizione lavorativa, fumo passivo, abuso di alcool e basso livello socio-economico.

Fattori esogeni

Fumo di tabacco

Il fumo di tabacco è attualmente responsabile, nel mondo, di 6 milioni di morti l'anno, di cui 600.000 causate dal fumo passivo; si prevede, per il 2030, un aumento a 8 milioni di morti l'anno, se non si interviene contrastando l'abitudine al fumo con maggiore efficacia. L'uso del tabacco è la singola causa di morte "evitabile" a livello mondiale ed è attualmente responsabile del 10% dei decessi per gli adulti in tutto il mondo. In Italia i fumatori sono 10,5 milioni, ossia il 20,6% della popolazione generale, con maggiore prevalenza nei maschi tra i 25 e i 64 anni. Il fumo è un importante fattore eziologico di alcune patologie respiratorie e non solo, è sicuramente considerato il maggiore responsabile dello sviluppo della BPCO e del tumore del polmone; rappresenta inoltre un elemento contrastante il controllo dell'asma. Queste patologie costituiscono la gran parte dell'onere della mortalità e morbosità delle patologie respiratorie in Europa. Lo pneumologo dovrebbe considerare il trattamento tabagico come parte integrante della terapia prescritta al paziente fumatore con BPCO o altre patologie respiratorie, deve essere in grado di assicurare, quando necessario, un intervento di secondo livello, in prima persona o ricorrendo ai centri antifumo. Il fumo di tabacco è un aerosol di sostanze nocive, alcune cancerogene, altre irritative, e, a causa della presenza di nicotina, è in grado di determinare una vera e propria dipendenza, tanto da essere considerata una condizione patologica, nella decima revisione della classificazione internazionale dell'OMS (ICD X) e nel manuale diagnostico e statistico dell'Associazione Americana di Psichiatria (DSM-IV). La carenza di nicotina porta infatti a una sindrome di astinenza caratterizzata da insonnia, *craving*, frustrazione, rabbia, irrequietezza, impazienza, depressione, deficit di concentrazione, difficoltà a svolgere attività quotidiane, irritabilità, aumento dell'appetito, incremento ponderale, stipsi; per questo i fumatori necessitano di aiuto, che deve essere fornito sulla base delle esigenze del singolo (individuando i principali fattori di rischio) e della gravità della malattia fumo. I fumatori presentano un rischio elevato sia per il graduale declino della funzione polmonare, in termini di FEV1 (*Forced Expiratory Volume in 1 second*), che può variare da 7 a 33 ml/anno, fino a un massimo di 200 ml/anno nei soggetti più suscettibili,⁵ con stretta correlazione dose-risposta tra declino di FEV1 e quantità di fumo, sia in relazione allo sviluppo di patologie neoplastiche. Il rischio cumulativo o assoluto, cioè la probabilità di sviluppare un tumore al polmone entro i 75 anni nei maschi, è risultato pari a 0,6% nei non fumatori, 6,5% negli ex fumatori e 13,8% nei fumatori attuali. Risultati simili si osservano nei soggetti di sesso femminile, anche se con valori assoluti di rischio inferiori. Infatti, il rischio di sviluppare un tumore al polmone è risultato pari a 0,5% nelle non fumatrici, 1,4% nelle ex fumatrici e 2,6% nelle fumatrici attuali. Il rischio aumenta all'aumentare del numero di sigarette al giorno fumate ed è maggiore quanto maggiore è l'età in cui si è smesso di fumare.⁶ Inoltre l'introduzione in commercio di tabacco a più basso pH, selezionato geneticamente, e di tabacco lavorato, che ne permettono una più profonda inalazione, ha determinato un cambiamento nello scenario dei tumori del polmone, sia per quanto riguarda l'istologia sia la topografia, determinando una maggior incidenza di adenocarcinomi periferici e una riduzione dei carcinomi squamosi e *small-cell* a sede più frequentemente centrale.⁷

Inquinamento

L'inquinamento *outdoor* o atmosferico è determinato dalla combustione di combustibili fossili, dal traffico auto-veicolare, con produzione di ossido e biossido di azoto, ossidi di zolfo e particelle fini con diametro aerodinamico inferiore a 10 µm (PM10) o a 2,5 µm (PM2,5), elementi che determinano l'innescare di una risposta locale infiammatoria

che contribuisce allo sviluppo della BPCO. Possiamo considerare l'azione dell'inquinamento atmosferico suddividendola in effetti a lungo termine e a breve termine. Per i primi esiste una correlazione con l'insorgenza di malattie respiratorie sul piano sia clinico sia funzionale, con significativo decremento di FVC (*Forced Vital Capacity*) e FEV1.8 Per quanto riguarda invece gli effetti a breve termine si è osservato un incremento della mortalità e dei ricoveri per patologie respiratorie rispettivamente del 3,4% e dell'1%.9 La relazione tra incremento della mortalità per malattie respiratorie ed esposizione a inquinamento atmosferico è stata ulteriormente dimostrata nello studio europeo APHEA2.10 L'inquinamento *indoor* consiste nell'esposizione a sostanze inquinanti di ambienti confinati quali luoghi di vita e di lavoro, abitazioni, uffici, strutture comunitarie, locali destinati ad attività ricreative e sociali. L'esposizione lavorativa a polveri, fumi o gas può contribuire allo sviluppo della BPCO, con una percentuale di rischio attribuibile nella popolazione del 15% per la bronchite cronica e del 18% per le alterazioni della funzionalità polmonare compatibili con un quadro di BPCO.11 I settori lavorativi correlati al rischio di sviluppare BPCO sono l'industria metallurgica, quella estrattiva, le industrie produttrici di sostanze isolanti, plastica o vernici, le cartiere, l'industria tessile e chimica.

Fattori esogeni

Come dimostrato da vari studi, esistono fattori di rischio diversi dall'esposizione al fumo di tabacco e all'inquinamento per lo sviluppo di BPCO: tra questi annoveriamo i fattori di rischio endogeni, che comprendono l'assetto genetico, l'età, il sesso, la crescita e lo sviluppo polmonare. Per quel che riguarda la trasmissione genetica di fattori predisponenti lo sviluppo di BPCO, è nota da tempo la relazione tra deficit di inibitore delle proteasi seriche, α_1 -antitripsina, e rischio di enfisema; l'invecchiamento inoltre facilita lo sviluppo della patologia, sia per il graduale declino della funzionalità respiratoria, sia per l'incremento degli anni di esposizione ad agenti patogeni, mentre il sesso non sembra influire sull'incidenza di malattia, sebbene alcuni studi suggeriscano una maggiore suscettibilità delle donne agli effetti nocivi del fumo di tabacco. La presenza di un'anamnesi positiva per infezioni respiratorie in età pediatrica si associa spesso a quadri di BPCO in età adulta, specialmente se è presente, contemporaneamente, una storia di fumo. Anche una dieta povera di sostanze antiossidanti, come frutta e verdura, e l'abuso di alcool sembrano correlati al rischio di sviluppare patologie respiratorie croniche di tipo ostruttivo. Esistono carte del rischio, relativo e assoluto, divise in base al sesso e alla specifica esposizione a fattore di rischio per malattia. Nella Figura 1 riportiamo le carte per calcolare il rischio assoluto di sviluppare BPCO a 10 anni nella popolazione maschile e femminile.6

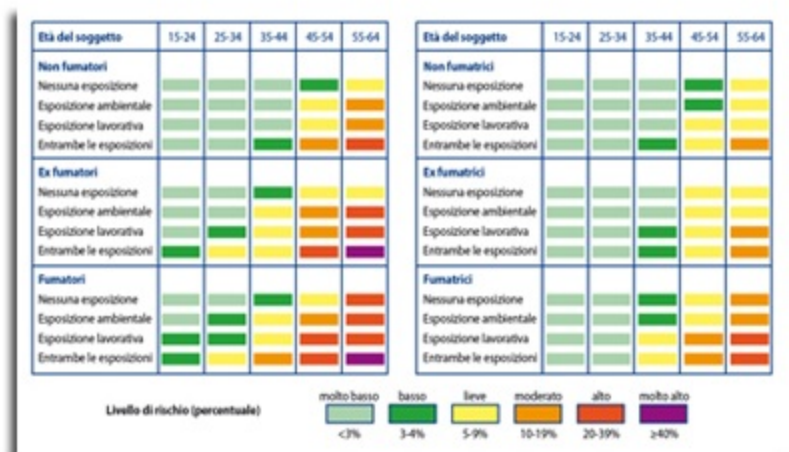


Figura 1. Rischio assoluto di sviluppare BPCO a 10 anni dalla valutazione per la popolazione maschile (a sinistra) e femminile (a destra). Da 6.

Esistono strumenti simili per valutare anche il rischio di sviluppare tumore al polmone. Questi strumenti sono essenziali nella pratica quotidiana per capire con quale probabilità, in percentuale, il paziente potrà presentare la patologia, in modo da programmare gli interventi più adeguati per contenere o, addirittura, evitare il manifestarsi delle patologie

considerate.

Fisiopatologia

Come già accennato le manifestazioni cliniche della BPCO risentono fortemente delle alterazioni strutturali del polmone associate all'invecchiamento.¹² Nel parenchima polmonare si assiste ad aumento del contenuto di aria per riduzione della superficie alveolare. Il risultato dell'invecchiamento è una riduzione del rapporto superficie/volume della parte del polmone deputata agli scambi gassosi che si traduce, di fatto, in una dilatazione degli spazi aerei, senza rottura delle pareti alveolari (polmone senile); esso va distinto dall'enfisema, in cui è invece presente la rottura dei setti alveolari. La riduzione della forza di retrazione elastica che consegue a tali alterazioni strutturali contribuisce alla genesi della limitazione al flusso espiratorio e alla perdita di reversibilità dell'ostruzione bronchiale, predisponendo le vie aeree al collasso dinamico durante l'espirazione, con conseguente "pseudo-ostruzione" che può risultare indistinguibile dalla reale ostruzione. Insieme ai fattori anatomici, anche i meccanismi di difesa aspecifici delle vie aeree (tosse e *clearance* mucociliare) subiscono una progressiva riduzione di efficacia con l'età. L'immunosenescenza del polmone contribuisce all'aumentata suscettibilità della popolazione anziana verso processi infettivi localizzati a livello dell'apparato respiratorio. Queste considerazioni hanno indotto alla concezione della BPCO quale patologia da "accelerato invecchiamento", con l'intento di sottolineare le convergenze tra le alterazioni indotte dai fattori causali (come il fumo) e quelle indotte dalla senescenza.

Sintomatologia e riconoscimento

Nella BPCO in fase stabile i sintomi respiratori sono sempre presenti e non esistono fasi di completa o prolungata remissione della sintomatologia. La tosse produttiva e la dispnea da sforzo costituiscono i sintomi più comuni nei pazienti affetti da BPCO: la gravità di tale sintomatologia dipende dalla prevalenza dei fenomeni di tipo ipersecretivo (tipici della bronchite cronica semplice) o di quelli propriamente ostruttivi (tipici della BPCO conclamata), oltre alle alterazioni strutturali irreversibili a carico del parenchima (enfisema). La tosse produttiva è maggiormente presente al mattino e, spesso, non sufficientemente riferita dal paziente che la considera una conseguenza ineluttabile (e pertanto accettata) dell'abitudine voluttuosa al fumo di sigaretta. La dispnea compare per sforzi fisici di entità progressivamente crescente, in funzione della progressione delle alterazioni funzionali. È noto che la limitazione dell'attività fisica nei pazienti con BPCO sia dovuta alla dispnea conseguente all'incremento del lavoro respiratorio, a sua volta secondario all'ostruzione delle vie aeree; la maggior parte dei pazienti con BPCO di grado severo presenta dispnea anche per sforzi fisici minimi, come camminare per casa, e ciò limita considerevolmente il grado di *performance* fisica;¹³ tale limitazione aumenta ulteriormente nei pazienti in ossigenoterapia. Tuttavia, evidenze scientifiche dimostrano come l'anormalità dei muscoli scheletrici costituisca una delle principali manifestazioni della BPCO.¹⁴ Ciò configura una condizione di circolo vizioso di inattività, decondizionamento fisico e dispnea, in cui l'inattività fisica può essere descritta come una conseguenza della malattia ostruttiva cronica, ma anche una causa della progressione della BPCO. Evento caratterizzante la presentazione clinica e la storia naturale della BPCO è la riacutizzazione della malattia, definita su base clinica dall'incremento dei sintomi (tosse, espettorazione, dispnea e/o viraggio dell'espettorato verso la purulenza), in genere su base infettiva, tali da motivare modifiche del regime di trattamento. Le riacutizzazioni bronchiali nel paziente con BPCO sono eventi talora drammatici, e impongono sempre un'attenta gestione perché gravate da ospedalizzazione, accelerato declino funzionale e mortalità non trascurabile.

Nell'accezione comune, l'intensità e la frequenza dei sintomi respiratori del paziente affetto da BPCO sono stabili nel tempo. Tale assunto ha limitato l'attenzione del medico sulla variabilità dei sintomi respiratori nell'arco della giornata, come avviene invece nell'asma, e che è invece riportata da quasi due terzi dei pazienti con BPCO sintomatica,^{15,16} rappresentando verosimilmente la principale causa di scadimento della qualità di vita. In un'indagine su scala europea recentemente condotta su 2441 pazienti affetti da BPCO grave,¹⁵ due terzi riferiva la percezione della variabilità giornaliera e settimanale dei sintomi, in particolare della dispnea; nello stesso studio emergeva la maggiore frequenza di sintomi respiratori al risveglio o nelle prime ore del mattino. Questo dato è supportato dai risultati di uno studio

osservazionale,¹⁶ condotto in pazienti con BPCO, che conferma come il mattino rappresenti il peggior momento della giornata per i sintomi di questa patologia, indipendentemente dalla sua gravità; in particolare, il 37% di tutti i pazienti con BPCO e il 73% di quelli con malattia grave riferiva come invalidanti i problemi associati con le attività mattutine. Oltre ai sintomi prettamente legati all'apparato respiratorio, i pazienti con BPCO possono presentare segni derivanti dal coinvolgimento di altri organi e apparati. La coesistenza di patologie extrapolmonari, e in particolare di deficit cognitivi, sensitivi e motori, da un lato concorre ad aggravare la condizione clinica e funzionale degli individui affetti da BPCO, dall'altro può influire sfavorevolmente sull'aderenza da parte del paziente al trattamento, determinando un aumento della morbilità, del rischio di mortalità e del ricorso alle risorse assistenziali. Una delle manifestazioni extrapolmonari più frequenti nella BPCO è la disfunzione dei muscoli scheletrici, caratterizzata da una perdita di massa muscolare, fenomeno noto come sarcopenia; a ciò può sommarsi la disfunzione della restante quota muscolare, verosimilmente secondaria ad alterazioni muscolari intrinseche (anormalità mitocondriali e perdita di proteine contrattili) o ad alterazioni dell'ambiente esterno in cui il muscolo lavora (ipossia, ipercapnia e acidosi), conseguenti alle anomalie dello scambio gassoso polmonare caratteristico della BPCO. Il regime di vita sedentario assunto frequentemente dal paziente con BPCO, e ancor di più l'allettamento, sono responsabili di una perdita netta di massa muscolare, riducendo la capacità del muscolo di generare forza e resistere alla fatica. Inoltre, nella BPCO, l'incremento di citochine proinfiammatorie può indurre un aumento del catabolismo proteico che conduce, da un lato, alla perdita di peso corporeo e, dall'altro, alla riduzione della massa muscolare. Ovviamente va ricordato il ruolo della terapia corticosteroidica prolungata per via sistemica, che può causare debolezza muscolare.

Valutazione della funzionalità respiratoria

Il carattere cronico e invalidante della BPCO è dovuto alla presenza e persistenza di ostruzione bronchiale che, pur mostrando nella pratica clinica ampi quadri di variabilità (ovvero di entità di risposta al broncodilatatore), non reverte mai totalmente. Il connotato fisiopatologico della BPCO è arricchito dalla componente di iperinsufflazione polmonare e di intrappolamento di aria (*air trapping*). Da un punto di vista puramente fisiopatologico, infatti, la patogenesi della dispnea va ricondotta al posizionamento del livello di respiro corrente a volumi polmonari più alti (in conseguenza dell'iperinsufflazione),¹⁷ generando una condizione svantaggiosa per la meccanica respiratoria, che esita in fatica dei muscoli respiratori e ridotta tolleranza all'esercizio fisico. La diretta conseguenza di quanto esposto è la necessità dell'esecuzione di una corretta valutazione funzionale respiratoria, affidata in prima battuta alla spirometria. La spirometria è un esame che, attraverso la misurazione dei principali volumi polmonari mobilizzabili, è in grado di fornire informazioni di notevole importanza riguardo alla funzione dell'apparato respiratorio. Tali caratteristiche, unite alla non invasività del test e al costo contenuto delle apparecchiature, fanno della spirometria uno strumento fondamentale per la valutazione delle principali patologie polmonari. L'utilità di tale esame nei soggetti anziani è probabilmente ancor più elevata che negli adulti, per vari motivi: la maggiore frequenza delle affezioni respiratorie in questa fascia di età, la ridotta percezione dei sintomi e la tendenza che i soggetti anziani hanno ad adattarsi alla ridotta funzionalità respiratoria attraverso l'adozione di uno stile di vita caratterizzato da una limitata attività fisica; inoltre, la frequente presentazione atipica e mal definibile dell'asma nei soggetti di età più avanzata e l'elevata prevalenza di condizioni di comorbidità possono interferire con il corretto iter diagnostico. Occorre ricordare che, da un punto di vista pratico, la realizzazione delle corrette manovre per la misurazione dei volumi polmonari può risultare più difficoltosa nelle fasce di età più avanzata, a causa delle modificazioni morfofunzionali cui il polmone va incontro con l'invecchiamento e dell'elevata coesistenza di più condizioni morbose: tuttavia, i risultati dello studio multicentrico italiano Sa.R.A. (Salute Respiratoria nell'Anziano)¹⁸ hanno evidenziato che un rigoroso programma per il controllo di qualità è in grado di assicurare l'ottenimento dei dati necessari, con elevata riproducibilità, nella maggior parte dei pazienti.

L'interpretazione del dato spirometrico va effettuata attraverso il confronto dei valori ottenuti dal soggetto in esame con quelli di riferimento (i cosiddetti valori predetti o teorici, ottenuti da soggetti sani con caratteristiche simili di età, sesso, altezza, peso ed etnia) e con quelli ottenuti dallo stesso soggetto in prove precedenti, se disponibili, al fine di verificare la stabilità o l'evoluzione delle sue condizioni respiratorie (Figura 2). Da ciò si evince che la scelta dei valori di riferimento riveste un ruolo fondamentale, poiché da essa dipendono le capacità diagnostiche della spirometria, ovvero

la possibilità di dare risultati falsamente positivi o falsamente negativi.

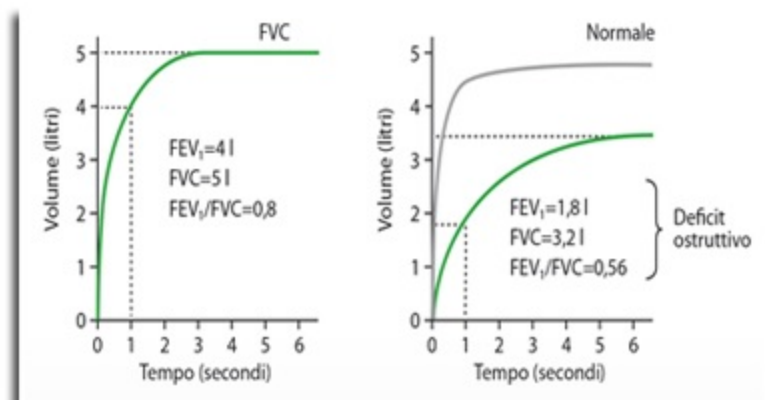


Figura 2. Spirometria normale (a sinistra) e con sindrome ostruttiva (a destra). Da 19.

Molto spesso nella pratica clinica, al fine di semplificare la diagnosi, si fa riferimento a dei valori soglia per gli indici spirometrici, in particolare per il rapporto tra FEV_1 e FVC, storicamente considerato il principale indice in grado di valutare la presenza o meno di broncoostruzione. Più precisamente, secondo le raccomandazioni GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*),¹⁹ una riduzione del flusso aereo non completamente reversibile è confermata dalla spirometria quando il rapporto FEV_1/FVC post-broncodilatatore è inferiore al 70%. Tuttavia, tale criterio comporta un rischio di sovradiagnosi delle malattie ostruttive croniche del polmone nelle età più avanzate, per il declino che i volumi polmonari, soprattutto il FEV_1 , hanno con la senescenza. Per ovviare a ciò, si potrebbe ricorrere a valori soglia differenti nei soggetti anziani, aumentando così l'accuratezza diagnostica. Una sufficiente precisione potrebbe essere ottenuta utilizzando limiti specifici per l'età, il sesso e l'altezza del soggetto ottenuti in base al criterio dei percentili o dei valori di deviazione standard nell'ambito della distribuzione normale di soggetti sani che, se da un lato riduce la possibilità di erronea classificazione, dall'altro ne complica l'applicabilità nella pratica clinica quotidiana.

Prognosi

La storia naturale della malattia è descritta dalla disfunzione ostruttiva che connota il quadro clinico-funzionale sin dalle fasi precoci della malattia. Una valutazione accurata della storia naturale della BPCO osservata nel gruppo placebo dei più importanti studi clinici dimostra che, in realtà, il declino funzionale è più accentuato nelle fasi iniziali della malattia, ossia negli stadi di BPCO lieve o moderata; al contrario, i pazienti in stadio di malattia grave sono quelli in cui si è registrato un più lento declino della funzione respiratoria. Queste osservazioni sconsigliano in parte il diagramma di Fletcher e Peto, secondo cui il declino funzionale subisce un'accelerazione nelle fasi avanzate della BPCO, incoraggiando invece programmi di identificazione e di intervento precoci nel paziente a rischio.

Trattamento

La BPCO è una patologia cronica e complessa che tende a evolvere verso stadi di maggiore gravità. Il controllo della sua progressione richiede l'eliminazione dei fattori di rischio (primo fra tutti il fumo di sigaretta) e l'esecuzione di trattamenti farmacologici e non (che includano l'ossigenoterapia a lungo termine, LTOT, la ventilazione meccanica non invasiva, NIMV, e la chirurgia, quando indicati) adeguati e protratti nel tempo, che devono essere adattati alle caratteristiche del singolo paziente. È necessario, inoltre, tenere in debita considerazione la presenza di complicanze e comorbidità, soprattutto cardiovascolari e metaboliche.

Terapia non farmacologica: la riabilitazione respiratoria

Tra le forme di intervento non farmacologico nel trattamento dei pazienti con BPCO particolare rilevanza va ascritta, in termini di efficacia clinica, alla riabilitazione respiratoria. Diversi studi controllati hanno consistentemente riportato numerosi benefici derivanti dalla riabilitazione respiratoria tra cui: miglioramento della capacità di esercizio fisico e della qualità di vita, aumentato senso di controllo da parte del paziente riguardo alla propria condizione di malattia, miglioramenti funzionali, riduzione nella durata e nel numero dei ricoveri, inferiore necessità di ricorrere a prestazioni sanitarie, e miglioramento negli indici di sopravvivenza.¹⁹

Terapia farmacologica: i broncodilatatori

Il trattamento farmacologico della BPCO riconosce un ruolo fondamentale ai broncodilatatori, che costituiscono la spina dorsale dell'intervento proposto dalle Linee Guida.¹⁹ L'introduzione di broncodilatatori a lunga durata d'azione comporta un miglioramento nell'aderenza alla terapia e in importanti *outcome* clinici. La prolungata azione incrementa la *performance*, in termini di protratta broncodilatazione post-dose, rispetto a terapie con broncodilatatori *short-acting*.²⁰ I farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione attualmente in commercio si dividono in due categorie:

- 1) β_2 -agonisti (LABA, come salmeterolo e formoterolo, e ultra-LABA, come indacaterolo);
- 2) anticolinergici (LAMA, quali aclidinio, glicopirronio e tiotropio).

1. Salmeterolo e formoterolo vanno assunti in doppia somministrazione giornaliera; formoterolo ha una più rapida insorgenza d'azione rispetto a salmeterolo. L'indacaterolo è un β_2 -agonista che viene assunto in monosomministrazione giornaliera. Nuovi farmaci da poco in commercio sono olodaterolo e vilanterolo, quest'ultimo solo associato a corticosteroidi inalatori (ICS).

2. Tiotropio e glicopirronio, broncodilatatori anticolinergici, sono assunti in monosomministrazione giornaliera, mentre aclidinio bromuro viene assunto in doppia somministrazione giornaliera.²¹

I farmaci broncodilatatori agiscono sul tono della muscolatura liscia bronchiale, dilatando le vie aeree, mantenendone la pervietà e riducendo così la limitazione al flusso aereo. Tutte le classi farmacologiche determinano un miglioramento della funzionalità respiratoria, in termini di FEV1, con una durata d'azione differente e un inizio d'azione più o meno rapido. Salmeterolo e formoterolo, in doppia somministrazione giornaliera, migliorano il FEV1, con un effetto più rapido di formoterolo, rispetto a salmeterolo. La loro efficacia sul FEV1 è inferiore rispetto a tiotropio.²² Indacaterolo ha dimostrato, sul FEV1, una maggiore efficacia rispetto a salmeterolo e formoterolo e un effetto simile al tiotropio.²³ Aclidinio bromuro è un nuovo LAMA che ha dimostrato una superiore broncodilatazione al giorno 1 di trattamento rispetto a tiotropio, con un efficace controllo dei sintomi della BPCO per tutte le 24 ore. Nel corso dello sviluppo clinico, aclidinio ha dimostrato effetti positivi su parametri spirometrici, dispnea, riacutizzazioni, qualità di vita e attività fisica.²⁴ La molecola ha una bassa biodisponibilità sistemica e la quota circolante è sottoposta a una rapida idrolisi plasmatica in metaboliti inattivi.²⁵ Tale aspetto favorisce un buon profilo di tollerabilità, con bassa incidenza di effetti antimuscarinici e cardiovascolari anche nel lungo periodo.²⁶

I broncodilatatori a lunga durata d'azione sono in grado di migliorare i sintomi dei pazienti con BPCO, soprattutto la dispnea, la tolleranza all'esercizio fisico e la qualità di vita. Poiché è nota la scarsa correlazione tra FEV1 e dispnea/qualità di vita ed è stato dimostrato che il miglioramento dei sintomi a opera dei broncodilatatori si ottiene anche con modificazioni modeste del FEV1,²⁷ il meccanismo sotteso al miglioramento di questi *outcome* clinici non è diretta espressione del miglioramento dei valori assoluti del FEV1: essi devono infatti essere considerati le conseguenze della riduzione delle resistenze nelle vie aeree sulla meccanica respiratoria. A seguito dell'aumentata pervietà delle vie aeree, i broncodilatatori riducono l'iperinsufflazione statica e dinamica polmonare tipica dei pazienti ostruiti con BPCO, aumentando la capacità inspiratoria e riducendo il volume residuo e la capacità funzionale residua. Queste modificazioni comportano la riduzione della dispnea e l'aumentata tolleranza all'esercizio fisico, a causa di un miglior

rapporto lunghezza/tensione dei muscoli respiratori.²⁸

L'ostruzione bronchiale nella BPCO è associata a un'infiammazione delle vie aeree. Mediante tecniche di immunohistochimica in biopsie bronchiali è stato possibile definire l'infiammazione bronchiale in fase di stabilità clinica, che è caratterizzata da un aumentato numero di macrofagi, neutrofili e linfociti T, in particolare T CD8. Tale infiammazione cronica determina lo sviluppo di danni strutturali a carico delle vie aeree (bronchiolite, enfisema) e favorisce la colonizzazione batterica. In un importante studio di valore patogenetico, Hogg e collaboratori hanno documentato, nel polmone periferico di pazienti con BPCO, un ispessimento della parete delle piccole vie aeree, con infiltrazione di cellule infiammatorie, iperplasia delle cellule muscolari lisce e fibrosi che progrediscono con la severità della malattia.²⁹ Da questa osservazione nasce il razionale per associare i broncodilatatori β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (attualmente disponibili per le associazioni in BPCO: salmeterolo e formoterolo) con i corticosteroidi inalatori (attualmente disponibili per le associazioni in BPCO: fluticasone e budesonide) in pazienti con BPCO: le evidenze scientifiche hanno dimostrato che la somministrazione combinata delle due classi di farmaci determina, in generale, effetti maggiori rispetto a quelli ottenibili con lo stesso broncodilatatore usato in monoterapia: un miglioramento di parametri funzionali e clinici nel breve termine e una riduzione del rischio futuro di riacutizzazioni della malattia.^{30,31} Quest'ultimo, in particolare, è l'aspetto principale dell'indicazione delle associazioni ICS/LABA nel trattamento della BPCO. Al riguardo la combinazione fissa budesonide/ formoterolo ha dimostrato, nello studio PATHOS, di essere più efficace nella prevenzione delle riacutizzazioni rispetto a fluticasone/salmeterolo (-26,6%).³²

Inquadramento e step farmacologici

Per scopi pratici e per migliorare la comunicazione, in tutti i pazienti con BPCO confermata dal rapporto FEV1/FVC inferiore al 95° percentile del valore normale teorico, può essere utile indicare i livelli di gravità dell'ostruzione:

Lieve = FEV1 >80% del valore teorico

Medio = FEV1 <80% e >50% del valore teorico

Grave = FEV1 <50% e =30% del valore teorico

Molto grave = FEV1 <30% del valore teorico

Nonostante il FEV1 sia un parametro fondamentale nella diagnosi esso, da solo, risulta inadeguato per valutare sia la complessità delle manifestazioni della malattia sia la sua progressione: esistono infatti diversi fenotipi clinici di malattia (cioè caratteristiche importanti dal punto di vista clinico che consentono di differenziare individui diversi con BPCO) che rispondono meglio di altri a specifici trattamenti.

Per avviare una terapia farmacologica efficace è necessario quindi considerare la patologia nella sua complessità, inquadrando il paziente in maniera multidimensionale, avvalendosi di strumenti aggiuntivi quali i questionari (per esempio, il *Modified Medical Research Council* – mMRC, o il *COPD Assessment Test* – CAT), per misurare la gravità della sintomatologia o lo stato di salute e la qualità di vita. È inoltre utile individuare il rischio futuro di riacutizzazioni (predetto dal numero di riacutizzazioni degli anni precedenti o dalla compromissione della funzione respiratoria – riduzione del FEV1 – che si associa a un aumentato rischio di riacutizzazioni). Per poter comprendere tutti gli aspetti clinici dei pazienti con BPCO e non solo la compromissione funzionale polmonare, sono stati proposti alcuni indici compositi come BODE,^{33,34} DOSE,³⁵ ADO;³⁶ il loro impiego clinico è, però, attualmente, limitato.³⁷

Nonostante nessuno dei farmaci attualmente disponibili sia in grado di arrestare il declino a lungo termine della funzione polmonare e, pertanto, la farmacoterapia sia utilizzata per ridurre i sintomi, migliorare la qualità di vita, diminuire la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni e rallentare l'evoluzione della malattia rappresentano obiettivi fondamentali da perseguire. L'istituzione e la prosecuzione della terapia farmacologica regolare nelle persone affette da BPCO può essere sintetizzata quindi come segue.

1. Accertare la diagnosi di BPCO sulla base dell'analisi dei fattori di rischio, della sintomatologia, della dimostrazione spirometrica di ostruzione persistente al flusso aereo, del quadro clinico complessivo e di eventuali ulteriori indagini di

funzionalità respiratoria.

2. Attivare provvedimenti per la cessazione dell'abitudine al fumo di tabacco.

3. Raccomandare il cambiamento degli stili di vita e in particolare:

- alimentazione equilibrata e controllo del peso;
- attività fisica;
- incoraggiamento alla socializzazione.

4. La scelta terapeutica deve essere adeguata per la singola persona e guidata dalla gravità del quadro clinico, considerato nel suo complesso di sintomi, funzione respiratoria, complicità, comorbidità e dalle caratteristiche individuali (fenotipo) della persona che ne è affetta:³⁸

- per i casi meno gravi saranno sufficienti broncodilatatori a rapida insorgenza e breve durata d'azione, impiegati al bisogno;^{19,39}
- all'aumentare della gravità dei sintomi e dell'ostruzione bronchiale sarà opportuno valutare l'impiego regolare e continuativo di broncodilatatori a lunga durata d'azione (salmeterolo, formoterolo, indacaterolo, tiotropio, aclidinio, glicopirronio); a seconda dei casi è possibile decidere di associare due farmaci con diverso meccanismo d'azione (LAMA + LABA) o la combinazione LABA + ICS, in relazione anche alla frequenza delle riacutizzazioni negli anni precedenti;^{19,40-43}
- per i casi più severi è possibile valutare l'aggiunta di un inibitore della fosfodiesterasi-4 alla terapia selezionata.^{19,44,45}

5. Anche il follow-up è parte integrante della strategia terapeutica in questi pazienti; nelle persone in trattamento farmacologico regolare, ad ogni visita programmata si suggerisce di valutare:

- la corretta e regolare assunzione della terapia inalatoria;
- la variazione dei sintomi e, in particolare, la tolleranza all'esercizio fisico e la dispnea da sforzo;
- le modificazioni della funzione polmonare in termini non solo di FEV₁ e di volumi polmonari (in base ai programmi di controlli spirometrici);
- la frequenza con la quale la persona ricorre a broncodilatatori a breve durata d'azione come supporto occasionale;
- la frequenza e gravità degli episodi di riacutizzazione;
- la frequenza e la durata degli episodi di ospedalizzazione;
- gli eventuali eventi collaterali e/o avversi.

In conclusione, la BPCO può essere annoverata tra le patologie croniche di complessa genesi con manifestazioni cliniche eterogenee e conseguente difficile gestione: ciò è testimoniato dall'enorme impatto sulla mortalità e sui costi socio-sanitari. I progressi in campo diagnostico e terapeutico aprono tuttavia nuovi orizzonti che consentono un approccio più efficace, sia per quanto riguarda il riconoscimento della patologia nella popolazione generale, sia sul miglioramento della qualità di vita e sul rallentamento del declino funzionale dei pazienti affetti da BPCO.

A cura di:

Maniscalco S

Medico Borsista S.C. Pneumologia Ospedale Pietra Ligure

Mereu C

Direttore S.C. Pneumologia ASL2 SV, Direttore Dipartimento di Specialità Mediche ASL2 SV Presidente SIMeR (Società Italiana Medicina Respiratoria)

Papi A

Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Respiratorio e Direttore della Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Ferrara

Bibliografia

1. Bettoncelli S, Blasi F, Brusasco V et al. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2014;31:1-21.
2. Walters JA, Hansen EC, Walters EH, Wood-Baker R. Respir Med 2008;102:738-43.
3. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR et al. Lancet 2005;366:1875-81.
4. Mathers CD, Loncar D. PLoS Med 2006;3:e442.
5. Scognamiglio A, Matteelli G, Pistelli F et al. Ann Ist Super Sanità 2003;39:467-84.
6. Zuccaro P, Pichini S, Mortali C et al. Ist Sup Sanità 2004. Visto in: <http://www.goldcopd.it/materiale/iss/carta.pdf>.
7. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D et al. N Engl J Med 2013;368:351-64.
8. Ackermann-Liebrich U, Leuenberger P, Schwartz J et al. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:122-9.
9. Dockery DW, Pope CA 3rd. Annu Rev Public Health 1994;15:107-32.
10. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E. Epidemiology 2001;12:521-31.
11. Viegi G, Di Pede C. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002;2:115-21.
12. Verbeke EK, Cauberghe M, Mertens I et al. Chest 1992;101:800-9.
13. Pitta F, Troosters T, Spruit MA et al. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:972-7.
14. Agustí AG, Noguera A, Saulea J et al. Eur Respir J 2003;21:347-60.
15. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M et al. Eur Respir J 2011;37:264-72.
16. Partridge MR, Karlsson N, Small IR. Curr Med Res Opin 2009;25:2043-8.
17. O'Donnell DE. Proc Am Thorac Soc 2006;3:180-4.
18. Bellia V, Pistelli R, Catalano F et al. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1094-100.
19. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Visto in: <http://www.goldcopd.com>.
20. Beeh KM, Beier J. Adv Ther 2010;27:150-9.
21. Cazzola M, Page CP, Calzetta L et al. Pharmacol Rev 2012;64: 450-504.
22. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E et al. Eur Respir J 2005;26:214-22.
23. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J et al. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:155-62.
24. D'Urzo A, Kerwin E, Rennard S et al. COPD 2013;10:500-10.
25. Sentellas S, Ramos I, Alberti J et al. Eur J Pharmac Sci 2010;39:283-90.
26. Gelb AF, Tashkin DP, Make BJ et al. Respir Med 2013;107:1957-65.
27. Cooper CB. Am J Med 2006;119:21-31.
28. Wedzicha JA, Decramer M, Seemungal TA. Eur Respir J 2012;40:1545-54.
29. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S et al. N Engl J Med 2004;350:2645-53.
30. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. N Engl J Med 2007;356:775-89.
31. Kardos P, Wencker M, Glaab T et al. Am J Respir Crit Care Med 2007;175: 144-9.
32. Larsson K, Janson C, Lisspers K et al. J Int Med 2013;273:584-94.
33. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. N Engl J Med 2004;350:1005-12.
34. Funk GC, Kirchheiner K, Burghuber OC, Hartl S. Respir Res 2009;10:1.
35. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH et al. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:1189-95.
36. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M et al. Lancet 2009;374:704-11.
37. Rossi A, Zanardi E. Respir Res 2011;12:15.
38. Camiciottoli G, Bigozzi F, Paoletti M et al. Eur Respir J 2013;42:626-35.
39. O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J et al. Thorax 2009;64:216-23.
40. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. Chest 1994;105:1411-9.

41. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N et al. Eur Respir J 2013;42:1484-94.
42. Calverley PMA, Paowels R, Vestbo J for the TRISTAN study group. Lancet 2003;361:449-56.
43. Vestbo J, Hurd SS, Agustì AA et al. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:347- 65.
44. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnel D et al. Lancet 2005;366:563-71.
45. Beghè B, Rabe KF, Fabbri LM. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:271-8.

[Back to home](#)

Gestione del farmaco in ospedale: modelli organizzativi e nuove tecnologie

Vaccaroni F

I medicinali, ogni anno, salvano, prolungano la vita oppure alleviano il dolore a migliaia di persone; tuttavia in ospedale il loro utilizzo rappresenta la singola più frequente causa di reazioni avverse e di eventi indesiderati.

Per reazioni avverse si intendono quelle risposte nocive e non intenzionali che seguono alla somministrazione di un farmaco alle dosi normalmente utilizzate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi e la terapia o per ripristinare, correggere o modificare le normali funzioni fisiologiche; possono essere attese o inattese in base a quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto in relazione alla loro natura e gravità.

Accanto alle reazioni avverse, legate alle proprietà specifiche della terapia farmacologica, esistono altri eventi indesiderati non intenzionali, prevenibili, che possono causare o portare a un uso inappropriato del farmaco o a un pericolo per il paziente: essi sono legati all'errore e quindi potenzialmente evitabili.

Sono riconosciute 5 categorie di errori:

- errore di prescrizione
- errore di trascrizione
- errore di preparazione
- errore di distribuzione
- errore di somministrazione

Se la Farmacovigilanza valuta le reazioni avverse ai farmaci legate alle proprietà farmacologiche e quindi intrinseche al farmaco stesso, la valutazione dell'errore di terapia si basa prevalentemente sulle modalità di impiego del farmaco in ospedale e sul rischio clinico che ne può derivare.

Argomento di questa trattazione sarà quindi la modalità di gestione dei farmaci in ospedale, dal modello organizzativo tradizionale al modello organizzativo più avanzato e tecnologicamente più innovativo come quello della cosiddetta "dose unitaria" che ha come obiettivo principale l'abbattimento dell'errore da cui ne consegue tutta una serie di miglioramenti sotto il profilo clinico, logistico, organizzativo, amministrativo ed economico.

Il modello tradizionale

La maggior parte dei presidi ospedalieri italiani ancora oggi gestisce i medicinali secondo un metodo definito "tradizionale", dove ogni reparto possiede la propria scorta di farmaci da cui attingere per la preparazione delle terapie da somministrare al paziente; il farmacista rifornisce, in base agli ordini compilati dagli infermieri, gli armadi di reparto di medicinali nelle loro confezioni originali. Questo tipo di gestione implica non solo una serie di svantaggi relativi alla qualità del servizio offerto al paziente, ma anche una serie di condizioni sfavorevoli attinenti a una gestione irrazionale delle risorse umane, finanziarie ed economiche, con conseguente lievitazione dei costi: ad esempio, le scorte presenti in reparto sono mediamente più alte del reale utilizzo e, oltre all'immobilizzazione di notevoli risorse economiche per l'alto costo di numerosi farmaci, ne derivano anche possibili perdite per scadenza e appropriazioni indebite, visto lo scarso controllo essendo il processo esente da una modalità di gestione con carico e scarico dei prodotti. I principali punti deboli della gestione tradizionale possono essere così riassunti:

- elevato numero di errori legati al processo di somministrazione del farmaco: errori di trascrizione, preparazione, distribuzione, somministrazione con, eventuale, conseguenti elevati costi delle polizze assicurative;
- spesa eccessiva in medicinali;
- inefficienze di gestione con conseguenti costi diretti e indiretti elevati;
- scarso controllo sui medicinali e impossibilità di monitoraggio della terapia effettivamente somministrata al paziente, con difficoltà di avere dati attendibili per la farmacovigilanza;
- impossibilità di definire la terapia e quantificare la spesa per singolo paziente/ DRG;
- limitato coinvolgimento del Farmacista negli aspetti clinici del trattamento.

L'incidenza degli errori di terapia è ancora tendenzialmente sottovalutata. Oggi questa mentalità sta pian piano cambiando, i professionisti sono più sensibili al problema e le Aziende Ospedaliere sono chiamate a predisporre strumenti e modalità organizzative anche per la gestione di questo rischio.

Gli errori di terapia in ospedale

La sicurezza dei pazienti e la riduzione degli errori in terapia farmacologica rappresentano una priorità dell'assistenza sanitaria.

Secondo la definizione proposta dal *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCCMERP), per errore di terapia si intende ogni evento avverso, indesiderabile, non intenzionale, prevenibile che può causare o portare a un uso inappropriato del farmaco o a un pericolo per il paziente. Tale episodio può essere dovuto a un errore di prescrizione, di trasmissione della prescrizione, etichettatura, confezionamento o denominazione, allestimento, dispensazione, distribuzione, somministrazione, educazione, monitoraggio e utilizzo.

Se la Farmacovigilanza valuta le reazioni avverse a farmaci legate alle proprietà farmacologiche e quindi intrinseche al farmaco stesso, la valutazione dell'errore di terapia si basa prevalentemente sulle modalità di impiego del farmaco e sul rischio clinico che ne può derivare. Data la rilevanza dell'argomento e l'evidenza di una variabilità di comportamenti, tutta la comunità scientifica concorda nell'affermare che la problematica degli errori di terapia farmacologica costituisce un problema da affrontare al più presto. Ciononostante, a differenza di quanto succede nei Paesi anglosassoni, in Italia non esistono dati sufficienti su tipologia e incidenza degli errori di terapia.

Un dossier realizzato dal consorzio Cineas del Politecnico di Milano, in collaborazione con la Zurich Consulting, società attiva nel campo del *risk management* ospedaliero, riporta che su otto milioni di persone che ogni anno vengono ricoverate negli ospedali pubblici e privati del nostro Paese, il 4% circa, circa 320.000 persone, finiscono per riportare danni più o meno gravi alla propria salute.

Un recente documento del Ministero della Salute, Dipartimento di Qualità, riporta i risultati di un'indagine conoscitiva condotta sugli errori di somministrazione che ha visto coinvolti due reparti dell'ospedale di Chioggia, in Veneto. Tale indagine riporta ben 86 errori su 557 prescrizioni, pari al 15%.

Una serie di altre esperienze condotte da farmacisti sono state raccolte e presentate in occasione di una giornata sugli errori di terapia organizzata dalla Società Italiana Farmacisti Ospedalieri (SIFO) nel 2004. Tali esperienze erano volte a rilevare gli errori di terapia in relazione all'implementazione di un "*sistema di gestione di terapia personalizzata*" per il paziente. Altre esperienze sono disponibili, ma mai raccolte in maniera sistematica: infatti, per poter implementare qualsiasi strategia di riduzione degli errori, risulta necessario conoscere lo stato dell'arte in Italia, anche in relazione alle diverse modalità organizzative presenti negli ospedali italiani verso gli ospedali anglosassoni, europei o americani.

La SIFO, nel documento programmatico 2004-2008, ha inserito come progettualità il rischio clinico e gli errori da farmaci, proponendosi non solo di definire e divulgare Linee Guida sull'argomento, ma anche di portare avanti progetti di ricerca per rilevare l'entità e la tipologia degli errori farmacologici.

Uno dei primi passi per ridurre il rischio di errori clinici è il riconoscimento delle situazioni di rischio e di confondimento relativi al confezionamento dei farmaci e alla documentazione ufficiale a esso correlata. Tali situazioni non sono sempre evidenti e pertanto è importante che siano evidenziate e rese note, al fine di migliorare la sicurezza dell'utilizzo dei farmaci. Nel Marzo 2008 il Ministero della Salute ha predisposto la *Raccomandazione n° 7*, al fine di fornire uno strumento completo a supporto degli operatori, da implementare in tutte le strutture sanitarie per evitare o minimizzare

il rischio dell'insorgenza dell'evento avverso dovuto a un uso non corretto dei farmaci nell'ambito dell'assistenza ospedaliera. È dunque fondamentale prevenire il verificarsi di questi eventi avversi, intendendo con questo termine gli eventi che non sarebbero mai dovuti accadere e che sono indicativi di un mal funzionamento di uno o più punti del sistema, a esempio dovuto a un uso non corretto dei farmaci nell'ambito dell'assistenza ospedaliera con particolare riferimento agli eventi correlati all'impiego di farmaci considerati ad "alto rischio".

Gli eventi avversi dovuti a errori in corso di terapia farmacologica sono la causa di danno più frequente nei pazienti ospedalizzati; possono verificarsi durante tutto il processo di gestione del farmaco e, pertanto, ai fini della prevenzione si deve prendere in considerazione l'intero sistema di gestione delle terapie.

Studi condotti a livello internazionale riportano che le cause degli errori in terapia sono multifattoriali e coinvolgono differenti operatori sanitari, ciascuno dei quali interagisce a vari livelli nel processo di gestione del farmaco.

In considerazione di ciò, tutti gli operatori coinvolti sono chiamati a prestare attenzione ai possibili errori derivanti da un uso non corretto dei farmaci, poiché questi errori, se opportunamente monitorati e valutati, possono essere evitati.

I "Farmaci ad alto rischio o ad alto livello di attenzione" sono quei farmaci che richiedono particolare attenzione nella gestione e nell'uso, a causa della loro potenziale tossicità, del basso indice terapeutico e dell'elevata possibilità di interazioni farmacologiche, ad esempio: agonisti adrenergici, anestetici generali endovena, anestetici locali iniettabili, bloccanti neuromuscolari, anticoagulanti, eparina, warfarin, antiaritmici, antineoplastici, stupefacenti, oppioidi, benzodiazepine endovena, digossina, insulina, ipoglicemizzanti orali, sodio nitroprussiato, soluzioni concentrate di sodio cloruro, soluzioni concentrate di potassio cloruro, soluzioni concentrate di potassio, soluzioni di calcio, soluzioni di magnesio.

Gli errori in terapia farmacologica si possono verificare durante tutto il processo di gestione del farmaco in ospedale: approvvigionamento, immagazzinamento, conservazione, prescrizione, preparazione, distribuzione, somministrazione e monitoraggio.

Gli errori nelle terapie farmacologiche possono avere importanti ripercussioni oltre che sulla salute del paziente anche sulla spesa sanitaria, in quanto spesso richiedono ospedalizzazione o prolungamento della degenza per peggioramento delle condizioni cliniche del paziente. Purtroppo spesso restano misconosciuti per il timore di conseguenze medico-legali a carico dell'operatore direttamente responsabile, anche se è dimostrato che le cause di tali errori sono sicuramente multifattoriali e quindi riconducibili a mancanza di informazioni, poca comunicazione, calo di attenzione, stanchezza, ma soprattutto, mancanza di organizzazione dell'articolato processo che va dalla prescrizione alla preparazione e somministrazione del farmaco.

La pessima trattazione dell'errore medico da parte dei media non aiuta la corretta informazione dell'opinione pubblica.

Gli interventi volti a prevenire gli errori di terapia riguardano prevalentemente due aree: quella della modalità di prescrizione del farmaco e quella più complessa della gestione della terapia, focalizzata in particolare sulla gestione corretta e personalizzata della terapia in dose unitaria nelle moderne farmacie ospedaliere.

Prescrizione informatizzata con supporto alla prescrizione

Il software di prescrizione, opportunamente integrato con appositi applicativi disponibili sul mercato o sviluppabili sui sistemi gestionali in uso presso le Aziende Ospedaliere, è in grado di fornire informazioni di sostegno a una corretta prescrizione, grazie alla presenza di informazioni aggiuntive quali per esempio:

- elenco dei farmaci presenti nel prontuario ospedaliero e di quelli a carico del SSN;
- indicazione delle restrizioni prescrittive in essere presso lo specifico ospedale (richieste motivate, Linee Guida);
- restrizioni relative a note AIFA o con prescrizione vincolata all'obbligo di piani terapeutici o schede di rilevazione;
- possibilità di realizzare associazioni tra farmaci secondo protocolli;
- controllo automatico delle interazioni fra farmaci;
- compatibilità della prescrizione con alcuni elementi chiave del percorso clinico del paziente (per esempio: diagnosi, allergie, esami diagnostici).

Oltre ai vantaggi della prescrizione informatizzata, il sistema permette di ridurre errori di prescrizione legati a incompatibilità tra farmaci, migliora l'appropriatezza prescrittiva fornendo al prescrittore informazioni utili sulla terapia con specifici farmaci.

Definizione e sistema di gestione del farmaco in dose unitaria

L'implementazione delle tecnologie informatizzate sull'intero processo di gestione clinica del farmaco permette il controllo degli incidenti di terapia, che possiamo definire estrinseci (correlati alla manipolazione dei farmaci) e la prevenzione di quelli intrinseci, cioè legati alla natura stessa del farmaco, alle interazioni e ad altre problematiche a essa correlate.

Il sistema complessivo di gestione del farmaco in dose unitaria (prescrizione informatizzata, produzione automatizzata delle dosi dei farmaci, somministrazione controllata tramite codice a barre) permette l'automatizzazione dell'intero processo e il controllo sui punti critici.

Le dosi unitarie o monodosi sono unità posologiche di farmaci, generalmente per uso orale o iniettabile di piccolo/medio volume, confezionate singolarmente.



Possono essere ottenute mediante sofisticati macchinari in grado di ricavare monodosi a partire dalle confezioni multidose presenti sul mercato.

La preparazione delle monodosi in farmacia avviene secondo protocolli specifici di produzione, con registrazioni e controlli in tutte le fasi della produzione (prelievo del farmaco dal magazzino, identificazione del farmaco, controllo delle scadenze e del lotto di produzione, posizionamento in contenitori di sicurezza, preparazione della bustina

monodose, archiviazione del campione di lotto), fino al controllo finale della corrispondenza precisa fra il richiesto e il preparato, grazie alla possibilità di incrociare i dati di terapia con i codici a barre attribuiti a ogni singola monodose; viene definita distribuzione in dose unitaria anche la preparazione e l'allestimento centralizzato in farmacia di specifiche categorie di farmaci.

L'esempio più diffuso è l'allestimento personalizzato delle chemioterapie nell'UMACA (Unità di Manipolazione e Allestimento Chemioterapia Antitumorale) o UFA (Unità Farmaci Antitumorali), ma anche la nutrizione parenterale e la profilassi antibiotica per il settore chirurgico.

La produzione in dose unitaria, in questi casi, riveste particolare rilevanza, vista la criticità delle terapie scelte, sia in termini di appropriatezza della terapia sia di sicurezza degli operatori nell'allestimento.

In oncologia, la centralizzazione dell'allestimento degli antitumorali attraverso le UMACA/UFA vede necessariamente l'informatizzazione del processo di gestione dei preparati. L'utilizzo di un sistema di gestione in dose unitaria porta a una riduzione degli incidenti di terapia rispetto a un sistema di distribuzione convenzionale in multidose.

La revisione sistematica contenuta nel rapporto *Making Health Care Safer: A Critical Analysis of Patient Safety Practices dell'Agency for Healthcare Research and Quality* evidenzia che l'implementazione di un sistema di gestione del farmaco in dose unitaria riduce considerevolmente gli errori di terapia, e che i risultati dei pochi studi esistenti non sono ancora completamente comparabili e utilizzabili a fini previsionali perché legati a modelli organizzativi diversi (per esempio tipologia di ospedale, di cultura organizzativa, di formazione del personale), a problemi metodologici di raccolta dati e di definizione e valutazione degli outcome.

Somministrazione controllata tramite codice a barre

I sistemi di verifica della somministrazione utilizzano la tecnologia dei codici a barre (*barcode*), simile a quella usata da tempo per la movimentazione delle merci.

Questa tecnologia può essere usata in tutte le fasi del processo di gestione del farmaco per la riduzione degli errori di terapia, ma un'importante applicazione è nella verifica della somministrazione al letto del paziente.

La tecnologia permette sia l'identificazione elettronica del paziente sia la somministrazione e il controllo incrociato terapia/paziente/orario di somministrazione/personale che effettua la somministrazione.

Se non vi è concordanza il software invia immediatamente un segnale d'allarme. Il sistema è essenzialmente costituito da un lettore ottico e da bande identificative con codice a barre.

I pazienti indossano una banda con codice a barre, generalmente un braccialetto, che viene interfacciato con la banda identificativa del farmaco, posta all'esterno della confezione al momento della somministrazione.

La tecnologia *barcode* può ridurre gli incidenti di somministrazione del 65-86%.





I criteri presi in considerazione rispondono a concetti di opportunità sociale, razionalizzazione delle risorse e ottimizzazione della spesa pubblica. Gli obiettivi che si vogliono quindi perseguire attraverso l'adozione di un sistema di distribuzione del farmaco con il sistema della "dose unitaria" sono:

Obiettivi clinici

- Riduzione/eliminazione degli eventi avversi per errori di somministrazione.
- Maggior tempo infermieristico per il paziente.
- Controllo e tracciabilità della terapia.
- Maggiore controllo sui profili terapeutici.
- Possibilità di analisi e studi epidemiologici.
- Integrazione del farmacista nel team clinico.
- Riduzione/eliminazione degli errori di trascrizione/interpretazione.
- Incremento della qualità (per esempio: sviluppo di terapie più efficaci tramite monitoraggio e farmacovigilanza, miglioramento del fattore igienico con notevole riduzione della manipolazione dei farmaci da parte del personale infermieristico).
- Possibile definizione, in tempi successivi, dei percorsi terapeutici in funzione dei diversi DRG.
- Possibilità di integrazione dei dati relativi al trattamento terapeutico all'interno della cartella clinica.

Obiettivi logistici

- Riduzione delle giacenze di magazzino generali e, in particolare, di reparto
- Tracciabilità totale, dal magazzino farmaceutico al reparto, di ogni singola confezione di farmaco
- Distribuzione dei farmaci per singolo Paziente e nella quantità strettamente necessaria
- Razionalizzazione generale della logistica per la distribuzione
- Possibilità per l'Azienda di diventare il centro logistico farmaceutico per più strutture presenti nelle zone limitrofe.

Obiettivi amministrativi ed economici

- Quantificazione della spesa farmaceutica per singola Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO)
- Possibilità di gestione di banche dati, e relativi flussi informativi, per la farmacovigilanza, per il monitoraggio e il governo della spesa farmaceutica a livello regionale
- Razionalizzazione della spesa farmaceutica
- Eliminazione degli sprechi e contenimento dei costi
- Riduzione delle spese di assicurazione di responsabilità civile come conseguenza dell'abbattimento dei rischi.

Obiettivi organizzativi

- Migliore distribuzione dei compiti con chiari e identificati ruoli di responsabilità tracciati all'interno dell'intero processo
- Processo definito, certificato e quindi controllabile, con conseguente capacità di monitoraggio.

Conoscere per cambiare

Anche in Italia sono sorte le prime farmacie ospedaliere organizzate con questo sistema e ora siamo alla vigilia di una profonda trasformazione della professione del farmacista, grazie anche alla tecnologia e al cambiamento degli assetti organizzativi assistenziali. Numerosi sono i fattori che stanno alla base di questo cambiamento, quelli principali sono:

- la consapevolezza, oggettivamente misurabile, che un sistema ben organizzato porti all'abbattimento degli sprechi e all'ottimizzazione delle sempre più limitate risorse economiche;
- la presa di coscienza che l'uso non appropriato dei farmaci ha conseguenze gravi sulla salute;
- l'adozione di specifiche azioni effettivamente realizzabili che possono portare alla drastica diminuzione dei rischi clinici.

Queste misure offrono al farmacista/farmacologo la possibilità di rivestire un nuovo ruolo e avviare un nuovo processo centrato sul singolo paziente e non sulla gestione del magazzino.

Conclusioni

Le esperienze che si stanno svolgendo pongono la revisione del sistema di *Gestione del Farmaco* sicuramente in primo piano tra i possibili progetti di miglioramento.

La gradualità di sviluppo, le possibili diverse impostazioni studiate rendono il progetto affrontabile per gradi e il primo passo mirato alla riduzione degli errori non richiede un investimento così elevato; inoltre la possibile integrazione di più Aziende Ospedaliere nel progetto rende lo stesso ancora più interessante se si considera l'uniformità di gestione del processo e gli altri possibili miglioramenti di una tale integrazione.

L'introduzione graduale del sistema, la realizzazione completa e integrata con il territorio permetterebbe di ottenere, oltre ai benefici indicati, anche un forte ritorno di immagine per il Sistema Sanitario.

Lo sviluppo modulare del progetto, così come descritto, e la posizione del Sistema Sanitario come *driver* delle soluzioni (e non *follower* di quanto offerto dal mercato) sono alla base dei costi del progetto che, in una sua versione integrata, flessibile e globale porta anche a un significativo ritorno economico.

Un Progetto di Gestione dei Farmaci con Terapia Personalizzata e Controllato con l'ausilio dell'*Unità Posologica* è un progetto prettamente **ORGANIZZATIVO** (Clinico e Logistico, ma soprattutto Clinico); il punto critico di quanto sopra descritto è il cambiamento dei processi, dell'organizzazione e degli strumenti (informatizzazione e automazione) di supporto.

Fonti normative

- 1) Legge n. 405 promulgata il 16 novembre 2001. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, recante interventi urgenti in materia di spesa sanitaria pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 268 del 17 novembre 2001.
- 2) D. Lgs. dell'8 aprile 2003 n. 95. Attuazione della direttiva 2000/38/CE relativa alle specialità medicinali pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 101 del 3 maggio 2003.
- 3) D. Lgs. 18 febbraio 1997 n. 44 Attuazione della direttiva 93/ 39/ CEE, che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/ 318/ CEE e 75/ 319/CEE relative ai medicinali pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 54 del 6 marzo 1997 - Supplemento Ordinario n. 49 (Rettifica G.U. n. 84 dell'11 aprile 1997).
- 4) Commissione Tecnica sul Rischio Clinico (istituita con DM 5 marzo 2003), Risk Management in Sanità – Il problema degli errori, Ministero della Salute - Marzo 2004.

Bibliografia

- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP statement on unit Dose drug distribution. Am J Hosp Pharm 1989;46:2346.
- Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. JAMA 1997;277:307-11.
- Bates DW, Leape L, Cullen DJ, et al. JAMA 1998;280:1311-6.
- Bates DW, Teich JM, Lee J, et al. J Am Med Informatics Assoc 1999;6: 313-21.
- Bates DW, Cohen M, Leape LL. J Am Med Inform Assoc 2001;8:299-308.
- Bonal J, Duran J. Revista de la AEFH 1977.
- Brown CH, Kirk KW. Am J Hosp Pharm 1984;41:689-702.
- Business Wire, USP Releases First Report on Medication Errors Trends in Severity, Types, and Causes of Errors Identified. Dec 2000.
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. JAMA 1997;277:301-6.
- Cohen Michael R. Errori di Terapia, edizione italiana a cura di Giovanna Scroccaro e Francesca Venturini.
- Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al. Proc Annu Symp Comput Appl Med Care 1992:437-41.
- Evens RP, Yanchick V. Hosp Formul 1984;19:454-8.
- Guerrero RM, Nickman NA, Jorgenson JA. Am J Health-Syst Pharm 1996;53:548-54.
- Hicks R, Cousins DD, Santell JP, et al. Acad Health Serv Res Health Policy Meet 2002;19:20.
- Himmel W, Kron M, Hepe S, Kochen MM. Family Practice 1996;13:247-53.
- Holinhan RJ, Skoogman LH. Hosp.Pharm 1991;26:875-9.
- Johnson CL, Carlson RA, Tucker CL, Willette C. J Healthc Inf Manage 2002;16:46-51.
- King WJ, Paice N, Rangrej J, et al. Pediatrics 2003;112:506-9.
- Koppel R, Metlay JP, Cohen A, et al. JAMA 2005;293:1223-38.
- Le 10 regole della Sicurezza al letto del paziente. Da "La sicurezza al letto del paziente", Frascati, novembre 2006. Il sole 24 Ore Sanità del 20/2/2007.
- Lisby M, Nielsen LP, Mainz J. Intern J Qual Health Care 2005;17:15-22.
- Means BJ, Derewicz HJ, Lamy PP. Am J Hosp Pharm 1975;32:186-91.
- Murray MD. Automated Medication Dispensing Devices. Chapter 11. In Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM, Markowitz AJ. (eds.). Making health care safer: A critical analysis of patient safety practices. Evidence Report/Technology Assessment, No. 43. Rockville MD, Agency for Healthcare Research and Quality. September 2001.

- O'Brodovich M, Rappaport P. Can J Hosp Pharm 1991;44:5-15.
- Panton R, Fitzpatrick RJ. J Eval Clin Pract 1996;3:193-8.
- Parrot KA. Am J Hosp Pharm 1980;37:1531-4.
- Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. Am J Health-Syst Pharm 2003;60:52-68.
- Regione Toscana - Centro Gestione del Rischio Clinico, Scheda terapeutica unica, I quaderni delle campagne per la sicurezza del paziente 2008.
- Rinaldi M. Cure virtuose nell'armadio, Il Sole 24 Ore sanità, 20-26 nov. 2007, pag 30.
- Roberts AW. Am J Hosp Pharm 1983;40:604-6.
- Scala D, Bracco A, Cozzolino S, et al. Pharmacy World and Science 2001;23: 217-23.
- Small MD, Pharm B, Barrett A, Price GM. J Oncol Pharm Pract 2008;14.
- Taggiasco N, Sarrut B, Doreau CG. Annals Pharmacother 1992;26:422-8.
- Vaccaroni F. Haematologica 2002;87; supplemento I al n. 11.

[Back to home](#)