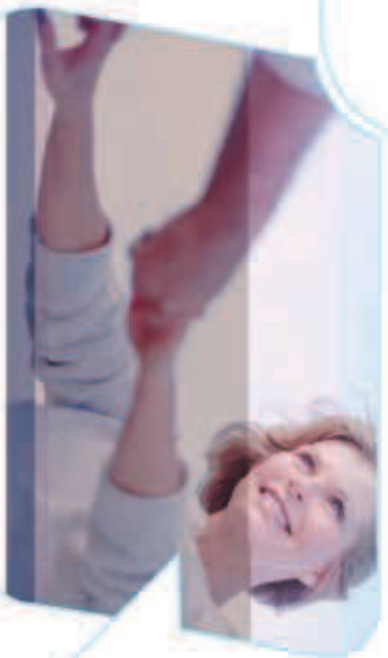


Durogesic®

ATC N02AB03 FENTANYL TTS

Sistema transdermico
a cessione controllata



LA FORZA DEL FENTANYL,
LA SEMPLICITÀ DEL CEROTTO



GIORNALE DI GERONTOLOGIA, LII/3, 113-152, 2004

GIORNALLE DI GERONTOLOGIA

Fratture del femore ed anziani:
un problema crescente

Metabolismo lipidico e danno renale:
quali evidenze nell'anziano?

Considerazioni farmacoeconomiche nel
trattamento del dolore cronico di grado
moderato-intenso

Pazienti anziani con ictus ischemico:
febbre e mortalità

Sindrome di Down. Alcuni aspetti
sociambientali

Lungodegenza, RSA ed ADI
Tre modalità assistenziali nella regione
Marche

Giugno 2004
Volume LII
Numero 3



Organo ufficiale
della Società Italiana
di Gerontologia e Geriatria

PACINI editore
MEDICINA

Periodico bimestrale - POSTE ITALIANE SPA - Spedizionate in Abbonamento Postale -
D.L. 359/2003 convertito in L. 27/02/2004 n. 46 art. 1 comma 1, D.D. PISA - Ricevitorie - Bassi prezzi - Pisa (Italy) -
Aut. Min. di Istruz. n. 79 del 27 gennaio 1993



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatria

EDITORIALE

EDITORIAL

Fratture del femore ed anziani: un problema crescente

Hip fracture and old people: a growing problem

G. SALVIOLI

Parole chiave: Fratture femore • Cadute • Prevenzione

Key words: Hip fracture • Falls • Prevention

La stampa informa che in Europa si verifica una frattura ogni 30 secondi; la causa, si afferma, è l'osteoporosi, malattia che colpisce un terzo delle donne fra i 60 e i 70 anni e i due terzi fra quelle con più di 80 anni; per i prossimi due decenni il numero delle fratture raddoppierà soprattutto negli anziani. È certo che il fattore di rischio di frattura più importante nell'anziano è la caduta; il numero di cadute per anno tenderà sicuramente ad aumentare per il previsto ulteriore invecchiamento della popolazione, facilitato dalla ridotta stabilità o disequilibrio, dalla diminuzione della forza muscolare, dalla riduzione del visus, da patologie concomitanti come l'ictus e i disturbi extrapiramidali; ma anche l'ipotensione ortostatica, l'assunzione di psicofarmaci e altre cause ancora aumentano l'incidenza delle cadute¹. La frattura più temuta e caratteristica del vecchio è la frattura del femore. Purtroppo l'argomento "cadute" interessa marginalmente il medico e l'infermiere come si può evincere anche dalla lettura critica dell'anamnesi e dell'esame obiettivo a tutti i livelli ed in particolare nelle cure ed assistenza territoriali; le modalità della caduta, il suo ripetersi nel tempo, i riferimenti al cammino, all'equilibrio, ad episodi vertiginosi sono episodici e scarsi così come la precisazione riguardante i fattori di rischio modificabili come la ridotta attività fisica, l'uso di certi farmaci, l'ipotensione ortostatica e il basso indice di massa corporea².

In Inghilterra sono previste 120.000 fratture del femore nel 2015. Il costo annuale in Europa per questa patologia è calcolato intorno ai 25 miliardi di euro; il 20% di questa enorme somma serve a coprire le spese ospedaliere dove è richiesto un numero crescente di letti ortopedici dedicati e un decorso postoperatorio non sempre soddisfacente e foriero di disabilità e di disagi in un'alta percentuale di casi.

I dati italiani non sono sufficientemente noti e divulgati anche a livello di mass media (40.000 fratture del femore/anno?); ma consultando i dati del Ministero della salute sulla numerosità dei DRG relativi a protesi anca si può avere un'idea della rilevanza numerica ed economica del problema a livello ospedaliero; qui si appresteranno nuovi letti ad hoc con particolare attenzione al decorso postoperatorio affidato, in alcuni casi al geriatra, più frequentemente ad altre figure. Mentre c'è insufficiente evidenza di efficacia del trattamento fisioterapico intensivo con esercizi di rinforzo del muscolo quadricipite, di stimolazione neuromuscola-

re e di elevata supplementazione orale con proteine e calorie^{3,4}, l'approccio coordinato e multidisciplinare del paziente anziano operato migliora diversi outcome misurabili come durata del ricovero, mortalità, istituzionalizzazione, deterioramento delle funzioni; la validità dell'approccio multidisciplinare nella riabilitazione postoperatoria è documentata⁵. Ma queste procedure assistenziali e curative non sono seguite diffusamente e mancano dati certi sugli effetti positivi a distanza; l'anziano esce dall'ospedale con i suoi problemi che si sommano nel tempo e molto spesso persiste la causa o le cause che hanno portato alla caduta e di conseguenza alla frattura. Non è senza significato che in sedi autorevoli (Gruppo italiano studio diagnosi malattie metabolismo osseo - <http://vwwv.gimonet.it/index.2>) le cadute e gli anziani siano quasi dimenticati; l'osteoporosi rimane un problema prevalentemente farmacologico. In realtà il numero di fratture del femore, le più devastanti e costose da un punto di vista economico e della qualità della vita, è destinato ad aumentare, nonostante i trattamenti farmacologici concessi con "note" non sempre illuminate ed adeguate al problema. In altre sedi invece *Prevention and Management of hip fracture in older people* sono problemi definiti, come di fatto sono, con fasi ben delineate del processo curativo ed assistenziale (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/56/>). Si cerca di identificare i rischi attuali degli anziani che vivono a domicilio: si veda l'*home safety checklist* e la *personal risk factor assessment form* leggibili al sito <http://www.co.hennepin.mn.us/vgn/portal/internet/hcsearchresult-master/0.2295.1273.00.html>; ancora più dettagliata e di qualità risulta la lettura del capitolo *falls toolkit* (<http://www.miahonline.org/tools/falls/index.html>). È interessante citare un recente studio longitudinale su più di 700 anziani di età > 70 anni, viventi a domicilio, inizialmente non disabili: durante 51 mesi di osservazione il 56% presentò disabilità nelle ADL; ma l'81% recuperò l'autonomia; il deficit cognitivo rappresentò il fattore di rischio più importante per il non recupero⁶; si sottolinea la possibile transizione fra autosufficienza e disabilità e la necessità di misure idonee a consolidare nel tempo i risultati: è un obiettivo della medicina geriatrica. I pazienti anziani ospedalizzati dovrebbero essere considerati anche dal punto di vista funzionale e prestazionale in modo che si possa effettivamente instaurare un programma di prevenzione della disabilità e delle cadute: fa parte della continuità assistenziale.

La fragilità e la disabilità hanno, nella caduta, un sintomo importante, possibile spia di un alterato equilibrio che può essere ancora recuperato; il miglioramento della forza, dell'equilibrio, della postura sono obiettivi da perseguire ricorrendo anche ad attrezzature e ausili appropriati come quelli che consentono la misura oggettiva dell'equilibrio e il miglioramento della postura (ortesi vertebrali)⁷. Le cause della caduta devono essere attentamente ricercate ricorrendo a questionari appropriati: l'anamnesi ha sicuramente una buona sensibilità e specificità; l'esame obiettivo aiuta tanto se considera gli elementi di interesse.

È tempo di pensare che la prevenzione sia veramente indispensabile; i farmaci anti-osteoporotici sono proposti giustamente perché efficaci, ma la loro somministrazione è ammessa tardivamente solo quando già sono presenti alterazioni scheletriche importanti (prevenzione secondaria o terziaria).

Il Geriatra dovrebbe tentare di proporre questa via basata sulla diagnostica semplice per ridurre l'incidenza delle fratture del femore negli anziani; lo screening del rischio di cadere è molto rapido⁸ e dovrebbe essere implementato soprattutto nella visita del medico di famiglia, ma anche negli ambulatori dedicati alla diagnosi e alla terapia dell'osteoporosi; la sua corretta esecuzione può rappresentare uno strumento fondamentale di prevenzione delle cadute e delle fratture. L'equilibrio, il cammino e ogni movimento sono possibili con il concorso coordinato del sistema nervoso e dell'apparato muscolo-scheletrico che rendono possibili le attività della vita quotidiana.

Non bisogna dimenticare che le fratture si verificano più frequentemente negli anziani a domicilio e sono causate da cadute; ma anche l'ambiente ospedaliero e residenziale sono sedi di caduta. Appropriate misure preventive dovrebbero essere intraprese nei soggetti anziani definiti a rischio non soltanto in base al dato densitometrico dello scheletro e in particolare del femore, ma soprattutto tenendo conto dell'effettivo rischio di caduta⁹: l'ambiente di vita potrà essere opportunamente modificato in base ad una dettagliata checklist, la forza muscolare e il disequilibrio, spesso presenti, migliorati con interventi di riattivazione anche a domicilio, il collo del femore protetto con ausili idonei¹⁰. L'anziano a rischio dovrà essere noto e segnalato affinché sia sempre tenuta in considerazione e temuta questa eventualità: la disponibilità di un sistema informatico in rete rappresenterebbe la soluzione ideale disponendo di una struttura organizzata con modalità autenticamente dipartimentali, destinata alla cura e

all'assistenza dell'anziano fragile e vulnerabile. Come è stato detto *The Merck Institute of Aging & Health* fornisce notizie fondamentali e aggiornate su problemi importanti come le cadute, la loro valutazione e prevenzione (<http://www.miahonline.org/resources/bibliographies/content/Falls.html>); il target è il medico di famiglia. Non è senza significato il fatto che, oltre a scoprire farmaci efficaci, l'Azienda farmaceutica si ponga all'avanguardia anche nell'indicare efficaci vie alternative per affrontare in modo complessivo un grave problema sanitario e assistenziale. La possibilità di disporre di una rete informatica unificata con moduli dedicati ad esigenze particolari e specifiche rappresenta ormai una realtà con l'adozione da parte di alcune regioni italiane di un sistema come Oracle HTB -

Healthcare Transaction Base che assicura l'integrazione e la gestione delle informazioni sanitarie compresi i processi clinici nei vari setting assistenziali (<http://www.finsiel.it>); le prestazioni e le condizioni generali di ogni cittadino misurate con una corretta valutazione saranno diffusamente disponibili a tutti gli operatori sanitari per realizzare in ogni sede la necessaria prevenzione con continuità ed efficacia.

Gli esercizi fisici elementari, eventualmente con l'utilizzazione delle bande elastiche, eseguiti a domicilio, possono consentire il miglioramento di alcuni movimenti, dell'equilibrio e del cammino con riduzione del rischio di caduta: questi rappresentano obiettivi facilmente raggiungibili in presenza di limitate risorse.

Bibliografia

- ¹ Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Rastam J, et al. *Risk factors for hip fractures in men from Southern Europe: the MEDOS study. Mediterranean Osteoporosis Study.* *Osteoporos Int* 1999;9:45-54
- ² *Risk factors for hip fracture in women.* Bandolier, 1999 <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band66/b66-4.html>
- ³ Avenell A, Handoll HHG. *Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in the elderly* (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2004;1.
- ⁴ Handoll HHG, Parker MJ, Sherrington C. *Mobilisation strategies after hip fracture surgery in adults* (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2004.
- ⁵ Finnegan CI, Madhok R, Langhorne P, Handoll H. *Effectiveness of coordinated multidisciplinary inpatient rehabilitation for elderly patients with proximal femoral fracture.* http://www.nihs.go.jp/dig/cochrane/jp_9802/revabstr/ab000106.htm
- ⁶ Hardy SE, Gill TM. *Recovery from disability among community-dwelling older persons.* *J Am Med Ass* 2004;291:1596-602.
- ⁷ Kulkarni SS, Ho S. *Spinal orthotics.* <http://emedicine.com/pmr/topic173.htm>
- ⁸ Durward G, Non Pugh C, Ogunremi L, Willis R, Cottee M, Patel S. *Detection of risk of falling and hip fracture in women referred for bone densitometry.* *Lancet* 1999;354:220-1
- ⁹ *FallScreen - the fall risk calculator.* <http://www.powmri.unsw.edu.au/FBRG/calculator.htm>
- ¹⁰ *Safehip - the hip protector.* http://www.tytex.com/our.../hip_protection/cost_effectiveness.html



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatria

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

REVIEW

Metabolismo lipidico e danno renale: quali evidenze nell'anziano?

Dyslipidemia and renal disease: which are the clinical evidences in elderly?

T. CIARAMBINO, M. GIORDANO, R. NAPPI, G. PAOLISSO

Dipartimento di Gerontologia, Geriatria e Malattie del Metabolismo, Seconda Università degli Studi di Napoli

The incidence of end-stage renal disease (ESRD) is 100-fold higher in subjects older than age 65 compared with people younger than 20 years. ESRD is usually accompanied by a complex pattern of alterations in lipoprotein metabolism and structure. Mechanism that may link dyslipidemia to the progression of glomerular disease are similar to the pathophysiology of atherosclerosis. Because of its direct contact with the circulating blood, the endothelium is particularly exposed to the modulatory effect of altered lipoprotein particles. Data reported in literature show that the treatment of uremic dyslipidemia may be essential for the prevention or the delay of cardiovascular complications in ESRD. This review characterizes dyslipidemia in patients with ESRD and evaluates the effects of treatment on renal disease progression.

Key words: Uremia • Lipoprotein • Cholesterol • Oxidation • Dyslipidemia

Introduzione

Il termine "rene senile" riflette il fenotipo strutturale e funzionale dell'invecchiamento renale. Tale condizione si accompagna a numerose anomalie strutturali e funzionali del rene. Il comune denominatore di queste variazioni tende ad essere una riduzione della riserva funzionale renale (capacità del rene di aumentare la sua funzione in base alla richiesta). Bisogna inoltre precisare che il paziente anziano è frequentemente affetto da condizioni cliniche quali ipertensione arteriosa, diabete mellito e patologie cardiovascolari che possono giocare un ruolo additivo ai cambiamenti correlati all'età, tendendo ad amplificare queste anomalie¹.

Il fenotipo strutturale della senescenza renale si accompagna alla perdita della massa nefronica, soprattutto nella corticale², ad un aumento nell'eterogeneità cellulare ed alla comparsa di anomalie focali. La principale caratteristica del rene senile è il deterioramento delle arterie (ialinosi e fibrosi intimale delle arterie ed ialinosi delle arteriole), sclerosi globale dei glomeruli (non sclerosi focale) con ispessimento della capsula di Bowman, atrofia tubulare focale con accumulo di pigmenti di lipofuscine, fibrosi interstiziale e flogosi a "patchy"¹.

Il fenotipo funzionale include un aumento nelle resistenze vascolari renali, un declino nel GFR ed un aumento della frazione di filtrazione. Non è chiaro come questi cambiamenti siano interconnessi, ad esempio quali tra la sclerosi glomerulare,

■ Corrispondenza: Prof. Giuseppe Paolisso, Dipartimento di Gerontologia, Geriatria e Malattie del Metabolismo, Seconda Università di Napoli, piazza L. Miraglia 2, 80138 Napoli - Tel./Fax: +39-081-5665016 - E-mail: Giuseppe.paolisso@unina2.it

l'atrofia tubulare e la fibrosi interstiziale siano eventi primari o secondari. Le alterazioni che caratteristicamente non sono riscontrate nella fisiologica involuzione senile includono: proteinuria, ematuria, sclerosi focale ed evoluzione verso un'insufficienza renale cronica¹.

La funzione renale nell'uomo può essere valutata da una varietà di equazioni, una delle più utilizzate è l'equazione di Cockcroft-Gault³. Questa equazione descrive sia il decadimento fisiologico della senescenza renale che quello da ascrivere a patologie quali ipertensione arteriosa e malattie cardiovascolari⁴. I parametri utilizzati in questa formula sono rappresentati da età, sesso, peso corporeo, livelli sierici di creatinina (Scr), valori costanti $[(140 - \text{età}) \times \text{peso} / 72 \times \text{Scr}] \times 0,85$ se donna⁵. I livelli sierici di creatinina sono dipendenti dalla massa muscolare. La massa muscolare è caratteristicamente ridotta con l'invecchiamento⁶. Inoltre pazienti con insufficienza renale cronica sono preferenzialmente indirizzati verso un regime dietetico ipoproteico. Dunque i livelli di creatinina plasmatici possono non essere marcatori sensibili della reale funzione renale nell'insufficienza renale cronica. Ad esempio una riduzione > 50% del filtrato glomerulare in pazienti con insufficienza renale cronica con ridotta massa muscolare può manifestarsi prima di un aumento dei livelli sierici di creatinina (definiti da livelli > 1,4 mg/dl)⁷. Infatti molti pazienti con insufficienza renale cronica possono mantenere livelli sierici di creatinina nel range della normalità pur avendo una significativa riduzione della funzione renale⁸. Sfortunatamente quindi il valore predittivo della formula di Cockcroft-Gault non è ottimale nel paziente anziano (età > 70 aa)⁹. Quindi, per una più accurata valutazione della funzione renale è raccomandabile eseguire la clearance della creatinina con la raccolta delle urine delle 24 ore. Per quanto riguarda il fisiologico declino della funzione renale con l'invecchiamento, un elegante studio epidemiologico Baltimore Longitudinal Study, ha riportato una perdita del GFR nell'anziano pari a 0,75 ml/min/anno. È inoltre importante notare che solo un terzo degli ultraottantenni ha una funzione renale nel "range" della normalità¹.

L'invecchiamento dei nefroni è un processo irreversibile. I principali fattori che possono regolare questo evento sono: vascolari, glomerulari e tubulari¹. Particolare attenzione va riservata all'ipertensione arteriosa ed alle malattie cardiovascolari che accelerano notevolmente la senescenza renale¹⁰. Tutti questi fattori contribuiscono all'elevata incidenza dell'insufficienza renale cronica nell'an-

ziano¹¹. In particolare, l'incidenza di uremia è 100 volte superiore nel paziente di età superiore ai 65 anni rispetto a quella riscontrata nel paziente di età inferiore a 20 anni¹². Rispetto ad altre patologie, l'incidenza dell'insufficienza renale cronica rimane comunque non comune nella popolazione anziana, circa 1 per 1000/anno. Dati provenienti dal registro EDTA (*European Dialysis and Transplant Association*) mostrano che il 45% dei pazienti che iniziano la terapia emodialitica ha un'età superiore a 75 anni¹³. Dati simili sono stati riportati dall'URSDS¹⁴, che evidenzia che il 48% dei pazienti che iniziano la terapia emodialitica ha età superiore a 65 anni ed il 20% ha età superiore a 75 anni¹⁵. In Italia l'incidenza di insufficienza renale cronica in fase uremica è pari a 0,3% anno. In particolare nel 2001 l'età media dei pazienti in trattamento emodialitico è $62,2 \pm 14,3$ anni. Il 47,2% dei pazienti ha un'età superiore a 65 anni; il 16,8% superiore a 75 anni; l'8,2% ha un'età compresa tra 80 e 89 anni; ed infine lo 0,5% dei pazienti sono ultranovantenni¹⁶.

La letteratura nefro-geriatrica evidenzia come diverse possano essere le cause di insufficienza renale cronica nell'anziano. Tra le cause più frequenti al primo posto si annovera la glomerulonefrite primitiva. Attualmente, l'incidenza di glomerulonefrite primitiva è superiore nell'anziano rispetto all'adulto (30,8 vs 28,3) confrontando i casi per milione di popolazione nelle fasce di età comprese tra i 15 ed i 65 anni rispetto ai pazienti con età superiore ai 65 anni (Tab. I). A tale riguardo i quadri istologici più frequenti nell'anziano rispetto all'adulto sono rappresentati da: glomerulonefrite membranosa (13,4 vs 4,2); glomerulonefrite progressiva (3,1 vs 0,9); glomerulonefrite membrano-proliferativa (2,9 vs 0,4); glomerulonefrite post-streptococcica (0,9 vs 0,4)¹⁷. Anche le glomerulonefriti secondarie sono più frequenti nell'anziano rispetto all'adulto (16,2 vs 8,4) (Tab. I). Mentre la sintomatologia clinica correlata alle glomerulonefriti è clinicamente più frequente nell'anziano rispetto all'adulto, al contrario le anomalie urinarie si presentano meno frequentemente nell'anziano (4,5 vs 14,1)¹⁷. Rimane comunque importante l'esame microscopico del sedimento urinario, in particolare nella sindrome nefritica. La comparsa di eritrociti dismorfici, ad esempio, è indicativa di origine glomerulare del danno renale¹⁸. Anche la misurazione della proteinuria è un parametro molto sensibile nella valutazione del danno renale. La presenza di microalbuminuria (valori persistenti tra 30 e 300 mg/die; 20-200 mg/min)

Tab. I. Incidenza delle principali diagnosi istologiche renali nell'adulto e nell'anziano dei pazienti sottoposti a biopsia renale secondo il Registro Italiano delle Biopsie renali. Dati espressi per milione di popolazione nella fascia di età adulta (15-64 anni) e nella fascia di età anziana (> 65 anni). Da Vendemia F. et al. modificato¹⁷.

	Adulto	Anziano
Glomerulopatie Primitive (PMP)	28.3	30.8
Glomerulopatie Secondarie (PMP)	8.4	16.2
Patologie Non Glomerulari (PMP)	4.5	9.8

nel paziente anziano è associata a malattie cardiovascolari ed è un marker predittivo di eventi cardiovascolari¹⁹. Per quanto riguarda proteinurie cospicue come in corso di sindrome nefrosica è importante identificare il tipo di proteinuria per valutare la progressione nonché la prognosi della patologia glomerulare. A tale riguardo l'indice di selettività può essere usato per descrivere le variazioni della permeabilità della membrana basale glomerulare alle proteine. Grandi proteine come l'alfa2-macroglobulina o IgM normalmente non passano la barriera glomerulare, mentre le IgG possono attraversare i larghi pori della membrana glomerulare²⁰. L'indice di selettività può essere identificato come clearance IgG/clearance transferrina. Pazienti con indice di selettività > 0,2 sono considerati avere una proteinuria non selettiva, mentre pazienti con un indice < 0,2 sono considerati avere una proteinuria selettiva²¹. La probabilità di remissione sembra essere favorevolmente influenzata dalla maggiore selettività della proteinuria²².

Nell'anziano altra frequente causa etiopatogenetica è la patologia renovascolare. Questa infatti rappresenta il 5% delle cause di insufficienza renale cronica in fase pre-dialitica nei soggetti di età inferiore a 64 anni, mentre il 18% nei soggetti con età compresa tra i 65 ed i 74 anni ed il 42% nei soggetti di età superiore ai 75 anni, quindi rappresenta una delle principali cause di insufficienza renale cronica nell'anziano¹⁵. Oltre alla patologia renovascolare anche l'ipertensione arteriosa ed il diabete mellito sono frequenti cause di insufficienza renale cronica nel paziente anziano. Infatti si è assistito nei pazienti di età superiore a 65 anni rispettivamente negli anni 1985-1999 ad un crescente aumento dal 5% al 50% del numero di casi di ipertensione arteriosa, dal 4% al 35% del numero di casi di ipertensione nefrovascolare, dal 10% al 60% del numero di casi di diabete mellito²⁵. È dunque possibile che i processi responsabili dell'invec-

chiamento renale includano una minore abilità dei nefroni invecchiati a sopportare il danno cellulare indotto da eventuali patologie acquisite. Conoscere quindi i meccanismi di senescenza cellulare in nefrologia può essere importante per la prevenzione e gli eventuali approcci terapeutici farmacologici. A tale riguardo identificare i pazienti che sono a rischio di sviluppare l'insufficienza renale cronica può essere utile per conoscere le strategie per ridurre il danno renale e la sua progressione.

Anormalità del metabolismo lipoproteico nel paziente uremico ed impatto sulle malattie cardiovascolari

La popolazione dei pazienti nefropatici è caratterizzata da una aumentata incidenza di malattie cardiovascolari e cerebrovascolari su base aterosclerotica. Nei pazienti uremici, infatti, gli eventi cardiovascolari rappresentano la maggiore causa di morte che è circa 20 volte maggiore rispetto alla popolazione generale⁷. In questi pazienti gli accidenti cerebrovascolari compaiono con una frequenza 10 volte maggiore rispetto alla popolazione generale²⁴. In particolare è stato riportato che circa il 50% dei pazienti che iniziano la terapia emodialitica ha coronaropatie su base aterosclerotica; di questi pazienti l'80% ha dislipidemia e ci si può attendere che circa il 40% possa ricevere una terapia ipolipemizzante²⁴.

L'insufficienza renale cronica è spesso associata a complesse alterazioni a carico del metabolismo e della struttura delle lipoproteine. Queste alterazioni potrebbero rappresentare i meccanismi fisiopatologici che correlano la progressione della malattia renale alla dislipidemia. Tali meccanismi sono simili a quelli osservati nell'aterosclerosi²⁶. In queste condizioni, l'endotelio è particolarmente sottoposto agli effetti modulatori dell'alterato metabolismo lipidico²⁷. Nel paziente uremico l'aterosclerosi è spesso presente in fase molto avanzata. È stato infatti dimostrato che il thickness medio-intimale delle arterie carotidi e femorali, quale marker di aterosclerosi, è maggiore in pazienti in terapia emodialitica rispetto ai controlli sani di pari età e sesso²⁸.

In pazienti con compromessa funzione renale oltre alla dislipidemia anche i nuovi fattori di rischio quali fibrinogeno ed omocisteina possono contribuire all'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari. L'uremia "per sé", inoltre, è considerata uno stato di attivazione della risposta di fase acuta. Proteine di fase acuta, quali fibrinogeno e Lp(a),

sono predittori di malattie cardiovascolari in questo gruppo di pazienti^{29,30}. Dunque il trattamento della dislipidemia uremica può essere cruciale per la prevenzione delle complicanze cardiovascolari in pazienti con insufficienza renale cronica in fase pre-dialitica.

Il paziente uremico presenta un profilo lipidico caratterizzato da un marcato aumento dei trigliceridi plasmatici, delle VLDL, IDL e Lp(a) associato ad una riduzione delle HDL^{31,32}. L'ipertrigliceridemia (> 180 mg/dl) nei pazienti uremici è, infatti, riportata con una maggiore prevalenza (34%) rispetto alla popolazione generale (24%) (Fig. 1)³³. Diverse teorie sono state avanzate per spiegare i meccanismi fisiopatologici della dislipidemia uremica. Sembrerebbe che gli aumentati livelli plasmatici dei trigliceridi possano essere correlati ad una ridotta attività della lipoprotein lipasi³⁴. È stato infatti identificato un fattore inibente tale enzima, *pre-beta*-HDL, una forma di apo A-I circolante nella frazione non lipoproteica del plasma dei pazienti in fase uremica³⁵. Il livello di ipertrigliceridemia può non essere sufficiente a spiegare il significativo aumento del rischio cardiovascolare nel paziente con insufficienza renale cronica. Si è ipotizzato che anche altre variazioni lipidiche possono concorrere all'accelerata aterosclerosi comunemente osservata nell'uremia³⁶.

La prevalenza della riduzione dei livelli plasmatici di HDL (< 40 mg/dl) con aumento del rapporto LDL/HDL-C risulta maggiore nei pazienti uremici (45%) rispetto a quella della popolazione generale (28%) (Fig. 1)³¹. Questo dato si potrebbe spiegare con l'attivazione della lipoprotein lipasi durante la terapia emodialitica. L'attività di tale enzima tra l'altro appare maggiore nell'utilizzo di membrane dialitiche di polysulfone rispetto all'utilizzo di membrane dialitiche di esteri di cellulosa. Ciò suggerisce che sostanze non dializzabili con le mem-

brane di cellulosa inibiscano la lipoprotein lipasi nei pazienti uremici e possono essere rimosse durante la terapia emodialitica con membrane di polysulfone³⁷.

La prevalenza dell'aumento dei livelli plasmatici di Lp(a) è del 50% nei pazienti con insufficienza renale cronica verso un 30% della popolazione generale (Fig. 1)³⁸. La Lp(a), una lipoproteina aterogena consiste di una particella LDL legata covalentemente all'apo(a), una glicoproteina con un polimorfismo genico³⁹. Il gene che codifica per l'apo(a) è localizzato sul cromosoma 6 ed è il gene principale responsabile nel controllare i livelli della Lp(a)³⁰. L'allele per l'apo(a) esprime un alto polimorfismo genico a seconda del numero delle sequenze "Kring IV" ripetute⁴⁰. La concentrazione plasmatica della Lp(a) è determinata dal polimorfismo dell'apo(a) ed entrambi giocano un ruolo sinergico nella progressione della malattia aterosclerotica⁴¹. Due studi prospettici in pazienti in terapia emodialitica hanno identificato le concentrazioni della Lp(a) ed il fenotipo a basso peso molecolare (LMW) della apo(a) come uno dei più importanti fattori di rischio per le malattie cardiovascolari in questo gruppo di pazienti^{42,43}. Anche i pazienti con moderata insufficienza renale cronica (clearance della creatinina: 10-60 ml/min/1,73m²) senza fattori che influenzano il metabolismo lipidico (proteinuria > 1 g/24h; ipoalbuminemia, intolleranza glucidica ed iperparatiroidismo severo) presentano alti livelli sierici di Lp(a) così come si osserva in pazienti con insufficienza renale cronica lieve (clearance della creatinina: < 90 ml/min/1,73m², ma > 60 ml/min/1,73m²) e tale aumento è correlato direttamente alla severità della compromissione della funzione renale⁴⁴. La Lp(a) può agire promuovendo la sintesi del DNA, la proliferazione cellulare e l'espressione di protooncogeni in cellule mesangiali di ratto⁴⁵ e ci sono evidenze che dimostrano che la Lp(a) inibisca la risposta vasodilatante acetilcolina-indotta nelle arterie renali⁴⁶, suggerendone un possibile meccanismo di patogenicità. Due probabili meccanismi potrebbero spiegare l'aumento sierico della Lp(a) osservata nel danno renale. Il rene potrebbe influenzare la sintesi della Lp(a) oppure il catabolismo, quest'ultimo suggerito dalla presenza di frammenti degradati di apo(a) nelle urine correlata con il grado di funzionalità renale⁴⁷. In supporto a tale ipotesi sembra essere la dimostrazione in vari tipi di cellule renali di proteine correlate al recettore per le LDL⁴⁸, che possono essere coinvolte nel catabolismo delle Lp(a)³⁹. L'incidenza di eventi aterosclerotici appare essere aumentata nei pazienti

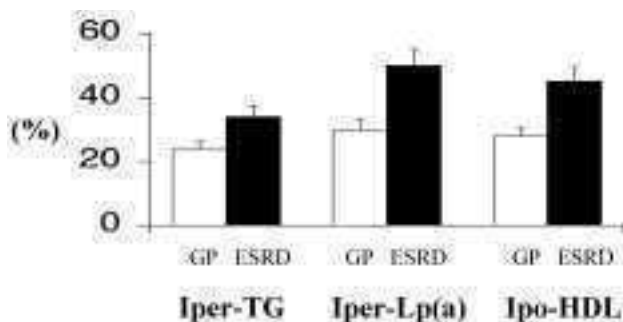


Fig. 1. Prevalenza della dislipidemia nella popolazione generale (GP) e nei pazienti uremici (ESRD)³³.

in terapia emodialitica con aumentati livelli plasmatici di Lp(a) ³¹. Inoltre il 55% dei pazienti con GFR < 10 ml/min presenta livelli plasmatici aumentati di omocisteina (> 90° centile) rispetto ai controlli e Lp(a) (> 30 mg/dl). La contemporanea presenza di elevati livelli di questi due fattori in pazienti con insufficienza renale cronica può essere particolarmente aterogena ⁵⁰.

Infine anche la marcata riduzione nella eliminazione epatica dei chilomicroni post-prandiali nei pazienti in terapia emodialitica può favorire l'evoluzione di aterosclerosi nella parete vasale ⁵¹.

La dislipidemia è un fattore predittivo di progressione del danno renale?

Il danno renale una volta instaurato tende a progredire inesorabilmente. I meccanismi mediante cui i lipidi contribuiscono al danno vascolare e renale non sono completamente noti. Nonostante ciò sono stati osservati numerosi effetti dei lipidi sulle cellule endoteliali, mesangiali e tubulari. Cellule schiumose, che sono il risultato di un uptake di lipoproteine modificate dai macrofagi sono state osservate a livello glomerulare ⁵². Anche per le LDL ossidate è stato riconosciuto un ruolo nel danno renale. Le LDL ossidate sono in grado di stimolare la produzione di citochine infiammatorie e fibrogeniche che sono responsabili di apoptosi delle cellule mesangiali ⁵³. Queste lipoproteine modificate aumentano la produzione di specie reattive dell'O₂, creando un meccanismo autopertuante. Ne deriva una maggiore produzione di proteine della matrice e di collagene così come un'aumentata apoptosi delle cellule endoteliali ⁵⁴. Inoltre le LDL ossidate aumentano la produzione di sostanze vasoattive come l'endotelina ed il tromboxano ed aumentano il rilascio di renina dalle cellule iuxta-glomerulari ⁵³ (Fig. 2). È stata riportata anche una riduzione di fattori vasodilatanti, quali il NO (ossido di azoto). Dunque esiste una stretta relazione tra fattori emodinamici che governano il tono vasale e fattori metabolici che governano i lipidi circolanti. Nel paziente con diabete mellito tipo II anche la glicazione delle LDL concorre all'ossidazione delle stesse e ne potenzia il danno renale ⁵⁴. Il paziente uremico sembrerebbe particolarmente esposto al danno ossidativo in quanto questo gruppo di pazienti è caratterizzato da una minore capacità antiossidante. Infatti è stata descritta una riduzione dei livelli sierici di vitamina C sia per il minor apporto dietetico di frutta fresca e vegetali, sia per la perdita della vitamina C durante la terapia

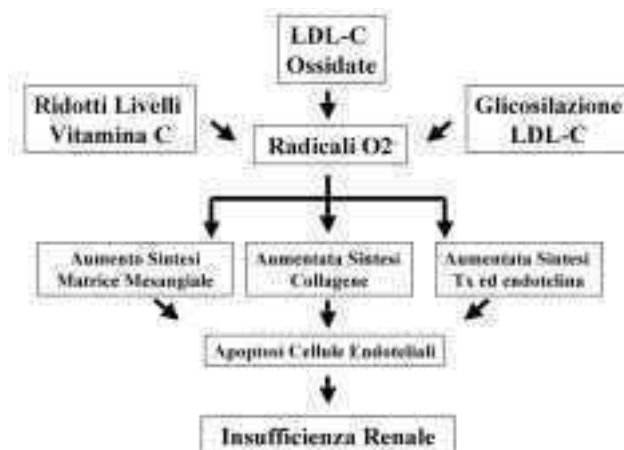


Fig. 2. Meccanismi fisiopatologici delle LDL ossidate sulla progressione della malattia renale ⁵⁴.

emodialitica, mentre appaiono normali i livelli sierici di vitamina E e si osservano deficit nell'attività della glutazione perossidasi e del selenio già negli stadi iniziali dell'insufficienza renale cronica ⁵⁵. Inoltre si osserva una riduzione della attività della CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) che è indice di compromissione del trasporto del colesterolo. Una mutazione missenso di CETP, D442G (Asp 442 vs Gly) aumenta i livelli sierici di HDL-C mediante la ridotta attività della CETP che non converte HDL-C in VLDL-C ⁵⁴. Dati in letteratura, dimostrano che livelli sierici di HDL-C < 45 ng/dl, in pazienti in terapia emodialitica con la mutazione D442G nel gene per la CETP, sono associati ad una maggiore incidenza di malattie vascolari, mentre pazienti con normali o alti livelli sierici di HDL-C non sembrano subire influenza sul decorso delle malattie vascolari pur presentando la mutazione D442G ⁵⁴. Questi dati mostrano quindi che una combinazione tra bassi livelli di HDL-C e difetto genetico per il gene CETP possono aggravare un difetto nel trasporto del colesterolo ed aumentarne la suscettibilità all'aterosclerosi in pazienti con compromessa funzione renale (Fig. 2) ⁵⁴.

Terapia ipolipemizzante e danno renale: la realtà

L'aumentata aspettativa di vita in pazienti uremici, dovuta alla migliore qualità della terapia dietetica, farmacologica e sostitutiva (emodialisi, dialisi peritoneale), indica l'utilizzo di terapie mirate a ridurre eventuali fattori di rischio. In particolare, la terapia ipolipemizzante è considerata fondamentale in

questo gruppo di pazienti. La comparsa di qualche effetto collaterale in questi pazienti può limitare l'uso in larga scala dei farmaci ipolipemizzanti.

Per quanto concerne la terapia dietetica bisogna ricordare che spesso questi pazienti seguono già un regime alimentare ipoproteico e talora ipoglicidico (diabetici). Quindi, può risultare difficile instaurare un regime dietetico ipolipidico. Per cui la dislipidemia uremica potrebbe associarsi anche alla mancata riduzione dell'introito lipidico quale fonte energetica essenziale per tali pazienti.

I fibrati, classe di farmaci potenti per il trattamento dell'ipertrigliceridemia, purtroppo non sono raccomandati nei pazienti con insufficienza renale cronica o possono essere utilizzati solo a basse dosi, a causa di una prevalente eliminazione per via renale. Inoltre, ad alte dosi, i fibrati possono associarsi all'evoluzione della rhabdmiolisi in presenza di insufficienza renale⁵⁶. Al contrario, gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) sebbene abbiano minor effetto sui livelli dei trigliceridi non sono eliminati per via renale e possono quindi essere utilizzati in questi pazienti. Sembrerebbe che in pazienti non affetti da patologie renali l'atorvastatina possa essere efficace nel ridurre i livelli dei trigliceridi plasmatici rispetto alle altre statine anche a dosaggi bassi⁵⁷. Dati definiti dall'USRDS DMMS Wave 2, dimostrano che in pazienti in terapia emodialitica gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi riducono la mortalità totale del 32% indipendentemente dalla coesistenza di fattori di rischio quali diabete mellito tipo II, età, fumo di sigarette, precedenti malattie cardiovascolari. Analogamente si osserva una riduzione della mortalità cardiovascolare nello stesso gruppo di pazienti. Al contrario l'uso dei fibrati non sembra essere associato ad una ridotta mortalità⁵⁸.

Parecchi studi hanno dimostrato che le statine hanno numerosi effetti in vivo, in aggiunta alla riduzione dei livelli plasmatici di lipidi riducono anche i mediatori dell'infiammazione, come la proteina C reattiva⁵⁹. Molte evidenze suggeriscono che il sistema immune gioca un ruolo importante nell'evoluzione dell'aterosclerosi e che le LDL-C ossidate rappresentano uno dei mediatori chiave in questo processo⁶⁰. Come suggerito da studi in vivo, è noto che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi abbiano effetti importanti nell'evoluzione dei processi infiammatori⁵⁵. Questi farmaci riducono la produzione di molecole coinvolte nella fibrogenesi⁶¹, inibiscono reversibilmente la proliferazione di cellule mesangiali, di cellule muscolari lisce ed epiteliali tubulari⁶², così come l'espressione di molecole di adesione endoteliale ed intracellulari

coinvolte nell'adesione dei monociti alle cellule endoteliali e mesangiali⁶³. Questi effetti si traducono, in vivo, in una riduzione degli indici di flogosi glomerulare ed in un miglioramento della funzione endoteliale⁶⁴. Il trattamento ipolipemizzante può quindi avere effetti emodinamici che possono essere rilevanti nel migliorare il GFR. Tale terapia può ridurre infatti le resistenze vascolari periferiche e migliorare l'output cardiaco⁶⁴. La terapia con statine sembra influenzare anche il metabolismo del mevalonato, ciò comporterebbe un miglioramento della funzione endoteliale⁵⁸. I pazienti in terapia emodialitica presentano infatti aumentati livelli di stress ossidativo quindi è possibile che le proprietà antiossidanti delle statine possano causare effetti benefici che si ripercuotono sulla sopravvivenza cellulare⁵⁸. Considerando quindi che l'infiammazione è parte integrante di un processo di aterogenesi e che l'uremia "per sé" rappresenta uno stato di flogosi cronica, le statine possono avere effetti benefici nelle malattie cardiovascolari in pazienti in terapia emodialitica⁵⁹. Le statine possono interferire con l'uptake delle LDL-C nei monociti inibendo la formazione delle "foam cell", un'importante componente delle placche ateromasiche. Inoltre possono inibire la proliferazione delle cellule muscolari lisce, che rappresenta un altro importante aspetto nella progressione dell'aterosclerosi⁵⁸. Possono avere proprietà antitrombotiche, mediante una up-regolazione della sintesi dell'ossido di azoto, del tPA e mediante l'inibizione dell'aggregazione piastrinica. Quindi ci sono numerosi meccanismi che possono spiegare l'associazione tra l'uso delle statine e la riduzione del rischio cardiovascolare nel paziente in terapia emodialitica⁵⁸.

È stato osservato che le aterogeniche LDL-C ossidate aumentano progressivamente nell'evoluzione del danno renale, suggerendo che possano giocare un ruolo nel danno endoteliale e nell'aterogenesi in questo gruppo di pazienti⁶⁰. Sono considerati a rischio per malattie cardiovascolari pazienti che hanno livelli sierici di LDL-C > 2,6 mmol/l (100 mg/dl) in caso di manifeste malattie cardiovascolari o quando hanno fattori di rischio cardiovascolare manifesti oppure se i livelli sierici di LDL-C sono > 3,5 mmol/l (135 mg/dl)⁶⁵. A tale riguardo, l'American Diabetes Association e la National Kidney Foundation raccomandano uno stretto controllo dei livelli di lipoproteine per i soggetti diabetici e per i soggetti con insufficienza renale cronica e raccomandano di iniziare la terapia farmacologica quando i livelli sierici di LDL-C sono maggiori di 130 mg/dl (3,37 mmol/L)⁵⁶. Dati riportati

in letteratura dimostrano che il trattamento con le statine (fluvastatina 40 mg/die/8 settimane) in soggetti di età compresa tra i 46 e 66 anni, con GFR pari a $27,5 \pm 1,5$ ml/min/1,73m² e con proteinuria pari a $1,3 \pm 1,6$ g/24h determina una riduzione significativa dei livelli di LDL-colesterolo, una modesta riduzione dei livelli di trigliceridi, mentre non sembra mostrare effetti sui livelli di HDL-colesterolo e Lp(a)⁶⁷. Simili risultati sono stati ottenuti dopo terapia con atorvastatina (20 mg/die/8 settimane) in un gruppo di pazienti di età pari a $64,1 \pm 16,2$ in terapia emodialitica⁶⁸. La somministrazione delle atorvastatina è associata inoltre ad un miglioramento dell'insulino-resistenza ed ad un declino dei trigliceridi plasmatici⁶⁹. Ciò è particolarmente importante perché è stato riscontrato che i pazienti con insufficienza renale cronica sono caratterizzati da insulino resistenza⁷⁰. Inoltre, Tonelli et al. hanno riportato in un recente studio che la terapia ipolipemizzante con statine (pravastatina) in pazienti con insufficienza renale cronica può aiutare a ridurre la progressione della malattia renale⁷¹. In particolare gli autori mostrano che in pazienti proteinurici si osserva un rallentamento del declino del GFR pari a 1,9 ml/min/anno (Fig. 3)⁷¹. Tale rallentamento sembra essere maggiore di quello osservato dopo dieta a basso contenuto proteico (0,53 ml/min/anno)⁷². Pertanto la terapia ipolipemizzante sembra rappresentare un importante strumento terapeutico efficace nel rallentare la progressione del danno renale almeno quanto la dieta ipoproteica. I livelli di microalbuminuria, dei valori medi di pressione arteriosa sistolica, del colesterolo correlano con il declino della clearance della creatinina stimata con la formula di Cockcroft⁷³. Infatti per ogni riduzione di 10 ml/min nei valori di clearance di creatinina si osserva un aumento pari a 0,085 nel rapporto colesterolo totale/HDL-C. Anche la proteinuria sembra giocare un ruolo importante nel metabolismo lipidico. Recentemente è stato infatti riportato che si osserva per ogni grammo di proteinuria delle 24 ore un aumento pari a 0,28 del rapporto colesterolo totale/HDL-C⁶⁵.

Infine altri approcci terapeutici potrebbero includere la somministrazione di eritropoietina, terapia emodialitica ad alto flusso e nelle donne in post-menopausa la terapia ormonale sostitutiva.

In particolare l'eritropoietina appare avere un modesto effetto ipolipidemico, abbassando i livelli totali di colesterolo e dei trigliceridi dal 7 al 10% in qualche⁷⁴ ma non in tutti gli studi⁷⁵. La somministrazione di estradiolo orale (2 mg/die) nelle donne in post-menopausa con insufficienza renale cro-

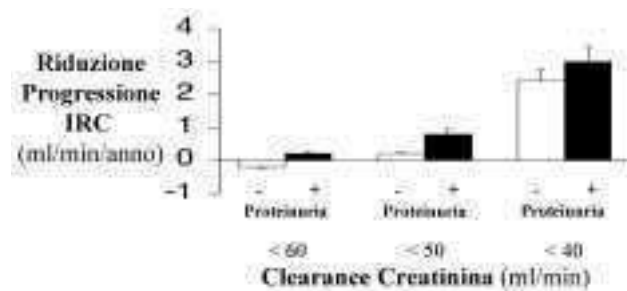


Fig. 3. Effetti del trattamento della dislipidemia con pravastatina sulla progressione della malattia renale⁷¹.

nica aumenta i livelli plasmatici di HDL-C del 16% circa e della apolipoproteina A-1 (una proteina strutturale per HDL) del 25% circa⁷⁶.

Conclusioni

Dai dati riportati si evince che l'insufficienza renale cronica può essere considerata un serio problema socio-economico sempre più di pertinenza geriatrica. Di conseguenza gli interventi terapeutici possono essere utili a rallentare il declino della progressione del danno renale ed a prevenire l'evoluzione di complicanze o di comorbidità di particolare importanza. Adeguati interventi terapeutici, mirati al controllo della pressione arteriosa, della proteinuria, della restrizione dietetica proteica, dell'anemia, dei disordini calcio-fosforo, della dislipidemia ed alla cessazione del fumo possono essere efficaci nel raggiungere almeno in parte questi obiettivi²³. Particolarmente efficace può essere seguire questi pazienti con una guida nefrologica precoce e ciò può aiutare a ridurre la mortalità, la morbilità ed i costi sociali²³.

Dai dati riportati si deduce che il paziente con insufficienza renale cronica vive una dislipidemia caratterizzata da un aumento dei livelli sierici dei trigliceridi, delle VLDL-C, delle IDL-C, della Lp(a) associata ad una marcata riduzione delle HDL-C. Queste alterazioni contribuiscono probabilmente a rendere i pazienti uremici particolarmente suscettibili a sviluppare forme accelerate di aterosclerosi.

L'approccio terapeutico più indicato sembra essere quello dell'uso delle statine che migliorano i livelli plasmatici dei trigliceridi e delle HDL-C e riducono anche lo stato di flogosi acuta di cui l'uremia rappresenta "per sé" uno stato di attivazione. La dieta ipolipidemica, anche se indicata, è uno strumento di difficile applicazione nei pazienti con

insufficienza renale cronica lieve-moderata in quanto già sottoposti a regime ipoproteico. In modo particolare un cospicuo sottogruppo di questi pazienti rappresentato dai pazienti diabetici nefropatici oltre a seguire una dieta ipoproteica segue anche una dieta ipoglicidica.

In conclusione la terapia ipolipemizzante, oltre a ridurre il rischio cardiovascolare e cerebrovascolari, già di per sé aumentato nei pazienti uremici, trova una sua collocazione terapeutica anche nel

ridurre la progressione del danno renale nei pazienti con insufficienza renale cronica lieve-moderata, in modo particolare rappresenta un valido strumento nei pazienti con proteinuria. A tale riguardo pochi dati sono riportati in letteratura circa il trattamento della dislipidemia nel paziente anziano nefropatico. Potrebbe quindi essere utile valutare l'impatto delle statine sulla progressione dell'insufficienza renale nel paziente anziano dislipidemico.

Recenti dati epidemiologici evidenziano che l'incidenza dell'uremia è 100 volte maggiore nella popolazione con età superiore a 65 anni rispetto a quella con età inferiore ai 20 anni. Nei pazienti con insufficienza renale cronica sono state descritte numerose alterazioni a carico del metabolismo e della struttura delle lipoproteine. I meccanismi che possono correlare la dislipidemia alla progressione del danno glomerulare sono simili alla fisiopatologia dell'aterosclerosi. In queste condizioni l'endotelio è particolarmente sottoposto agli effetti modulatori della dislipidemia. I dati riportati in letteratura evidenziano che il trattamento della dislipidemia uremica può essere essenziale per la prevenzione o per ritardare la

comparsa di complicanze cardiovascolari nel paziente con insufficienza renale cronica in fase predialitica. Inoltre, dati in letteratura suggeriscono che il trattamento della dislipidemia nel paziente nefropatico sembra essere utile nel rallentare la progressione del danno renale. Questa review delinea le caratteristiche della dislipidemia nel paziente nefropatico ed i meccanismi fisiopatologici che la vedono coinvolta nel danno renale. Vengono discussi, inoltre, i potenziali effetti del trattamento ipolipemizzante sulla progressione del danno renale.

Parole chiave: Uremia • Lipoproteine • Colesterolo • Ossidazione • Dislipidemia

Bibliografia

- Melk A, Halloran PF. *Cell senescence and its implications for nephrology*. J Am Soc Nephrol 2001;12:385-93.
- Gourtsoyiannis N, Prassopoulos P, Cavouras D, Pantelidis N. *The thickness of the renal parenchyma decreases with age: a CT study of 360 patients*. Am J Roentgenol 1990;155:541-4.
- Cockcroft DW, Gault MH. *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron 1976;16:31-41.
- Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. *Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age*. J Am Geriatr Soc 1985;33:278-85.
- Gault MH, Longerich LL, Harnett JD, Wesolowski C. *Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine (editorial)*. Nephron 1992;62:249.
- Roubenoff R. *Sarcopenia: effects on body composition and function*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2003;58:1012-7.
- Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. *Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients*. Kidney Int 1985;28:830-8.
- Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. *Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels*. JASN 2002;13:2140-4.
- Post T, Rose B. *Assessment of renal function: Plasma creatinine; BUN; and GFR*. Upto-Date 2003.
- Fliser D, Franek E, Joest M, Block S, Mutschler E, Ritz E. *Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function*. Kidney Int. 1997;51:1196-204.
- Agodoa L. *United States Renal Data System (USRDS)*. Nephrologia 2000;20(Suppl 5):13-6.
- USRDS 2000 *Annual Data Report*. Minneapolis, Renal Data System, USRDS Coordinating Center, 2000.
- Alderràbano VF, Ones JEHP, Allick MNP. *Report on management of renal failure in Europe, XXIV, 1993*. Nephrol Dial Transplant 1995;10(Suppl 5):125.
- Campderà FJG, Luno J, de Vinuesa SG, Valderràbano F. *Renal vascular disease in the elderly*. Kidney Int 1998;54:73-7.
- United States Renal Data System: *1997 Annual Data Report*. Am J Kidney Dis 1997;30(Suppl):
- Di Iorio B, Avella F, Federico S, Cirillo M, Gaspare De Santo N. *Dati del registro dell'uremia in regione Campania*. Società Italiana di Nefrologia 2002.
- Vendemia f, Gesualgo L, Schena F P, D'Amico G. *Epidemiology of primary glomerulonephritis in the elderly. Report from the Italian Registry of Renal Biopsy*. J Nephrol 2001;14:340-52.
- Fogazzi G B, Passerini P, Ponticelli C, Ritz E. *The urinary sediment. An integrated view*. Mason Edition. Milano: Cameron JS, 1993.
- Nakamura S, Kawano Y, Nakahama H, Horio T, Sasaki O, Okuda N, et al. *Microalbuminuria and cardiovascular events in elderly hypertensive patients without previous cardiovascular complications*. Hypertens Res 2003;26:603-8.
- Tencer J, Torffvit O, Thysell H, Rippe B, Grubb A. *Proteinuria selectivity index based upon alpha2-macroglobulin or IgM is superior to the IgG based index in differentiating glomerular diseases*. Kidney Int 1998;54:2098-105.
- Carlson JA, Harrington JT. *Laboratory evaluation of renal function, in Diseases of the Kidney*, edited by Schrier RW, Gottschalk CW, Boston, Little Brown and Company 1993:361-405.

- ²² Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, D'Amico G. *A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulo-interstitial damage in nephrotic syndrome*. *Kidney Int* 2000;58:1732-41.
- ²³ Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. *Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: possible therapeutical approaches*. *J Nephrol* 2003;16:1-10.
- ²⁴ Yukawa S, Mune M, Yamada Y, Otani H, Kishino M, Tone Y. *Ongoing clinical trials of lipid reduction therapy in patients with renal disease*. *Kidney Int* 1999;71:141-3.
- ²⁵ Jager KJ, van Dijk PCW, Dekker FW, Stengel B, Simpson K, Briggs JD. *The epidemic of aging in renal replacement therapy: an update on elderly patients and their outcomes*. *Clin Nephrology* 2003;60:352-60.
- ²⁶ Diamond JR, Ding G, Frye J, Diamond IP. *Glomerular macrophages and the mesangial proliferative response in the experimental nephrotic syndrome*. *Am J Pathol* 1992;141:887-94.
- ²⁷ Joles JA, Stroes ES, Rabelink T. *Endothelial function in proteinuric renal disease*. *Kidney Int* 1999;56:S57-61.
- ²⁸ Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, et al. *High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia*. *Kidney Int* 1995;48:820-6.
- ²⁹ Koch M, Kutkuhn B, Trenkwalder E, Bach D, Grabensee B, Dieplinger H, et al. *Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL-cholesterol, and apolipoprotein(a) phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients*. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1889-98.
- ³⁰ Giordano M, De Feo P, Lucidi P, de Pascale E, Castellino P. *Dietary Protein Intake Does Not Affect IgG Synthesis in Patients with Nephrotic Syndrome*. *Kidney International* 2001;60:235-42.
- ³¹ Kronenberg F, Konig P, Neyer U, Auinger M, Pribasniq A, Lang U. *Multicenter study of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with end-stage renal disease treated by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis*. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:110-20.
- ³² Shojit T, Nishizawa Y, Kawagishi T, Tanaka M, Kawasaki K, Tabata T, et al. *Atherogenic lipoprotein changes in the absence of hyperlipidemia in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis*. *Atherosclerosis* 1997;131:229-36.
- ³³ Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, et al. *Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study*. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1918-27.
- ³⁴ Arnadottir M, Thysell H, Dallongeville J. *Evidence that reduced lipoprotein lipase activity is not a primary pathogenic factor for hypertriglyceridemia in renal failure*. *Kidney Int* 1995;48:779-84.
- ³⁵ Cheng AK, Parker CJ, Ren K, Iverius PH. *Increased lipase inhibition in uremia: Identification of pre-Beta-HDL as a major inhibitor in normal and uremic plasma*. *Kidney Int* 1996;49:1360-84.
- ³⁶ Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P. *Lipoprotein metabolism and renal failure*. *Am J Kidney Dis* 1993;21:573-92.
- ³⁷ Seres DS, Strain GW, Hashim SA, Goldberg IJ, Levin NW. *Improvement of plasma lipoprotein profiles during high-flux dialysis*. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1409-15.
- ³⁸ Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, Junker. *Lipoprotein(a) Serum Concentrations and Apolipoprotein8a) phenotypes in Mild and Moderate Renal Failure*. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:105-15.
- ³⁹ Marcovina SM, Albers JJ, Wijsman E. *Differences in Lp(a) concentrations and apo(a) polymorphs between black and white Americans*. *J Lipid Res* 1996;37:2569-85.
- ⁴⁰ Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. *Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations*. *J Clin Invest* 1992;90:52-60.
- ⁴¹ Marcovina SM, Koschinsky ML. *Lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein8a) size, A synergistic role in advanced atherosclerosis?* *Circulation* 1999;100:1151-3.
- ⁴² Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, O'Neil J, Skibinski CI, Hoff HF. *Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients*. *Circulation* 1992;86:475-82.
- ⁴³ Kronenberg F, Neyer U, Lhotta K, Trenkwalder E, Auinger M, Pribasniq A, et al. *The low molecular weight apo(a) phenotype is an independent predictor for coronary artery disease in hemodialysis patients: a prospective follow-up*. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1027-36.
- ⁴⁴ Sechi LA, Zingaro L, Catena C, Perin A, De Marchi S, E Bartoli. *Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoforms and proteinuria in patients with moderate renal failure*. *Kidney Int* 1999;56:1046-57.
- ⁴⁵ Greiber S, England BK, Price SR, Medford RM, Ebb RG, Mitch WE. *Na pump defects in chronic uremia cannot be attributed to changes in Na-K-ATPase mRNA or protein*. *Am J Physiol*. 1994;266:F536-42.
- ⁴⁶ Galle J, Stunz P, Schollmeyer P, Wanner C. *Oxidized LDL and lipoprotein(a) stimulate renin release of juxtaglomerular cells*. *Kidney Int* 1995;47:45-52.
- ⁴⁷ Oida K, Takai H, Maeda H, Takahashi S, Shimada A, Suzuki J, et al. *Apolipoprotein(a) is present in urine and its excretion is decreased in patients with renal failure*. *Clin Chem* 1992;38:2244-8.
- ⁴⁸ Zheng G, Bachinsky DR, Stamenkovic I, Strickland DK, Brown D, Andres G, et al. *Organ distribution in rats of two members of the low-density lipoprotein receptor gene family, gp330 and LRP/alpha 2MR, and the receptor-associated protein (RAP)*. *Histochem Cytochem* 1994;42:531-42.
- ⁴⁹ Marz W, Beckmann A, Scharnagl H, Siekmeier R, Mondorf U, Held I, et al. *Heterogeneous lipoprotein (a) size isoforms differ by their interaction with the low density lipoprotein receptor and the low density lipoprotein receptor-related protein/alpha 2-macroglobulin receptor*. *FEBS Lett*. 1993;325:271-5.
- ⁵⁰ Parsons DS, Reaveley DA, Pavitt DV, Brown EA. *Relationship of renal function to homocysteine and lipoprotein(a) levels: The frequency of the combination of both risk factors in chronic renal impairment*. *Am J Kidney Disease* 2002;40:916-23.
- ⁵¹ Weintraub M, Burstein A, Rassin T. *Severe defect in clearing postprandial chylomicron fragments in dialysis patients*. *Kidney Int* 1992;42:1247-51.
- ⁵² Magil AB. *Interstitial foam cells and oxidized lipoprotein in human glomerular disease*. *Mod Pathol* 1999;12:33-40.
- ⁵³ Nishida Y, Oda H, Yorioka N. *Effect of lipoproteins on mesangial cell proliferation*. *Kidney Int Suppl* 1999;71:S51-3.
- ⁵⁴ Quaschnig T, Krane V, Metzger T, C Wanner. *Abnormalities in Uremic Lipoprotein Metabolism and Its Impact on Cardiovascular Disease*. *Am J Kidney Disease* 2001;38(Suppl 1):S14-9.

- ⁵⁵ Latscha-Descamps B, Witko-Sarsat V. *Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure.* *Kidney Int* 2001;59:S108-13.
- ⁵⁶ Pierides AM, Alvarez-Ude F, Kerr DN. *Clofibrate-induced muscle damage in patients with chronic renal failure.* *Lancet* 1975;2:1279-82.
- ⁵⁷ Jones CA, McQuilliam GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, et al. *Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey.* *Am J Kidney Dis* 1998;32:992-9.
- ⁵⁸ Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, Kestenbaum B, Ball A, Sherrard DJ, et al. *HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients.* *Kidney International* 2002;61:297-304.
- ⁵⁹ Ridker PM. *Should statin therapy be considered for patients with elevated C-reactive protein? The need for a definitive clinical trial.* *Eur Heart J* 2001;22:2135-7.
- ⁶⁰ Holvoet P, Donck J, Landeloos M, Brouwers E, Luijckens K, Arnout J, et al. *Correlation between oxidized low density lipoproteins and von Willebrand factor in chronic renal failure.* *Thromb Haemost* 1996;76:663-9.
- ⁶¹ Gujjarro C, Keane WF. *Effects of lipids on the pathogenesis of progressive renal failure: role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in the prevention of glomerulosclerosis.* *Miner Electrolyte Metab* 1996;22:147-52.
- ⁶² Vrtovnik F, Couette S, Prie D, Lallemand D, Friedlander G. *Lovastatin-induced inhibition of renal epithelial tubular cell proliferation involves a p21ras activated, AP-1-dependent pathway.* *Kidney Int* 1997;52:1016-27.
- ⁶³ Cho KH, Lee JY, Choi MS, Cho JM, Lim JS, Park YB. *A peptide from hog plasma that inhibits human cholesteryl ester transfer protein.* *Biochim Biophys Acta* 1998;1391:133-44.
- ⁶⁴ Muramatsu J, Kobayashi A, Hasegawa N. *Hemodynamic changes associated with reduction in total cholesterol by treatment with the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin.* *Atherosclerosis* 1997;130:179-82.
- ⁶⁵ Ozsoy RC, Kastelein JJ, Arisz L, Koopman MG. *Atorvastatin and the dyslipidemia of early renal failure.* *Atherosclerosis* 2003;166:187-94.
- ⁶⁶ Levey AS, Beto JA, Coronado BE. *Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here?* *Am J Kidney Dis* 1998;32:853-906.
- ⁶⁷ Samuelsson O, Attman P-O, Gibson-Knigh C, Mulec H, Weiss L, Alaupovic P. *Fluvastatin improves Lipid Abnormalities in Patients with Moderate to Advanced Chronic Renal Insufficiency.* *Am J Kidney Diseases* 2002;39:67-75.
- ⁶⁸ Akker JM, Bredie SJH, Diepenveen SHA, van Tits IJH, Stlenhoef AFH, Van Leusen R, et al. *Atorvastatin and simvastatin in patients on hemodialysis: Effects on lipoproteins, C-reactive protein and in vivo oxidized LDL.* *J of Nephrology* 2003;16:238-44.
- ⁶⁹ Paolisso G, Barbagallo M, Petrella G, Ragno E, Barbieri M, Giordano M, et al. *Effects of simvastatin and atorvastatin administration on insulin resistance and respiratory quotient in aged dyslipidemic non-insulin dependent diabetic patients.* *Atherosclerosis* 2000;150:121-7.
- ⁷⁰ Castellino P, Solini A, Luzi L, Barr JG, Smith DJ, Petrides A, et al. *Glucose and amino acid metabolism in chronic renal failure: effect of insulin and amino acids.* *Am J Physiol* 1992;262:F168-76.
- ⁷¹ Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC. *Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease.* *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1605-13.
- ⁷² Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. *Effects of lipid reduction in the progression of renal disease. A metanalysis.* *Kidney Int* 2001;59:260-9.
- ⁷³ Narita T, Kakei M, Ito S. *Aggressive antihypertensive treatment and serum lipid lowering therapy are necessary to prevent deterioration of the renal function even in elderly type 2 diabetic patients with persistent albuminuria.* *Gerontology* 2002;48:302-8.
- ⁷⁴ Pollock CA, Wyndham R, Collett PV. *Effects of erythropoietin therapy on the lipid profile in end-stage renal failure.* *Kidney Int* 1994;45:897-902.
- ⁷⁵ Prata MM, Mainera C, Vicente O, Miguel MJ. *Lipid profile in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin.* *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2345-7.
- ⁷⁶ Ginsburg ES, Walsh B, Greenberg L. *Effects of estrogen replacement therapy on the lipoprotein profile in post-menopausal women with ESRD.* *Kidney Int* 1998;54:1344-50.



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatria

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO
REVIEW

Considerazioni farmacoeconomiche nel trattamento del dolore cronico di grado moderato-intenso

Pharmacoeconomics aspects in the treatment of chronic moderate to severe pain

G.L. COLOMBO, M. VINCI*

SAVE Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano; * Università Cattolica, Milano

Parole chiave: Costo • Oppioidi • Dolore cronico • Fentanyl • Morfina • Farmacoeconomia

Key words: Cost • Opioid analgesics • Pain • Fentanyl • Morphine • Pharmacoeconomics

Introduzione

In letteratura non esistono dati recenti sull'incidenza del dolore nelle patologie croniche¹, ma in uno studio del 1984 la prevalenza del dolore cronico non oncologico nella popolazione generale è stata stimata all'11%²; mentre per quanto concerne il dolore cronico nella patologia oncologica, i dati forniti dall'OMS indicano che 17 milioni di persone nel mondo sono attualmente affette da tumore, di cui circa il 30% sottoposti a trattamento attivo ed il 70% con patologia in fase avanzatissima³. In Italia i pazienti trattati per patologia algica cronica sono 7,9 milioni; di questi 3,4 milioni sono quelli con artrosi (coxartrosi, gonartrosi, poliartrosi), 3,3 milioni con back pain e 800 mila quelli con dolore oncologico⁴. In particolare, i dati epidemiologici dimostrano che l'età avanzata comporta, in qualsiasi tipo di popolazione, il rischio crescente di essere colpiti da più malattie contemporaneamente - comorbidità o polipatologia - e, conseguentemente, di divenire disabili perdendo la propria autonomia personale. Secondo i dati Istat⁵ nella classe di età superiore ai 65 anni aumentano progressivamente le percentuali di uomini e donne che dichiarano almeno due o tre malattie croniche in atto. Se infatti tra le patologie croniche dichiarate quelle più diffuse sono l'artrosi/artrite (183,9 per mille) e l'ipertensione arteriosa (118,7 per mille), queste le malattie più frequenti fra gli anziani, con prevalenza, come prevedibile, molto più elevata (rispettivamente 524,8 per mille e 365,0 per mille) per le persone di 65 anni e più. L'aumento del rischio di comorbidità e disabilità e la facilità di uno scompenso psico-sociale sono i fenomeni caratteristici della "fragilità" dell'anziano. Tutte queste caratteristiche negative si rendono particolarmente evidenti dopo i 75 anni e sono responsabili del netto aumento del fabbisogno assistenziale e, quindi, dei costi socio-sanitari che si osservano in questi individui.

Come noto, dal punto di vista strettamente sintomatico, il cardine della strategia terapeutica del dolore cronico è rappresentato dalla Scala Analgesica a Tre Gradini, che prevede l'utilizzo di tre categorie di farmaci: non oppioidi, oppioidi per il dolore lieve-moderato (una volta detti oppioidi deboli), oppioidi per il dolore moderato-severo (in passato chiamati oppioidi forti), con l'integrazione o meno di farmaci



PACINeditore

■ Corrispondenza: Studi Analisi Valutazioni Economiche Sas, 20149 Milano, via Previati 74 - Tel/Fax: +39 02 48519231.

adiuvanti in ciascuno dei tre gradini e di terapie non farmacologiche fisioterapiche, psicologiche e antalgiche invasive (infiltrazioni, neurolesioni, neuromodulazioni)⁶. L'attuale impiego della Scala Analgesica è impostato relativamente all'intensità, che definisce il livello di farmaco con il quale iniziare il trattamento del dolore cronico⁷; il suo utilizzo consente, come risulta in letteratura⁸, un controllo soddisfacente del dolore in una percentuale di casi molto elevata (oltre il 70% nelle casistiche più vecchie, addirittura oltre il 95% in quelle più recenti), riducendo la necessità e l'indicazione di approcci invasivi a casi sempre più selezionati.

Contestualmente alle considerazioni cliniche e mediche, si sta recentemente consolidando anche l'attenzione per le conseguenze economiche dei trattamenti del dolore, attraverso l'introduzione di criteri farmacoeconomici che vertono in particolare sugli aspetti relativi a⁹:

- la definizione ed analisi dei costi associati a determinati percorsi terapeutici;
- la valutazione degli outcomes propri di ciascuna alternativa considerata;
- il confronto tra i costi (risorse impiegate) e gli effetti delle terapie;
- il giudizio di opportunità e di convenienza sulle alternative terapeutiche;
- lo sviluppo e la standardizzazione di strumenti metodologici che possano permettere il confronto fra alternative terapeutiche e fra differenti programmi sanitari.

Il presente studio (in via di pubblicazione presso la Rivista Italiana di Cure Palliative di Giugno 2004) ha individuato, attraverso due distinte stime di costo/Die del farmaco (costo per dose equianalgesica, costo per Dose Definitiva Giornaliera), dei valori confrontabili del costo di acquisto dei farmaci oppioidi attualmente in commercio, focalizzandosi sulle terapie per il "dolore di intensità moderata o severa" (secondo/terzo gradino della scala analgesica). Si è poi effettuata una review internazionale confrontando le sostanze emerse come economicamente vantaggiose, sia in termini di efficacia nel controllo del dolore, sia per quanto concerne gli effetti sulla qualità della vita dei pazienti e di presenza di eventi avversi alla terapia.

Costo per dose equianalgesica

Per la stima del costo per dose equianalgesica si è utilizzata la tabella di equianalgesia fornita dal Ministero, per individuare il quantitativo di diverse sostanze (nello specifico Morfina, Tramadolo, Fentanyl e Buprenorfina) necessario per ottenere il medesimo effetto analgesico. Il quantitativo in mg

individuato è stato poi valorizzato secondo il Pronuario Farmaceutico Nazionale 2003; per ogni molecola si sono individuati i diversi costo/mg relativi a tutte le tipologie di prodotti commercializzati nell'anno 2002. La stima del costo/mg medio è stata ottenuta dalla semplice media dei valori calcolati e applicata al quantitativo equivalente stimato.

Sulla base delle informazioni sulla capacità di controllare il dolore e la durata dell'azione analgesica delle varie sostanze, si è stimato il costo/Die, per alcune delle sostanze maggiormente utilizzate nella realtà terapeutica; in Tabella I vengono riportati i dati per quattro sostanze oppioidi (Morfina, Fentanyl, Tramadolo e Buprenorfina).

Dalle stime effettuate emerge una alta variabilità dei costi per dose equianalgesica, sia fra le diverse sostanze, sia, all'interno della medesima sostanza, fra i valori minimo e massimo calcolati. In particolare la Morfina orale si conferma quella con il più basso costo die (2,76 €), mentre Fentanyl transdermico, da questa analisi, risulta più costoso della Morfina, ma decisamente più economico degli altri oppioidi utilizzati nel confronto. È necessario però notare come per Tramadolo e Buprenorfina il range di variazione del costo è molto ampio e si sovrappone nei limiti inferiori al valore stimato per lo stesso Fentanyl. Il primo indicatore evidenzia quindi come Morfina e Fentanyl siano le molecole con il più basso costo per dose equivalente.

Da sottolineare tuttavia, è il fatto che questa valutazione del costo Die è da ritenersi solo indicativa del reale costo totale del trattamento, in quanto il dosaggio è rappresentativo di un valore medio equivalente riferito alla dose iniziale di sostanza, necessaria per il passaggio dal secondo al terzo gradino della scala analgesica, e si valorizza il solo costo del farmaco (non si stimano altre possibili componenti di costo di trattamento). Inoltre la diversità e la complessità della terapia del dolore suggerisce di prendere con cautela valutazioni fatte sulla potenza relativa delle varie sostanze, in quanto non sempre confermate dalla pratica clinica.

Costo per Dose Definitiva Giornaliera

La DDD (*Dose Definita Giornaliera - Defined Daily Dose*) è la dose media di un farmaco assunta giornalmente da un paziente adulto dal peso di 70 chili, con riferimento all'indicazione terapeutica principale del farmaco stesso, e viene attribuita ai singoli principi attivi sulla base della classificazione ATC; attualmente viene impiegata anche in Italia in quanto strumento di confronto per la valutazione del consumo farmaceutico.

Come si evidenzia in Tabella II, Fentanyl Transdermi-

Tab. I. Costo per dose equivalente.

Farmaco*	Costo mg			Costo Die		
	Medio	Minimo	Massimo	Medio	Minimo	Massimo
Morfina	0,023	0,016	0,031	2,76	1,920	3,720
Fentanyl	2,851	2,542	3,157	3,42	3,051	3,789
Tramadolo	0,013	0,007	0,029	6,24	3,360	13,920
Buprenorfina	3,435	1,810	5,060	8,24	4,344	12,144

* Si considerano tutte le possibili formulazioni commercializzate.

co (Durogesic®) è il prodotto con il più basso costo/DDD, 1,71 €, seguito anche in questo caso dalla Morfina solfato (MS Contin® 2,22 €, Oramorph® 2,22 €, Skenan® 2,40 €). Le altre sostanze commercializzate hanno tutte un Costo/DDD decisamente superiore a quello del Fentanyl.

Tuttavia, come per la stima fatta sul costo per dose equianalgescica, anche questa metodologia va considerata solo indicativa del reale costo giornaliero, in quanto si valorizzano e si confrontano i costi unitari della DDD, misura standard dell'ipotetico quantitativo di sostanza.

Morfina vs Fentanyl: rassegna della letteratura

Sulla base delle analisi condotte è stato quindi pos-

Tab. II. Costo medio per DDD.

Prodotto (nome commerciale e molecola)	Costo/DDD (Euro)
DUROGESIC	1,71
Fentanyl	
MS CONTIN	2,22
Morfina solfato	
ORAMORPH	2,22
Morfina solfato	
SKENAN	2,40
Morfina solfato	
TEMGESIC	2,75
Buprenorfina	
TRAMADOLO HEX	3,40
Tramadolo	
TRAMADOLO DRM	3,41
Tramadolo	
PRONTALGIN	3,62
Tramadolo	
FORTRADOL	4,36
Tramadolo	
CONTRAMAL	4,53
Tramadolo	
TALWIN	7,56
Pentazocina lattato	

sibile individuare due sostanze indicate nel trattamento del dolore moderato-severo (rientrando nel terzo gradino della scala analgesica), ossia Fentanyl TTS e Morfina Solfato, entrambe appartenenti alla classe A (farmaci concedibili SSN) e sensibilmente meno costose rispetto le altre. Per questo motivo, nella seconda parte dello studio, si sono analizzati alcuni lavori internazionali che confrontano queste due sostanze sia in termini di efficacia nel controllo del dolore, sia per quanto concerne gli effetti sulla qualità della vita dei pazienti e di presenza di eventi avversi alla terapia.

Tutti i lavori analizzati nella review mostrano una sostanziale equivalenza fra le due sostanze per quello che riguarda il controllo del dolore, mentre per l'incidenza di eventi avversi, a confronto con gli oppioidi orali, i vantaggi del Fentanyl transdermico includono la bassa incidenza degli effetti collaterali (stipsi, nausea e vomito, sonnolenza), l'alto grado di soddisfazione dei pazienti, il miglioramento della qualità della vita, la convenienza nella somministrazione ogni 72 ore e l'abbassamento nell'uso dei medicinali d'emergenza^{10 11}.

Inoltre, fra i diversi effetti collaterali degli oppioidi che si sono registrati negli studi clinici e che sono stati confermati nella pratica anche da studi osservazionali, la costipazione è sicuramente quello maggiormente significativo, in particolare come sintomo comune post trattamento da oppioidi nei pazienti oncologici. In questa prospettiva, il confronto Fentanyl - Morfina (farmaco tradizionalmente più utilizzato) fa registrare una notevole riduzione della stipsi nei pazienti trattati con Fentanyl (28,6% vs 50,8%; $p < 0,001$)¹²⁻¹⁴.

Vari studi suggeriscono inoltre che il Fentanyl transdermico sia attivo quanto la morfina a rilascio modificato nel trattamento del dolore oncologico. I maggiori vantaggi di Fentanyl sono legati alla modalità di somministrazione ogni 3 giorni e alla bassa incidenza di stipsi nei pazienti. Questi vantaggi contribuiscono a far preferire ai pazienti il Fentanyl transdermico alla morfina a rilascio controllato¹⁵⁻¹⁷.

Conclusioni

Secondo l'OMS, il consumo pro-capite di morfina è un indicatore primario della qualità della terapia del dolore cronico da cancro; tuttavia, dati recenti del Ministero della Salute¹⁸, riportano l'Italia al penultimo posto in Europa in termini di percentuale della spesa per farmaci oppiacei sul totale della spesa farmaceutica (0,3%), a fronte delle indicazioni epidemiologiche attuali, che indicano il numero di pazienti che richiederà un trattamento del dolore cronico, oncologico e non, in continua crescita. All'interno del mercato italiano si è comunque registrata una certa crescita del consumo di farmaci oppiacei negli ultimi due anni, passando dal dato medio complessivo di 1,052 DDD/1.000 abitanti a 1,206 DDD/1.000 abitanti.

Inoltre il processo di invecchiamento della popolazione, come noto, è un fenomeno comune ai Paesi sviluppati, in quanto la longevità ha subito una forte crescita, nel passato per la caduta della mortalità infantile, in tempi più recenti grazie alla diminuzione dei tassi di mortalità in età avanzata¹⁹. Numerosi studi hanno esaminato gli andamenti dello stato di salute della popolazione in correlazione con l'invecchiamento. Benché le conclusioni non

siano univoche riguardo alla stima degli effetti che tale processo determina è da tutti previsto un forte aumento delle patologie invalidanti e quindi delle disabilità, in particolare nei "molto anziani". Il problema della disabilità dei "molto anziani" è, naturalmente, legato a quello delle attività di prevenzione e della messa a punto di modelli assistenziali integrati, che sappiano unire efficacia degli interventi all'aumento della qualità della vita²⁰. L'obiettivo, ritenuto dall'Onu²¹ fondamentale per la salute della popolazione, è di far coincidere l'aspettativa di vita totale con l'aspettativa di vita attiva, tendendo al miglior livello possibile di qualità di vita, ma anche di efficienza, perché la diminuzione della disabilità comporta una netta riduzione dei costi a carico dei sistemi sanitari.

In questa prospettiva la valutazione degli aspetti economici dei trattamenti del dolore, contestualmente a quelli inerenti la qualità della vita, costituisce un elemento imprescindibile per la ridefinizione dello scenario attuale e futuro della terapia del dolore cronico, in cui lo spostamento verso la domiciliarizzazione delle cure comporta sostanziali cambiamenti non solo nella gestione del paziente, ma anche delle categorie interpretative dei percorsi delle terapie.

Bibliografia

- ¹ Ministero della Salute. *Approccio globale al dolore cronico*. Anno 2002.
- ² Crook J, Rideout E, Browne G. *The Prevalence of Pain Complainants in General Population*. Pain 1984;18:299-314.
- ³ Mercadante S. *Medicina basata sull'evidenza: trattamento del dolore nei pazienti oncologici e validazione della scala analgesica OMS*. Minerva Anestesiologica 2000;66(Suppl 4):16-20.
- ⁴ Ambrosio F. *Il dolore cronico non oncologico in Italia: una realtà nascosta*. Minerva anesthesiol 2003;69(Suppl 1):1-2.
- ⁵ Istat. *Indagine Multiscopo, Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari*. 2000.
- ⁶ WHO. *Cancer Pain Relief With a guide to opioid availability*. Geneve, Switzerland: World Health Organization 1996.
- ⁷ Ashby MA, Fleming BG, Brooksbank M, Rounsefell B, Runciman WB, Jackson K, et al. *Description of a Mechanistic Approach to Pain Management in advanced cancer; preliminary report*. Pain 1992;51:153-61.
- ⁸ Grond S, Radbruch L, Meuser T, Sabatowski R, Loick G, Lehmann KA. *Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines*. Pain 1999;79:15-20.
- ⁹ Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. *Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari*. Milano: Il pensiero scientifico 2000.
- ¹⁰ Frei A, Andersen S, Hole P, Jensen NH. *A one year health economic model comparing Transdermal Fentanyl with Sustained-Release Morphine in the chronic noncancer pain*. J Pain Palliative Care Pharmacother 2003;17:5-26.
- ¹¹ Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N, Paine R, Obbens EA. *Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain*. Drug Saf 2003;26:951-73.

- ¹² Jeal W, Benfield P. *Transdermal Fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control*. Drugs 1997;53:109-38.
- ¹³ Gourlay GK. *Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl*. Lancet Oncol 2001;2:165-72.
- ¹⁴ Ahmedzai S, Brooks D. *Transdermal Fentanyl vs Sustained-Release Oral Morphine in cancer Pain: Preference, Efficacy, and Quality of life*. J Pain Symptom Management 1997;13:254-61.
- ¹⁵ Muijsers RB, Wagstaff AJ. *Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in cancer pain control*. Drugs 2001;61:2289-307.
- ¹⁶ Neighbors BA, Bell TJ, Wilson J, Dodd SL. *Economic Evaluation of the Fentanyl Transdermal System for the Treatment of Chronic Moderate to Severe Pain*. J Pain Symptom Management 2001;21:129-43.
- ¹⁷ Allan L, Hays H, Jensen NH, de Waroux BL, Bolt M, Donald R, et al. *Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain*. BMJ 2001;322:1154-8.
- ¹⁸ Ministero della Salute. *Il consumo dei farmaci oppiacei. Bollettino di informazione sui farmaci*. 2003;5-6:231-5.
- ¹⁹ Scisci A, Vinci M. *Un profilo dell'anziano di oggi*. In: AA.VV., Fondazione Leonardo. *Terzo Rapporto sugli anziani in Italia 2002-2003*. Milano: Franco Angeli 2003:33-75.
- ²⁰ Donia Sofia A, Spandonaro F. *Le politiche socio-sanitarie per gli anziani*. In: Atella V, Donia Sofia A, Mennien FS, Spandonaro F, eds. *Rapporto CEIS - Sanità 2003. Bisogni, Risorse e nuove strategie*. Roma: Ed. Gruppo ItalPromo 2003:115-123.
- ²¹ WHO. *Home-based long term care*. Who Technical Report Series N. 898 (2000).



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatria

ARTICOLO ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLE

La febbre si associa ad una maggiore mortalità a breve termine in pazienti anziani con ictus ischemico

Fever increases the risk of death in elderly subjects with ischemic stroke

A.R. ATTI, A. BLÈ, F. DI TODARO, C. MARALDI, M. RANZINI, C. BENEDETTI¹,
C. RUGGIERO², A. CHERUBINI², R. FELLIN, G. ZULIANI

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Istituto di Medicina Interna, Gerontologia e Geriatria, Università di Ferrara; ¹ Istituto di Gerontologia e Geriatria, Università di Perugia

Objective: in animal models with cerebral ischemia, an increase in body temperature is associated with a larger infarction size. In patients with acute ischemic stroke body temperature within normal values is associated with lower mortality and few neurological defects. The aim of our study is to verify whether an increase in body temperature is an independent predictor of short term mortality.

Methods: data concerning 359 old patients consecutively admitted to Internal Medicine and Geriatrics university Department for "major" acute ischemic stroke have been collected with regard to clinical history, clinical and neurological examination, and laboratory parameters. Fever has been defined as a body temperature higher than 37° Celsius occurred within the first week after admission to the hospital. Short term mortality (within 30 days) was the main outcome of the study.

Results: the overall short-term mortality was 28.3%. Among subjects with fever (136, 37.9%) occurred 52.9% of deceased. Fever was associated with mortality at the univariate logistic analysis (OR = 4.8 IC 95%: 3.1-7.8; p = 0.001). After multivariate adjustment for potential confounders the risk of death was still double in subjects with high body temperature (OR = 2.1 IC 95%: 1.1-4.3; p = 0.002).

Conclusions: our study confirm the role of fever as predictor of short-term mortality in old subjects with ischemic stroke. This association seems to be independent of many conditions possibly related with fever or death.

Key words: Ischemic stroke • Body temperature • Fever • Short-term mortality

Introduzione

L'ictus costituisce un'evenienza di notevole peso sociale ed economico in quanto rappresenta, nei paesi occidentali, la terza causa di morte e la prima causa di disabilità fisica in soggetti anziani¹. Nonostante la mancanza di una terapia specifica, negli ultimi anni, la mortalità per ictus si è ridotta grazie alla prevenzione delle potenziali complicanze.

■ Corrispondenza: dott. Giovanni Zuliani, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Istituto di Medicina Interna, Gerontologia e Geriatria, Università di Ferrara, via Savonarola 9, 44100 Ferrara, Italy - Tel.: +39-532-247409 - Fax: +39-532-210884 - E-mail: gzuliani@hotmail.com

In letteratura alcuni fattori sono associati in modo ormai incontrovertibile ad una aumentata mortalità (sede² ed estensione³ dell'infarto cerebrale, presenza di alterazioni dello stato di coscienza^{4,7} ed età avanzata³); al contrario il ruolo di altri fattori (deficit stenico all'arto inferiore⁶, ipertensione arteriosa⁸, fibrillazione atriale⁹⁻¹¹, scompenso cardiaco⁹, iperglicemia¹², ipocolesterolemia¹³, e incontinenza urinaria¹⁴) è ancora controverso. La temperatura corporea ad esempio è ancora oggetto di discussione. In modelli animali in cui sia realizzata sperimentalmente un'ischemia cerebrale ad esempio, un aumento della temperatura corporea (TC) comporta una estensione del danno cerebrale¹⁵⁻¹⁸ mentre l'ipotermia determina un effetto neuro-protettivo¹⁹. Studi condotti sull'uomo, invece, hanno mostrato risultati contrastanti²⁰: alcuni autori non hanno provato alcuna associazione tra febbre e mortalità^{21,22}, mentre altri suggeriscono che l'ipertermia peggiora fortemente la prognosi²³⁻²⁷. Studi di tipo sperimentale, volti a ridurre la temperatura corporea, hanno mostrato risultati variabili ed alcune complicanze. Scopo del nostro studio è tentare di chiarire se l'aumento della temperatura corporea sia un predittore sfavorevole e se tale associazione sia indipendente da altre condizioni che possono complicare un ictus comportando un aumento della TC.

Materiali e metodi

SOGGETTI

Utilizzando un metodo standardizzato, è stata presa visione delle cartelle cliniche relative a degenti negli Istituti di Medicina Interna e Geriatria rispettivamente di Ferrara e Perugia negli anni compresi tra il 1993 ed il 1999 e sono stati selezionati 486 casi consecutivi di ictus "maggiore" (punteggio alla scala di Ranking > 3), ad eziopatogenesi ischemica. Pazienti con ictus minori (punteggio alla scala di Ranking < 3) ed attacchi ischemici transitori (TIA) sono stati esclusi dalla casistica in quanto non comparabili per la diversa mortalità rispetto ad ictus "maggiori".

La mortalità totale entro 30 giorni dall'evento ischemico è stata considerata quale outcome principale dello studio.

La presenza di febbre è stata definita per una temperatura ascellare, rilevata con termometro a mercurio standard, superiore a 37° C nella prima settimana di degenza. Di ciascun paziente sono stati raccolti dati riguardanti le caratteristiche cliniche

di presentazione del deficit neurologico. Ogni ictus è stato quindi definito in base al territorio coinvolto in: infarto totale del circolo anteriore (TACD), infarto parziale del circolo anteriore (PACD), ed infarto lacunare (LACD) (*Oxfordshire Community Stroke Project*)²⁸. I pochi casi di ictus parziale del circolo posteriore, (POCD), sono stati esclusi per la scarsa mortalità.

Sono stati inoltre raccolti dati relativi ad alterazioni dello stato di coscienza, presenza di ulcere da pressione, disfagia e modalità di nutrizione parenterale; tali variabili sono state trattate come dicotomiche. Infine sono stati considerati i risultati dei prelievi ematochimici eseguiti di routine il giorno successivo al ricovero. Quali cut-off suggestivi di un possibile quadro infiammatorio/infettivo in atto sono stati scelti aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES > 15 mm/h) e/o presenza di leucocitosi (globuli bianchi, GB > 11000/mmc).

ANALISI STATISTICA

Per l'analisi descrittiva sono stati utilizzati rispettivamente il chi-quadrato e il t-test di Student per il confronto di frequenze e di medie; i risultati sono stati considerati significativi per valori di $p < 0,05$. La regressione logistica multipla è stata impiegata per il calcolo del rischio di mortalità nei paziente con febbre. Il rischio è stato espresso mediante Odds Ratio (OR) con intervallo di confidenza del 95% ($p < 0,05$).

Allo scopo di valutare il ruolo di possibili fattori potenzialmente confondenti nella relazione tra febbre e mortalità sono stati creati diversi modelli. Il primo di essi includeva età e sesso, il secondo anche la classificazione OSCP e le alterazioni dello stato di coscienza quali indicatori della gravità dell'ictus. Nel terzo modello erano comprese, oltre al sesso ed alla età, anche la presenza di ulcere da pressione e l'alimentazione per via parenterale in quanto condizioni ad elevato rischio di infezione e quindi di febbre; analogamente il quarto modello includeva parametri suggestivi di un possibile quadro infettivo in atto poiché le complicanze infettive possono essere causa di morte in pazienti con ictus. Infine, nell'ultimo modello tutti questi fattori erano considerati insieme.

Risultati

La Tabella I descrive le principali caratteristiche della popolazione in esame in relazione alla pre-

senza di febbre. L'età media è significativamente maggiore nei pazienti con febbre, mentre non sono presenti differenze significative in termini di sesso. Tra i soggetti con febbre prevalgono ictus più gravi (TACI) e sono più frequenti le alterazioni dello stato di coscienza e le ulcere da pressione. Infine, tra i pazienti con febbre la necessità di alimentazione per via parenterale sono più frequenti. Complessivamente il 28,4% dei soggetti decede entro 30 giorni, con una mortalità è significativamente maggiore tra i pazienti con febbre ($p < 0.001$).

All'aumentare della temperatura aumenta la percentuale dei soggetti deceduti e questo suggerisce un effetto dose dipendente della temperatura sulla mortalità.

All'analisi logistica univariata la presenza di febbre si associa ad un rischio di mortalità a breve termine di quasi 5 volte superiore. Come evidenti nella Tabella II, dopo aver aggiustato per età e sesso (Modello 1) e dopo aver incluso nel modello alcuni indici di flogosi, il rischio di morte in presenza di febbre appare invariato (Modello 2). Anche tenendo conto di altri fattori associati a maggiore mortalità, quali alterazioni dello stato di coscienza e classificazione OCSP (Modello 3), ed altre caratteristiche associate ad aumentata mortalità quali alimentazione per via parenterale, presenza di ulcere da pressione, il rischio di morte in soggetti con febbre appare ancora doppio (Modello 4).

Infine, quando tutti questi fattori sono considerati assieme nella analisi multivariata (Modello 5), nel nostro campione di pazienti anziani con ictus ischemico la presenza di febbre si associa ancora ad un rischio di mortalità significativamente aumentato.

Discussione

Questo studio ribadisce il ruolo della febbre quale predittore di mortalità a breve termine in pazienti anziani colpiti da ictus ischemico. Nel nostro campione la febbre si conferma un fattore prognostico sfavorevole in modo indipendente da altre condizioni potenzialmente associate ad un incremento della temperatura e della mortalità. L'effetto della temperatura inoltre sembra essere dose dipendente in quanto a temperature più alte si associa una mortalità maggiore.

I nostri risultati confermano precedenti evidenze epidemiologiche secondo cui l'ipertermia è un predittore di mortalità²⁴⁻²⁷ mentre l'ipotermia è un fattore neuroprotettivo²³. Risultati diversi sono ascrivibili a casistiche diverse tra loro per gravità, includenti ictus su base emorragica²² o a periodi di osservazione di diversa lunghezza.

La fisiopatologia cerebrale prevede che solo una lesione cerebrale molto vasta, solitamente associata ad un quadro clinico grave, possa coinvolgere i centri termoregolatori determinando un aumento

Tab. I. Caratteristiche della popolazione in relazione alla presenza di febbre.

	T > 37°C	T ≤ 37°C	p
Sesso	n (%)	n (%)	
F	76 (36,5)	132 (63,5)	0,538
M	60 (39,7)	91 (60,3)	
Età (anni)	media (± SD)	media (± SD)	
	81,1 ± 8,3	78,1 ± 9,5	0,002
Indici di flogosi	media (± SD)	media (± SD)	
GB (n/mmc)	11600 ± 8963	9150 ± 3768	0,003
VES (mm/h)	29,6 ± 23,9	22,6 ± 19,7	0,007
Tipo di ictus	n (%)	n (%)	
TACI	76 (63,3)	44 (36,6)	
PACI	30 (33,3)	60 (66,6)	< 0,001
LACI	21 (17,2)	101 (82,8)	
Caratteristiche cliniche	n (%)	n (%)	
Alterazioni dello stato di coscienza	82 (63,1)	48 (36,9)	
Nutrizione parenterale	71 (63,4)	41 (36,6)	< 0,001
Ulcere da pressione	23 (67,6)	11 (32,4)	
Mortalità	n (%)	n (%)	
	72 (63,2)	42 (36,8)	< 0,001

Tab. II. Rischio di morte in presenza di febbre.

		OR (95% CI)
Crudo		4,8 (3,1-7,8)
Modello 1	Sesso ed età	4,5 (2,8-7,3)
Modello 2	Markers di flogosi o di possibile infezione in atto (VES \geq 15 mm/h o GB \geq 11000 /mmc), sesso ed età	4,1 (2,4-7,1)
Modello 3	Alterazioni stato di coscienza, classificazione OSCP, sesso ed età	2,4 (1,4-4,2)
Modello 4	Classificazione OSCP, alterazioni dello stato di coscienza, ulcere da pressione, alimentazione per via enterale e /o parenterale, sesso ed età	2,1 (1,1-3,9)
Modello 5	Tutti i precedenti	2,1 (1,1-4,3)

della temperatura corporea; dal momento che proprio gli ictus più gravi sono quelli a più alto rischio di complicanze infettive e quindi di febbre, ci è parso di interesse valutare il peso della gravità del quadro clinico nel mediare il rapporto tra febbre e mortalità. Abbiamo pertanto creato un modello che considerasse la presenza di alterazioni dello stato di coscienza, classificazione OSCP, ulcere da pressione e modalità di alimentazione. Nonostante la correzione per questi fattori riduca la forza della associazione, la febbre si conferma un importante predittore di mortalità e, indipendentemente dalla severità del quadro clinico, i soggetti con febbre hanno un rischio di mortalità doppio.

Inoltre, l'introduzione nel modello logistico di marcatori dell'infiammazione/infezione non modifica in modo sostanziale la stima del rischio di mortalità in presenza di febbre. Questo risultato suggerisce che l'aumento della temperatura possa essere secondario ad un coinvolgimento dei centri termoregolatori cerebrali ed è ipotizzabile, pertanto, che l'incremento di temperatura giochi un ruolo sfavorevole in modo indipendente da eventi infettivi o infiammatori.

Alcune limitazioni al nostro studio meritano un commento. Non possedendo dati riguardo le condizioni di salute prima dell'ictus, non possiamo escludere l'ipotesi che i soggetti deceduti non presentassero già febbre prima dell'evento ischemico ed il disegno osservazionale dello studio non ci consente di confermare una possibile associazione

causale tra temperatura e mortalità ovvero di verificare se è la presenza di febbre a condurre all'exitus. L'impiego della terapia antiaggregante piastrinica, in particolare dell'acido acetil-salicilico con posologia e modalità di somministrazione diversa in relazione alla gravità dell'ictus, inoltre, potrebbe aver influito sui valori di TC. Infine il valore delle conclusioni che possiamo trarre sulla base di un periodo di osservazione di circa 30 giorni, non può essere esteso a periodi di osservazione a più lungo termine.

Il meccanismo che lega l'aumento della temperatura ad un aumento della mortalità è oggetto di speculazione ed il danno da riperfusione è stato ipotizzato quale responsabile²³. La regione circostante l'infarto cerebrale, nota come "penombra ischemica", ancora vitale ma funzionalmente poco attiva, sarebbe la zona suscettibile agli effetti dannosi di un aumento della temperatura corporea. Alcuni neurotrasmettitori associati ad outcome sfavorevole in corso di infarto cerebrale, quali glutammato, acido g-amino butirrico e glicina, ad esempio, aumentano in corso di ipertermia; analogamente aumenta la quota di radicali liberi prodotta ed alterazioni a carico della barriera emato-encefalica ne accrescono la permeabilità comportando un aumento dell'edema²⁰. Il controllo della temperatura corporea e, in misura ancora maggiore, l'induzione di ipotermia si sono dimostrate in grado di ridurre il danno da riperfusione²³. Interessante sarebbe comprendere ancora più a fondo il meccanismo fisiopatologico

che sottende l'associazione tra temperatura corporea e mortalità e futuri studi di intervento, condotti su una popolazione sufficientemente numerosa e

con metodiche standardizzate, sono auspicabili per verificare i possibili effetti favorevoli di un migliore controllo della temperatura corporea.

Obiettivi: in modelli animali con ischemia cerebrale, un aumento della temperatura corporea (TC) comporta un'estensione del danno cerebrale. Analogamente è stato dimostrato che, in pazienti affetti da ictus ischemico in fase acuta, una TC normale si associa ad una maggiore sopravvivenza e ad un migliore recupero del deficit neurologico. Scopo del nostro studio è verificare se un incremento della TC sia un predittore indipendente di mortalità a breve termine.

Metodi: sono stati raccolti dati riguardo 359 pazienti anziani ricoverati consecutivamente per ictus su base ischemica presso cliniche universitarie. La presenza di febbre è stata definita come una TC superiore a 37°C rilevata durante la prima settimana di ricovero. Di ciascun soggetto è stata raccolta l'anamnesi, i dati riguardanti l'esame obiettivo neurologico e i dati biochimici. La mortalità a breve termine, ossia entro i primi 30 giorni dall'evento, è stata considerata quale outcome dello studio.

Risultati: complessivamente 136 (37.9%) pazienti presentavano febbre. La mortalità totale a breve termine era pari al 28,3%; la maggior parte dei decessi (52.9%) si verificava tra i pazienti con febbre che mostravano inoltre un quadro clinico più grave. All'analisi univariata la presenza di febbre conferiva un elevato rischio di mortalità (OR = 4,8 IC 95%: 3,1-7,8; p = 0,001). All'analisi multivariata, dopo aggiustamento per fattori potenzialmente confondenti, il rischio di morte risultava ancora doppio nei pazienti con TC elevata (OR = 2,1 IC 95%: 1,1-4,3; p = 0,002).

Conclusioni: il nostro studio conferma il ruolo della febbre quale predittore di mortalità a breve termine in pazienti anziani con ictus ischemico. Tale associazione sembra essere indipendente da possibili condizioni morbose associate.

Parole chiave: Ictus ischemico • Temperatura corporea • Febbre • Mortalità

Bibliografia

- 1 World Health Organization. World Health Statistics. WHO, Geneva, 1993. Hankey GJ, Warlow CP: *Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs and effect on individuals and populations*. Lancet 1999;354:1457-63.
- 2 Arboix A, Garcia-Ercoles L, Massons J, Oliveres M, Targa C. *Acute stroke in very old people: clinical features and predictors of in-hospital mortality*. J Am Geriatr Soc 2000;48:36-41.
- 3 Frithz G, Werner I. *Studies on cerebrovascular strokes. II. Clinical findings and short term prognosis in a stroke material*. Acta Med Scand 1976;199:133-40.
- 4 Szczudlik A, Slowik A, Turaj W, Zwolinska G, Wyrwicz-Petkow U, Kasprzyk K, et al. *Early predictors of 30-day mortality in supratentorial ischemic stroke patients - first episode*. Med Sci Monit, 2000;6:75-80.
- 5 Toni D, Fiorelli M, Bastianello S, Falcou A, Sette G, Ceschin V, et al. *Acute ischemic strokes improving during the first 48 hours of onset: predictability, outcome, and possible mechanisms. A comparison with early deteriorating strokes*. Stroke 1997;22:10-14.
- 6 Chambers BR, Norris JW, Shurvell BL, Hachinski VC. *Prognosis of acute stroke*. Neurology 1987;37:221-5.
- 7 Wimmer S, Auff E, Holzner F, Zeiler K. *Prognostic significance of initial loss of consciousness in cerebrovascular disorders*. Wien Klin Wochenschr 1986;98:74-8.
- 8 Caldberg B, Asplund K, Hagg E. *The prognostic value of admission blood pressure in patients with acute stroke*. Stroke 1993;24:1372-5.
- 9 Loor HI, Gronier KH, Limburg M, Shuling J, Meyboom-de Jong B. *Risks and causes of death in a Community-Based Stroke Population: 1 month and 3 years after stroke*. Neuroepidemiology 1999;18:75-84.
- 10 Lowe GD, Jaap AJ, Forbes CD. *Relation of atrial fibrillation and high haematocrit to mortality in acute stroke*. Lancet 1983;1:784-6.
- 11 Kaarisalo M, Immonen-Raiha P, Marttila RJ, Salomaa V, Kaarisalo E, Salmi K, et al. *Atrial fibrillation and stroke. Mortality and Causes of death after the first acute ischemic stroke*. Stroke 1997;28:311-5.
- 12 Bruno A. *Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke*. Neurology 1999;52:280-4.
- 13 Zuliani G, Cherubini A, Atti AR, Vavalle C, Di Todaro F, Benedetti C, et al. *Low cholesterol levels are associated with short-term mortality in older patients with ischemic stroke*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004;59:293-7.
- 14 Thommessen B, Bautz-Holter E, Laake K. *Predictors of outcome of rehabilitation of elderly stroke patients in a geriatric ward*. Clin Rehabil 1999;13:123-8.
- 15 Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg MD. *Small differences in intracerebral brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury*. J Cereb Blood Flow Metab 1987;7:729-38.
- 16 Meden P, Overgaard K, Pedersen H, Boysen G. *The influence of body temperature on infarct volume and thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model*. Brain Res 1994;647:131-8.
- 17 Yanamoto H, Hong SC, Soleau S, Kassell NF, Lee KS. *Mild intracerebral hypothermia limits cerebral injury following transient focal ischemia in rat neo cortex*. Brain Res 1996;718:207-11.
- 18 Maier CM, Ahern KV, Cheng ML, Lee JE, Yenari MA, Steinberg GK. *Optimal depth and duration of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia: effects on neurologic outcome, infarct size, apoptosis and inflammation*. Stroke 1998;29:2171-80.
- 19 Corbett D, Hamilton M, Colbourne F. *Persistent neuroprotection with prolonged postischemic hypothermia in*

- adult rats subjected to transient middle cerebral artery occlusion.* Exp Neurol 2000;163:200-6.
- ²⁰ Hajat C, Hajat S, Sharma P. *Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome. A meta-analysis of studies in patients.* Stroke 2000;31:410-4.
- ²¹ Boysen G, Christensen H. *Stroke severity determines body temperature in acute stroke.* Stroke 2001;32:413-7.
- ²² Szczudlik A, Turaj W, Slowik A, Strojny J. *Hypertermia is not an independent predictor of greater mortality in patients with primary intracerebral hemorrhage.* Med Sci Monit 2002;8:702-7.
- ²³ Kollmar R, Shbitz WR, Heiland S, Georgiadis D, Schellinger PD, Bardutzky J, et al. *Neuroprotective effect of delayed moderate hypothermia after focal cerebral ischemia. An MRI study.* Stroke 2002;33:1899-904.
- ²⁴ Wang Y, Lim LY, Levi C, Heller RF, Fisher J, Maths B. *Influence of admission body temperature on stroke mortality.* Stroke 2000;31:404-9.
- ²⁵ Jorgensen HS, Reith J, Nakayama H, Kammersgaard LP, Houth JG, Raaschou HO, et al. *Potentially reversible factors during the very acute phase of stroke and their impact on the prognosis: is there a large therapeutic potential to be explored?* Cerebrovascular Dis 2001;11:207-11.
- ²⁶ Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Rungby JA, Reith J, Nakayama H, Weber UJ, et al. *Admission body temperature predicts long-term mortality after acute stroke. The Copenhagen stroke study.* Stroke 2002;33:1759-62.
- ²⁷ Szczudlik A, Turaj W, Slowik A, Strojny J. *Microalbuminuria and hypertermia independently predict long-term mortality in acute ischemic stroke patients.* Acta Neurol Scand 2003;107:96-101.
- ²⁸ Bamford J. *Clinical examination in diagnosis and subclassification of stroke.* Lancet 1992;339:400-2.



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatría

ARTICOLO ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLE

Sindrome di Down. Alcuni aspetti socioambientali.

Down syndrome. Some socioenvironmental aspects

P. AROSIO, C. ABBATE¹, M. ZANETTI, L. CAPUTO.

Cattedra di Gerontologia e Geriatria, Università di Milano e Unità Operativa di Geriatria, Ospedale Maggiore, IRCCS di Milano; ¹ Istituto di Psicologia, Università di Milano

Objectives and methods: life expectancy for subjects with Down syndrome (DS) has increased in the last decades. The aim of this study was to investigate the socioenvironmental factors which can affect the quality of life of 173 DS subjects (age range: 18-65 years) attending the ViviDown Association in Milan.

Results: the younger subjects (≤ 34 years old) had a higher level of scholarship and visited more frequently the Social Education Centers.

Conclusions: we conclude that socioenvironmental factors may be responsible for improving clinical aspects and quality of life of DS subjects.

Key words: Down Syndrome • Life expectancy • Socioenvironmental factors

Introduzione

La sindrome di Down (SD), che è la causa più frequente di ritardo mentale, ha una prevalenza di circa 1: 700 nati vivi^{1,4}. L'aspettativa di vita di un soggetto con SD nato nel 1929 era di 9 anni, nel 1947 di 12-15 anni, nel 1961 di 18,3 anni. Attualmente un soggetto con SD ha buone probabilità di vivere fino a 60 anni^{1-7, 18}. In Italia i dati epidemiologici del Centro Internazionale dei Difetti Congeniti (CIDC) confermano i dati della letteratura internazionale: la vita media dei soggetti con SD è di 45-46 anni, con una percentuale di sopravvivenza nella fascia d'età fra i 45 ed i 65 anni pari al 13%. In Italia vi sono circa 49.000 soggetti con SD, di cui circa 10.500 di età compresa tra 0 e 14 anni, 32.000 tra 15 e 44 anni e 5.000 di età superiore ai 44 anni³.

Il significativo aumento della sopravvivenza è stato attribuito alla riduzione della mortalità infantile, ottenuta tramite interventi di cardiocirurgia per la correzione di difetti cardiaci congeniti (presenti in circa il 40% dei soggetti), miglioramento delle cure mediche e provvedimenti di carattere sociale^{1, 5, 10-14, 18}. Si ritiene che non vi sia una differenza nell'aspettativa di vita fra i due sessi^{8,9}. Programmi di "life-planning" hanno favorito la tendenza a ridurre l'istituzionalizzazione dei soggetti con SD^{1, 15, 18}. Ciò è importante poiché gli anni di sopravvivenza dei soggetti istituzionalizzati sono

■ Corrispondenza: dott.ssa Paola Arosio, Cattedra di Gerontologia e Geriatria, Università di Milano, via Pace 9, 20122 Milano - Tel: +39-02-55017230 - Fax: +39-02-55017492 - E-mail: carlo.vergani@unimi.it

Ludovica Caputo e Carlo Abbate hanno ricevuto una borsa di studio di AGER, Associazione per la Ricerca Geriatrica e lo Studio della Longevità, Milano.

Ringraziamo il prof. V. Gualandri, Presidente del Comitato Scientifico dell'Associazione Vivi Down, Milano, per la revisione del testo.

inferiori del 10-15% rispetto a quelli dei non istituzionalizzati. Anche programmi di stimolazione intellettiva e motoria precoce incrementano la sopravvivenza nei soggetti con SD^{1 12 15 16}.

A partire dai 40 anni di età nel cervello della maggioranza dei soggetti con SD si riscontrano le lesioni neuropatologiche tipiche della demenza di Alzheimer (AD). In molti di questi soggetti si riscontra un deterioramento cognitivo¹⁹. L'isoforma $\epsilon 4$ del gene dell'APO E, che è un fattore di rischio facilitante l'insorgenza dell'AD²⁰, non mostra una maggiore prevalenza nella popolazione con SD²¹. Oggi si richiedono ulteriori acquisizioni che possano fornire indicazioni in merito all'aspettativa di vita dei soggetti con SD al fine di programmare le dimensioni della famiglia, di organizzare le abitudini di vita all'interno dei nuclei familiari dei soggetti con SD e di favorire supporti socio-sanitari^{1 17 18}.

Lo scopo del lavoro è stato quello di individuare i fattori non genetici che possono correlarsi con l'età e influenzare la qualità della vita dei soggetti con SD.

Materiali e metodi

La ricerca è stata condotta analizzando i dati relativi a una popolazione di soggetti con SD di diversa età afferenti all'Associazione ViviDown di Milano, Associazione per la ricerca scientifica e per la tutela delle persone con Sindrome di Down.

Sono stati presi in considerazione 173 soggetti, 80 donne e 93 uomini: l'età media delle donne era di 34,3 anni (range da 22 a 56 anni), quella degli uomini di 32,1 anni (range da 18 a 65 anni).

Oltre all'età dei soggetti, è stato valutato il grado di scolarità, suddividendo i soggetti in quattro gruppi (0 anni, scuola elementare: 5 anni, scuola media: 8 anni, scuola superiore: 11 anni). Sono state inoltre considerate l'attività abituale svolta e la partecipazione a Centri Socio-Educativi (CSE).

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il test χ^2 .

Risultati

Il 6,3% dei soggetti ha frequentato la scuola elementare, il 54,9% ha frequentato la scuola media ed il 37,5% ha frequentato la scuola superiore. Solo l'1,1% dei soggetti non ha frequentato alcuna scuola. Il 12,7% dei soggetti con SD svolge una attività prevalentemente di tipo manuale. Il 40,5% dei soggetti con SD frequenta un CSE. Contrariamente a quanto riportato in letteratura^{8 9}

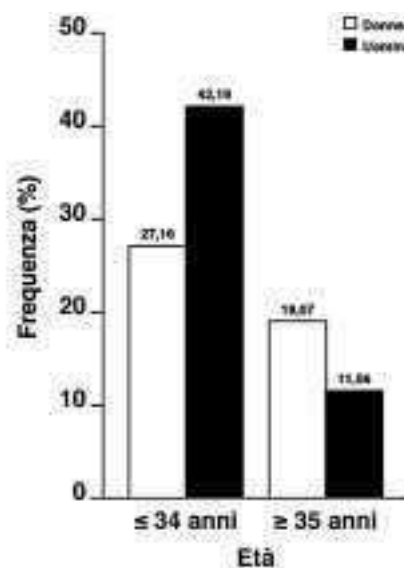


Fig. 1: Distribuzione percentuale dei soggetti con SD suddivisi in base all'età ed al sesso.

fra i soggetti di età ≥ 35 anni prevalgono le donne rispetto agli uomini ($p = 0.005$) (Fig. 1). È, tuttavia, da rilevare che il soggetto con SD più anziano della nostra casistica è un uomo di 65 anni mentre la donna più anziana ha 56 anni.

Il numero dei soggetti con SD con età ≤ 34 anni che hanno frequentato una scuola superiore è significativamente più alto rispetto a quello degli individui con età ≥ 35 anni ($p = 0.005$) (Fig. 2). Ciò indica che i soggetti più giovani frequentano più a

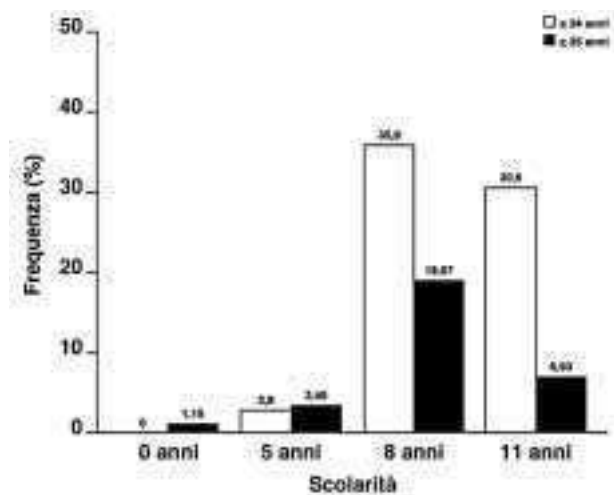


Fig. 2. Distribuzione percentuale dei soggetti con SD di età ≤ 34 anni e ≥ 35 anni suddivisi in base agli anni di scolarità.

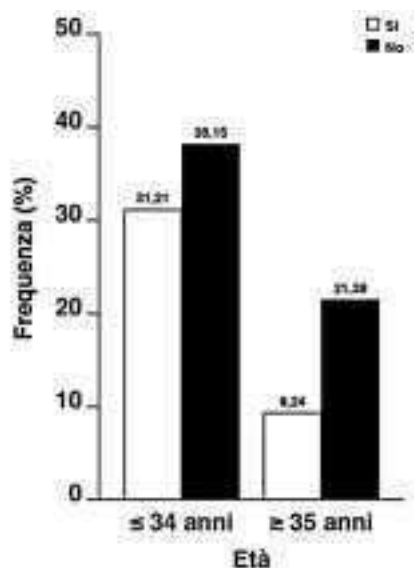


Fig. 3. Distribuzione percentuale dei soggetti con SD di età ≤ 34 anni e ≥ 35 anni suddivisi in base alla frequentazione dei centri socio-educativi.

lungo i corsi di istruzione rispetto al passato. Tra i soggetti con SD di età ≤ 34 anni non vi è alcun individuo senza alcun grado di istruzione.

La percentuale di coloro che indipendentemente dall'età non frequentano centri di riabilitazione (59,5%) è comunque maggiore rispetto a quella degli individui che li frequentano (40,5%).

I soggetti con SD ≤ 34 anni frequentano di più i centri che promuovono l'integrazione sociale (CSE) rispetto ai soggetti ≥ 35 anni ($p = 0,067$). Emerge tra gli individui più giovani la tendenza ad "uscire di casa" ed a frequentare ambiti sociali idonei dei quali c'è, per altro, più disponibilità rispetto al passato (Fig. 3).

Obiettivi: l'aspettativa di vita di un soggetto con sindrome di Down (SD) nelle ultime decadi si è notevolmente allungata. Scopo del lavoro è stato quello di valutare i fattori non genetici che possono correlarsi con l'aspettativa di vita dei soggetti con SD.

Metodi: sono stati analizzati dati relativi a 173 soggetti affetti da SD, di età compresa fra i 18 ed i 65 anni, seguiti presso l'Associazione ViviDown di Milano.

Risultati: nella casistica tra i soggetti ≥ 35 anni pre-

Non si osservano differenze significative tra i due sessi per quanto riguarda il grado di scolarità e la frequentazione dei CSE.

Conclusioni

Attualmente vivono in Italia circa 49.000 persone con SD. Ne nascono circa 700 ogni anno cioè quasi due al giorno. La sopravvivenza a cinque anni era del 40 per cento negli anni '40 mentre è salita ad oltre l'80 per cento negli anni '90. All'inizio del novecento la sopravvivenza dei soggetti con SD si aggirava intorno ai nove anni. Oggi l'età media di sopravvivenza delle persone con SD è notevolmente aumentata analogamente a quanto si è osservato nella popolazione generale. Sulla base dei dati epidemiologici si può affermare che la Sindrome di Down rimane la causa più comune di disabilità intellettiva. Sono stati individuati diversi fattori sociali e ambientali che si correlano con la durata e la qualità della vita, in particolare con la compromissione cognitiva. Essi comprendono lo stato sociale, la disponibilità di servizi sul territorio, l'interazione con l'ambiente e lo stimolo intellettuale²²⁻²⁵. I soggetti con SD da noi esaminati hanno un'età media di 34,3 anni per le donne e di 32,1 anni per gli uomini. È noto che la durata della vita dipende per il 30 per cento circa dai geni e per il 70 per cento circa dall'ambiente²⁶. Dai nostri dati emerge che i soggetti con SD più giovani frequentano più a lungo la scuola e hanno maggiore possibilità di accedere ai CSE. Riteniamo pertanto che, pur in presenza di una componente genetica qual è quella connessa con la trisomia 21, la disponibilità di un ambiente idoneo possa influenzare favorevolmente non solo la durata della vita ma anche la performance intellettuale dei soggetti con SD.

valgono le donne ($p = 0,005$). Il numero di soggetti con SD ≤ 34 anni che hanno frequentato la scuola superiore è significativamente più alto rispetto a quello degli individui ≥ 35 anni ($p = 0,005$). I soggetti con SD più giovani tendono a frequentare di più i Centri Socio Educativi ($p = 0,067$).

Conclusioni: i fattori socio-ambientali migliorano l'aspettativa e la qualità di vita dei soggetti con SD.

Parole chiave: Sindrome di Down • Aspettativa di vita • Fattori socioambientali

Bibliografia

- ¹ Yang Q, Rasmussen S, Friedman J M. *Mortality associated with Down's Syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population based study*. Lancet 2002;359:1019-25.
- ² Roizen NJ, Patterson D. *Down's Syndrome*. Lancet 2003;361:1281-9.
- ³ Formica U. *Epidemiologia*. In: Formica U, ed. *I controlli di salute dei bambini con Sindrome di Down*. Milano: CIS Editore 2000:17-9.
- ⁴ Warren A, Phil BS. *Mental retardation*. In: Beck JC, ed. *Geriatric Review Syllabus*, 5th Edition 2002-2004;37:249.
- ⁵ Merrick J. *Incidence and mortality of Down syndrome*. Isr Med Assoc J 2000;2:25-6.
- ⁶ Leonard S, Bower B, Petterson B. *Survival of infants born with Down's syndrome: 1980-96*. Paediatr Perinat Epidemiol 2000;14:163-71.
- ⁷ Noble J. *Natural history of Down's syndrome: a brief review for those involved in antenatal screening*. J Med Screen 1998;5:172-7.
- ⁸ Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. *Comparative survival advantage of male with Down syndrome*. Am J Human Biol 2003;15:192-5.
- ⁹ Chicoine B, McGuire D. *Longevity of a woman with Down syndrome: a case study*. Mental Retard 1997;35:477-9.
- ¹⁰ Hayes C, Johnson Z. *Ten year survival of Down Syndrome births*. Int J Epidemiol 1997;26:822-9.
- ¹¹ Strauss D, Eyman RK. *Mortality of people with mental retardation in California with and without Down syndrome 1986-1991*. Am J Ment Retard 1996;100:643-53.
- ¹² Hiji T, Fukushige J, Igarashi H, Takahashi N, Ueda K. *Life expectancy and social adaptation in individuals with Down Syndrome with and without surgery for congenital heart disease*. Clin Pediatr 1997;36:327-32.
- ¹³ Frid C, Drott P, Lundell B, Rasmussen F, Anneren G. *Mortality in Down's Syndrome in relation to congenital malformation*. J Intellect Disabil Res 1999;43:239-48.
- ¹⁴ Hill DA, Gridley G. *Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome*. Arch Intern Med 2003;163:705-11.
- ¹⁵ Soliman A, Hawkins D. *The link between Down's syndrome and Alzheimer's Disease*. Br J Nurs 1998;7:779-84.
- ¹⁶ Holland AJ. *Ageing and learning disability*. Br J Psychiatry 2000;176:26-31.
- ¹⁷ Oliver C, Crayton L, Oliver C, Holland A, Hall S. *Cognitive deterioration in adults with Down Syndrome: effects on the individual, caregivers and service use*. Am J Ment Retard 2000;105:455-65.
- ¹⁸ Roizen NJ, Patterson D. *Down's Syndrome*. Lancet 2003;361:1281-9.
- ¹⁹ Epstein C. *Down Syndrome*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill 1995:749-94.
- ²⁰ Cummings J, Cole G. *Alzheimer disease*. J Am Med Ass 2002;287:2335.
- ²¹ Annoni G, Caputo L, Ryan A, Cova M, Casartelli M, Vergani C. *Apolipoprotein E genotype in senile dementia and Down's syndrome*. Arch Gerontol Geriatr 1997;26:15-21.
- ²² Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, et al. *Leisure activities and the risk of dementia in the elderly*. N Engl J Med 2003;348:2508-16.
- ²³ Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, et al. *Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons*. Arch Neur 1997;54:1399-1405.
- ²⁴ Dartigues JF, Launer LJ, Andersen K. The CFAS Study Group and the EURODEM Risk Factor Group. *The relation of education to the risk for incident Alzheimer disease*. Neurology 1997;48(Suppl):A300.
- ²⁵ De Ronchi D, Fratiglioni L, Rucci P, Paternico A, Graziani S, Dalmonte E. *The effect of education on dementia occurrence in an Italian population with middle to high socioeconomic status*. Neurology 1998;50:1231-8.
- ²⁶ Kirkwood TBL. *The most pressing problem of our age*. BMJ 2003;326:1297-9.



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatria

ARTICOLO ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLE

Lungodegenza, RSA ed ADI. Tre modalità assistenziali, nella regione Marche, a confronto

Long-term care in hospital, in nursing home and in home care: a comparison in the region of Marche

M. LUCCHETTI, R. LUZI*, L. RINALDI, A. PAPALEO

Centro Economia Sanitaria-Dipartimento Ricerche Gerontologiche INRCA Ancona; * Direzione Sanitaria

Objectives: aim of our study was to compare tariffs and costs for older patients admitted to long-term care in hospital, nursing home and home care in region of Marche.

Materials and methods: we studied health data from: a) patient's dismissal discharge note of nursing home in the 2002 and of the long-term care in hospital, b) accountancy data-base of the 2002, c) data-base of the patients admitted to Fabriano's home care.

Results: patients admitted in three different health levels, long-term in hospital, nursing home, home care, attributed to 25 Major Diagnostic Categories (MDC) to comparison direct costs with reimbursement from National Health Service. In this way it was possible to obtain daily costs for each care options.

Conclusions: comparison regarding costs in the different care options show that it is more convenient to assist older people in their home. A detailed day per day monitoring of hospital and nursing home, would allow discharge patients with low health care demand to home care, in this way it is possible saving costs for the community.

Key words: Long-term care in hospital • Nursing home • Home care • Case-mix costs

Introduzione

Il Sistema di offerta di assistenza italiano sta affrontando una domanda di cure massiccia e crescente e, poiché questo si svolge contemporaneamente alla applicazione di politiche di contenimento della spesa sanitaria e sociale, risulta essenziale riorganizzare i percorsi assistenziali ed ampliare la gamma dei servizi e dei regimi offerti. Le famiglie, dal pari loro, si trovano ad affrontare sempre nuovi carichi assistenziali per l'assistenza di congiunti anziani spesso gravemente non autosufficienti e premono per avere maggiori supporti e tutele.

La continuità assistenziale, da dichiarazione di principio apparentemente condivisa sta per diventare, o è già parzialmente diventata, un modello sostenibile di organizzazione dell'assistenza.

Per promuoverla ed attuarla occorre conoscere maggiormente l'esistente, valutare i risultati ed i costi delle attuali procedure e preconstituire i dati che torneranno



PACIN Editore

■ Corrispondenza: dott. Maria Lucchetti, E-mail: m.lucchetti@inrca.it

utili per le prossime innovative esperienze. Scopo del presente articolo è quello di confrontare il case-mix di tre diverse modalità assistenziali: due regimi residenziali (RSA e Lungodegenza ospedaliera) ed uno domiciliare, inoltre quello di valutare i costi ad utente, a giornata d'assistenza ed a paziente. Tale confronti, che dovrebbero essere la norma in un sistema assistenziale attento all'uso e distribuzione delle risorse non sono ancora la norma, in Italia, né i dati sanitari rilevati per legge si prestano sempre, perciò siamo andati a ricercare le approssimazioni e semplificazioni possibili (Gori, 2001).

Il finanziamento degli Ospedali in Italia, secondo quanto stabilito dal D.L. 502/92, modificato con il D.L. 517/93, avviene, come noto, in base a tariffe stabilite a priori per i 492 DRG (*Diagnosis related groups*) nei quali sono identificabili pazienti tendenzialmente omogenei per caratteristiche cliniche e che richiedono tendenzialmente, per il loro trattamento, volumi omogenei di risorse ospedaliere. Per assegnare ciascun paziente ad uno specifico DRG sono necessarie diverse informazioni, assunte dalla SDO (Scheda di Dimissione Ospedaliera): la diagnosi principale di dimissione, le diagnosi secondarie, gli interventi chirurgici subiti e le principali procedure diagnostiche e terapeutiche, l'età, il sesso e la modalità di dimissione. La prima informazione è sempre tratta da una iniziale classificazione in 25 raggruppamenti di diagnosi principali denominati MDC (*Major Diagnostic Category*). Tale prima e fondamentale informazione, in quanto sufficientemente sintetica si presta ai confronti che costituiscono l'oggetto del presente articolo.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto utilizzando i dati sanitari deducibili: a) dalla scheda di dimissione dei pazienti dimessi nel 2002 dalla RSA dell'INRCA di Appignano (MC) e dall'Unità di Lungodegenza dell'INRCA di Ancona, b) dai dati contabili aziendali relativi dello stesso anno, c) dal database relativo ai pazienti assistiti in ADI nell'ASL di Fabriano (AN) realizzato nell'ambito di uno studio del Centro di Economia Sanitaria dell'INRCA di Ancona (Lucchetti, et al., 2003).

I pazienti ADI considerati sono coloro per i quali, all'atto della attivazione delle cure, il Medico di

Medicina Generale (MMG) aveva indicato le patologie dell'anziano ricodificate secondo il sistema internazionale di classificazione ICD IX, rendendo così possibile il collegamento con l'ipotetico DRG specifico derivante dall'introduzione nel *Group* della patologia prevalente e/o dell'intervento o procedura sostenuta. Per quanto riguarda invece i pazienti della RSA di Appignano e LPA dell'Ospedale INRCA di Ancona sono stati analizzati i dati a disposizione frutto del normale flusso informativo SDO/DRG relativo al 2002.

La casistica trattata nel reparto di lungodegenza, in RSA ed in ADI è stata raggruppata per DRG e quindi aggregata per MDC (*Major Diagnostic Categories*) (Hollander, 2001).

Il modulo funzionale di Lungodegenza post-acuzie (LPA), all'interno dell'Ospedale Geriatrico "U. Sestilli" dell'INRCA di Ancona è stato attivato e riconosciuto dalla Regione Marche nell'anno 2001. Tramite esso l'Istituto intendeva aumentare la gamma dei servizi offerti e rispondere più efficacemente ai bisogni di una determinata fascia di pazienti. Infatti, nel reparto afferiscono pazienti stabilizzati che necessitano ancora di una continua sorveglianza medica ed un *nursing* infermieristico non erogabile in regime extra-ospedaliero. L'unità di lungodegenza è una struttura polivalente, nella quale vengono assistiti pazienti provenienti da tutte le unità operative ospedaliere, in particolare quelle di medicina e chirurgia, generale e specialistica. L'assistenza medica è garantita da personale di formazione internistica in integrazione funzionale con le unità di medicina.

Il modulo LPA dell'INRCA di Ancona ha una dotazione di 24 posti letto e, fin dal momento di attivazione ha presentato indici di occupazione molto alti e liste di attesa rilevanti. I dati di attività relativi all'anno 2002, espressi con i più comuni di indicatori (Tab. I) segnalano un tasso di occupazione dei posti letto ¹ dell'87%, una degenza media di 26 gg accompagnata da un elevato indice di rotazione (rap-

Tab. I. Indici di attività della LPA e della RSA. Anno 2002.

	LPA	RSA
Degenza media	26 gg	31,5 gg
Tasso di rotazione	12 Pz.	9 Pz
Tasso di occupazione PL	87%	80%
Intervallo di turn-over	3,8 gg	9 gg

Fonte: Bilancio INRCA 2002

¹ Rapporto tra giornate di degenza e totali dimessi nell'anno

Tab. II. Distribuzione dei pazienti secondo la classificazione MDC in LPA e R.S.A. Anno 2002.

MDC	LPA				RSA			
	N. pazienti	%	Giorni di degenza	Degenza media	N. pazienti	%	Giorni di degenza	Degenza media
1- Malattie e disturbi del sistema nervoso	71	24	1928	27,1	121	38	4120	34
2- Malattie e disturbi dell'occhio	0	0	0	0	2	0,6	87	0
3- Malattie disturbi dell'orecchio, del naso, della bocca e della gola	3	1	116	38,6	0	0	0	0
4- Malattie e disturbi dell'apparato respiratorio	24	8	452	18,8	4	1,3	101	25,25
5- Malattie e disturbi dell'apparato cardiocircolatorio	39	13	802	21,1	10	3,2	278	27,8
6- Malattie e disturbi dell'apparato digerente	18	6	429	23,8	0	0	0	0
7- Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	12	4	195	16,2	0	0	0	0
8- Malattie e disturbi del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	57	19,2	2012	35,2	174	54,7	5193	29,84
9- Malattie e disturbi della pelle, del tessuto sotto-cutaneo e della mammella	3	1	59	19,6	1	0,3	19	19
10- Malattie e disturbi endocrini, nutrizionali e metabolici	6	2	186	31	0	0	0	0
11- Malattie e disturbi del rene e delle vie urinarie	20	6,7	509	25,4	0	0	0	0
12- Malattie e disturbi dell'apparato riproduttivo maschile	10	3,4	187	18,7	0	0	0	0
13- Malattie e disturbi dell'apparato riproduttivo femminile	5	1,7	70	14	0	0	0	0
14- Gravidanza, parto e puerperio	0	0	0	0	0	0	0	0
15- Malattie e disturbi del periodo neonatale	0	0	0	0	0	0	0	0
16- Malattie e disturbi del sangue, degli organi emopoietici e del sist. immunitario	4	1,3	124	8,8	0	0	0	0
17- Malattie e disturbi mieloproliferativi e neoplasie scarsamente differenziate	11	3,7	250	22,7	0	0	0	0
18- Malattie infettive e parassitarie	2	1	57	28,5	0	0	0	0
19- Malattie e disturbi mentali	6	2	146	24,3	4	1,3	137	34,25
20- Abuso di alcol/droghe e disturbi mentali organici indotti	0	0	0	0	0	0	0	0
21- Traumatismi, avvelenamenti ed effetti tossici dei farmaci	0	0	0	0	0	0	0	0
22- Ustioni	0	0	0	0	0	0	0	0
23- Fattori che influenzano lo stato di salute ed il ricorso ai servizi sanitari	6	2	87	14,5	0	0	0	0
24- Traumatismi multipli rilevanti	0	0	0	0	2	0,6	106	53
25- Infezione da H.I.V	0	0	0	0	0	0	0	0
Totale	297	100,00	7.609	26	318	100,00	10.041	31,6

porto tra totali dimessi e posti letto presenti), pari a 12, che esprime il numero medio di pazienti che occupano per un posto letto in un anno. Tale indice di occupazione risulta molto elevato anche in considerazione della cronica carenza di personale infermieristico che obbliga, in determinati periodi dell'anno, a una contrazione dei posti letto.

Questa struttura, nata con l'obiettivo, tra gli altri, di decongestionare i reparti per acuti all'interno della struttura ospedaliera dell'INRCA, consentendo dimissioni precoci agli stessi (indice di turn over² pari a 3,8 giorni), è diventata con il passare del tempo e il crescere della richiesta, un punto di

riferimento anche per gli altri nosocomi della città, oltre che per i cittadini di Ancona. L'organico della struttura è costituito da 2 medici di estrazione geriatrico-internistica, una caposala, 12 infermieri professionali, un terapista della riabilitazione, 3 operatori tecnico assistenziali (OTA). Per attività di tipo specialistico (visite specialistiche, consulenze, esami diagnostici, interventi terapeutici) la struttura si avvale di tutte le risorse e le professionalità presenti nella struttura ospedaliera operanti presso i reparti per acuti.

Nel corso dell'anno 2002 sono stati ricoverati 297 pazienti, tutti in regime di ricovero ordinario, con

² L'indice di turn-over è ottenuto con la seguente formula:

$$\frac{(\text{posti letto} \times 365 - \text{giornate di degenza})}{\text{dimessi}}$$

una età media pari a 69 anni. Dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO) è stato possibile riclassificare i casi di ricovero secondo il sistema di classificazione MDC (*Major Diagnostic Categories*). La scelta del raggruppamento delle patologie in MDC deriva dalla possibilità di poter effettuare, in questo modo, una comparazione tra questi casi di ricoveri e quelli presenti nella RSA e in assistenza domiciliare.

Nella Tabella II è riportato la distribuzione per MDC della casistica dimessa nel corso dell'anno. I gruppi diagnostici maggiormente rappresentati sono, in ordine di frequenza decrescente:

1. Malattie e Disturbi del sistema nervoso, il 23%;
2. Malattie e Disturbi dell'Apparato Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo, 19%;
3. Malattie e Disturbi del Sistema Cardiocircolatorio, 13%;
4. Malattie e Disturbi dell'apparato respiratorio, l'8%.

Le altre MDC descrivono il residuo 33% dei casi.

Per quanto riguarda le giornate di degenza effettuate dai pz. per ciascuna classe di patologia, si riscontra che tra le quattro MDC più rappresentative della casistica, la degenza più elevata è effettuata da pz. appartenenti alla classe MDC 8, con un valore pari a giorni 35,2; le giornate di degenza consumate complessivamente sono 5.194, pari al 68%.

Una descrizione più analitica della composizione clinica della casistica dimessa nel corso dell'anno 2002 è riportata nella Tabella III, che riporta i DRG che descrivono oltre la metà dei pazienti del reparto, ed assorbono il 59% delle giornate di degenza.

La struttura residenziale riabilitativa di Appignano nasce come attività ospedaliera di riabilitazione per persone anziane nel 1975; successivamente è stata riconosciuta e convenzionata dalla Regione Marche nel 1977, viste le esigenze per la cura della disabilità di questa fascia di popolazione, sempre più rilevante per consistenza demografica. In base al PSR delle Marche questa struttura è classificata come una Residenza Sanitaria Medicalizzata, con l'obiettivo del recupero dell'autonomia e l'inserimento sociale dei pazienti, ricercando un equilibrio che consenta alla persona di mantenere la massima autosufficienza, anche quando non è possibile una completa guarigione. È localizzata nei pressi della cittadina di Appignano ed attualmente ha una dotazione di 35 posti letto che vengono, per la maggior parte, occupati da pazienti provenienti dai territori

ricompresi nelle Aziende Unità Sanitarie Locali di Civitanova Marche, Fermo, San Benedetto, Macerata e Camerino, oltre che da alcuni provenienti fuori dalla regione Marche. I pazienti ricoverati sono non autosufficienti, per lo più anziani con un'età media pari a 76 anni e non possono essere assistiti a domicilio per condizioni socio-ambientali, familiari, o sanitarie sfavorevoli. Essi sono in condizioni di salute stabilizzate ma richiedono una intensità assistenziale alta a causa della presenza contemporanea di diverse patologie croniche.

L'organico della struttura è costituito da due medici di estrazione geriatrico-internistica e riabilitativa, cinque infermieri generici, otto infermieri specializzati, quattro figure tecnico-professionali divisi tra OTA e amministrativi. Per attività di tipo specialistico (visite specialistiche, consulenze, esami diagnostici, interventi terapeutici) la struttura si avvale oltre alle risorse e le professionalità presenti nella struttura ospedaliera dell'INRCA, anche, per alcune discipline, dell'Ospedale di rete di Macerata. Il numero totale di giornate di degenza nell'anno 2002 (Bilancio INRCA 2002) è di circa 10.000 (Tab. II). I ricoveri sono tutti in degenza ordinaria e nessun in *day-hospital*, con una degenza media pari a 31,5 giorni. Nell'arco dell'anno ogni posto letto è stato occupato da 9 pazienti, portando il tasso di occupazione degli stessi all'80% (Tab. D).

I gruppi di MDC con la più alta frequenza di pazienti sono:

1. Malattie e Disturbi del Sistema Nervoso e
2. Malattie e Disturbi dell'Apparato Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo" con una rappresentatività del 92% sull'intera casistica della struttura.

Le MDC più frequenti sono quelle che registrano anche un più alto assorbimento di giornate di degenza, più del 93% del totale, e più alti valori per la degenza media. Da notare come la classe MDC 24, sia quella che ha un valore di degenza media superiore, pari a 53 giorni. L'analisi più approfondita sui dieci DRG a più alta frequenza (Tab. III), mostra come questi rappresentino più del 83% dei pazienti dell'intera casistica, (in particolare la frequenza più alta si registra nel DRG 245 e 12) ed assorbono più del 97% delle giornate di degenza erogate nell'intero anno.

Infine, si è proceduto a valutare la complessità della casistica trattata, valutata "pesando" ciascun episodio di ricovero in funzione dei pesi relativi³ dei

³ Peso relativo: valore di ciascun DRG rispetto a tutti i 492 DRG I pesi relativi italiani, corrispondenti alla 10.a versione dei DRG, sono riportati nel DM 30.06.1997.

Tab. III. DRG più frequenti per numero di pazienti nella LPA ed RSA. Anno 2002.

a)				
Principali DRG nella LPA	Anno 2000 Numero	% sul totale	Giornate di degenza	% sul totale
DRG 14: Malattie cerebrovascolari specifiche, eccetto ATI	30	10,1	789	10,3
DRG 236: Fratture dell'anca e della pelvi, 28 pazienti	24	8	641	8,4
DRG 127: Insufficienza cardiaca e shock	24	8	567	7,4
DRG 12: Disturbi degenerativi sistema nervoso	21	7	472	6,2
DRG 316: Insufficienza renale	17	5,7	382	5,0
DRG 248: Tendinite, miosite e borsite	14	4,7	612	8,0
DRG 172: Neoplasie maligne dell'apparato digerente con CC	14	4,7	342	4,4
DRG 82: Neoplasie dell'apparato respiratorio	10	3,3	318	4,1
DRG 346: Neoplasie maligne app. genitale maschile con CC	9	3	221	2,9
DRG 403: Linfoma e leucemia non acuta con CC	8	2,6	179	2,3
Totale pazienti	171	57,1%	4523	59%

b)				
Principali DRG nella RSA	Anno 2000 Numero	% sul totale	Giornate di degenza	% sul totale
DRG 245: Malattie dell'osso e artropatie specifiche, senza CC	91	28,6	3523	35,9
DRG 12: Disturbi degenerativi sistema nervoso	76	24	2372	23,6
DRG 244: Malattie dell'osso e artropatie specifiche con CC	29	9	665	6,6
DRG 236: Fratture dell'anca e della pelvi	28	8,8	933	9,3
DRG 243: Affezioni mediche del dorso	12	4	362	3,6
DRG 9: Malattie e traumatismi del midollo spinale	9	3	975	9,7
DRG 15: Attacco ischemico transitorio e occlusioni precerebrali	8	2,5	179	1,7
DRG 16: Malattie cerebrovascolari aspecifiche con CC	5	1,5	433	4,3
DRG 248: Tendinite, miosite e borsite	4	1,25	97	1
DRG 240: Malattie del tessuto connettivo, senza CC	2	0,6	210	2
Totale	264	83,25%	9749	97,7 %

DRG associati ai pazienti trattati. Applicando la formula del Peso Medio ⁴ (PM) si è ottenuto un valore pari a: 1,38 per il reparto LPA, e 1,17 per la struttura di Appignano.

I dati relativi agli anziani assistiti in ADI qui riportati sono tratti dal progetto di sperimentazione gestionale, realizzato dall'INRCA (cit.) presso l'ASL n. 6 di Fabriano. La ricerca aveva per obiettivo quello di informatizzare la rete dei servizi domiciliari e monitorare per l'anno 2002 l'andamento dei principali indicatori di attività e qualità del servizio. Oggetto di studio è stato tutto il sistema delle cure domiciliari: ADI, ADP (per la parte riguardante i

soggetti per i quali il MMG utilizza anche interventi infermieristici e/o fisioterapici), Cure Semplici; secondo la terminologia adottata dalle Linee Guida Regionali sulle Cure Domiciliari della Regione Marche (2001) ADI di I, II e III livello di intensità e complessità delle cure. La rilevazione dei casi è stata avviata nel dicembre 2001 ed è terminata il 31 dicembre 2002; il campione era costituito dall'insieme dei soggetti con più di 50 anni, inseriti ex novo nel sistema delle cure domiciliari, nonché dai soggetti precedentemente in carico che godevano di prestazioni sanitarie. Le cartelle aperte per pazienti inseriti nel sistema delle cure sono state per

⁴ Il Peso Medio è ottenuto dalla seguente formula $\left[\sum_{g=1}^{492} (a_g * N_{gh}) \right] / \sum_{g=1}^{492} N_{gh}$ ed è il rapporto tra i punti DRG della struttura/reparto assistenziale considerati e i dimessi. (ag = valore del peso relativo associato a ciascun DRG; N_{gh} = numero di dimessi per singolo DRG).

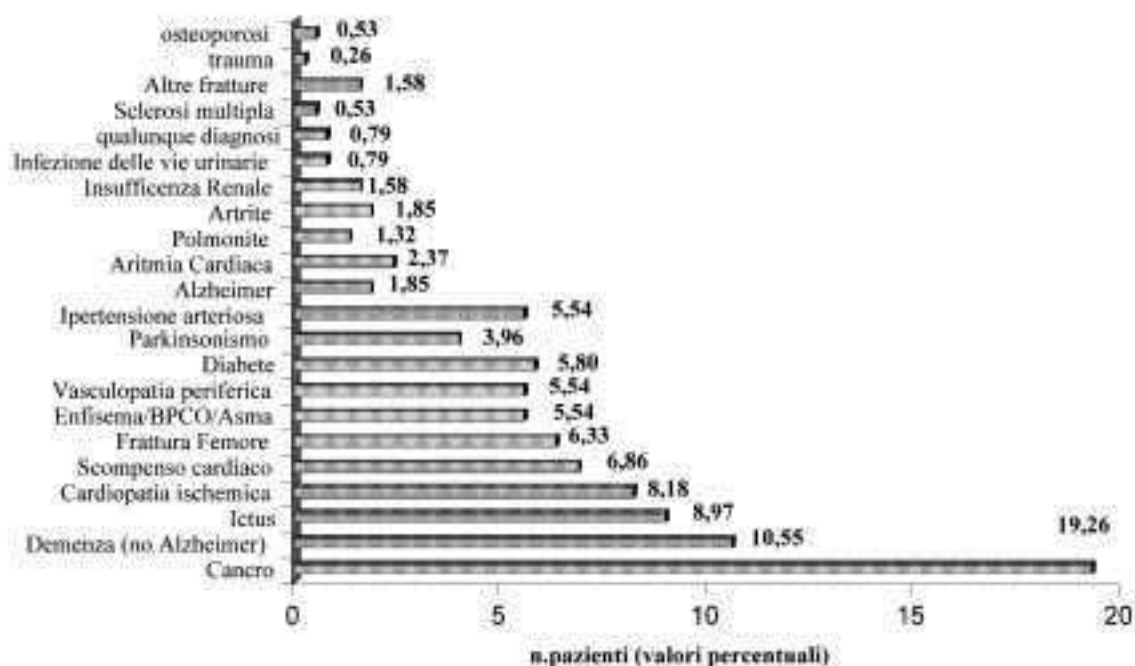


Fig. 1. Pazienti ADI per patologie. ASL 6 Fabriano. Anno 2002 (calcolata su 219 pazienti valutati).

il periodo della sperimentazione 1.329, di cui il 20% circa si riferiscono ad utenti ADI, il rimanente è quasi equamente distribuito tra ADP e Cure Semplificati.

Nello studio dell'età le informazioni fanno riferimento a 893 pazienti, per i quali risulta una età media di circa 82 anni, un'età massima di 102 anni e una variabilità non molto elevata.

La classe più numerosa è quella degli utenti con età compresa tra 85-89 anni, con 207 pazienti; il 42% circa degli utenti ha più di 85 anni; la classe più giovane è invece la meno numerosa: 23 pazienti con età compresa tra i 50 e i 59 anni. Il quadro generale è dunque quello di una popolazione in cure domiciliari molto anziana.

Nel periodo sono state compilate solo 117 Schede Sociali mediante le quali è comunque possibile tratteggiare un quadro abbastanza chiaro degli anziani in ADI a Fabriano. Il 40% vivono da soli o con il coniuge pure anziano, il 34,5% vive con figli e/o altri familiari e/o assistente straniera a pagamento, il 26,5% con coniuge ed altri. Oltre gli operatori domiciliari dell'ASL gli anziani sono assistiti da familiari (51%), dal Comune (11%) con il Servizio SAD ed una parte notevole da personale privato a pagamento (10%). Per la conoscenza diretta del territorio e del fenomeno si può agevolmente supporre che in molti casi non si sia voluto dichiarare

il lavoro, spesso irregolare prestato da molte donne straniere. Gli anziani non hanno contatti molto frequenti con familiari non conviventi (meno della metà di coloro che rispondono ha contatti frequenti), nonostante ciò il quadro è quello di una popolazione in cui la famiglia continua ad avere un ruolo fondamentale nell'erogazione o organizzazione di cure ai propri anziani.

Le valutazioni sanitarie operate dall'UVD nel periodo in esame fanno riferimento a 219 pazienti. In media, i pazienti presentano due patologie ciascuno, con casi che raggiungono le 7 patologie. Le patologie più frequenti sono anche le più gravi: il 20% circa soffre di cancro, a cui segue demenza e malattie del sistema cardiocircolatorio [il 24% circa tra ictus, cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco, (Fig. 1)].

Il calcolo del Peso Medio (PM) sull'intera casistica dell'ADI ha come risultato un valore pari a 1,05, il più basso delle tre modalità di erogazione della assistenza qui esaminate

Risultati

I soggetti rientranti nel campione sono numericamente confrontabili: 297 per LPA, 318 in RSA e 233 in ADI. Per tutti è stato possibile considerare

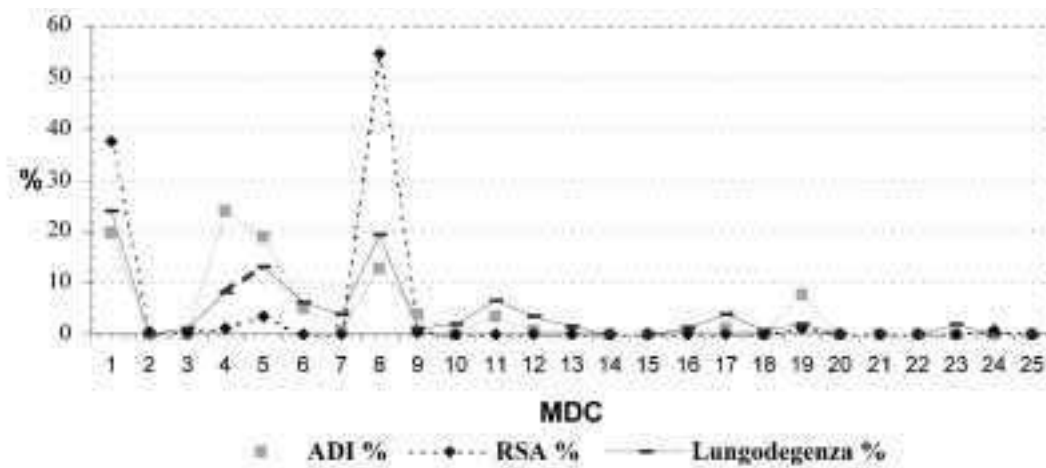


Fig. 2. Numerosità pazienti in ADI, RSA e LPA per MDC. Anno 2002

quello che sarebbe stato il DRG di attribuzione e da esso risalire alla classificazione in MDC in quanto essa è meno dispersiva e permette confronti più immediati (Langiano, 1996) (Fig. 2).

La distribuzione dei soggetti nelle tre diverse tipologie assistenziali è piuttosto simile; la concentrazione risulta essere maggiore nella RSA, dove 174 soggetti (quasi il 55% del totale) rientrano nell'MDC 8 (Afezioni sistema muscolo-scheletrico) e quasi il 38% è affetto da patologie che interessano il sistema nervoso⁵, ciò è indice di un utilizzo appropriato di una struttura residenziale sanitaria riabilitativa per malattie dell'osso (DRG 244) e soprattutto per le fratture dell'anca (DRG 236). Nella lungodegenza incontriamo una maggiore diversità nei soggetti: prevalgono le patologie che interessano il sistema nervoso (MDC 1), cardiocircolatorio (MDC 4) ed il sistema muscolo scheletrico (MDC 8), ma molti sono anche i soggetti affetti da problemi respiratori, insufficienza renale⁶ e neoplasie apparato digerente (MDC 6). In ADI sono assistiti più pazienti con malattie dell'apparato respiratorio (MDC 4), cardiocircolatorio (MDC 5) e disturbi mentali (MDC 19) rispetto alle altre due forme assistenziali.

Al fine di confrontare i costi sostenuti dalla collettività nei tre regimi assistenziali si è passati a valutare, per singola MDC, sia i costi diretti che le tariffe erogate dagli Enti finanziatori (ASL, Regione).

Quanto a queste ultime va ricordato che, sia per i ricoveri in RSA che in LPA, le ASL di residenza erogano alle strutture un finanziamento a tariffa forfettaria per giornata di degenza (indipendentemente dal tipo di patologia o dall'assistenza erogata). Tralasciando per il momento l'ADI, dove il calcolo dei costi ha seguito un procedimento diverso, per i soggetti in RSA e Lungodegenza è stato possibile, utilizzando dati interni di contabilità dell'INRCA, calcolare i costi diretti⁷ assorbiti dai pazienti per singolo MDC, e le tariffe relative rimborsate dalla regione. Tale valore risulta quindi influenzato dalla numerosità dei soggetti rientranti nella classe e dalla durata della loro degenza. Le voci di costo, sia per la lungodegenza che per la RSA, sono state dapprima ripartite per il numero complessivo di giornate di degenza e poi tale valore, che rappresenta il costo diretto per giornata di degenza, è stato rimoltiplicato per il numero di giornate di degenza per MDC, in modo da ottenere il costo per MDC, confrontabile con le relative tariffe. Questo procedimento ha consentito di stimare le risorse assorbite dai pazienti per ogni MDC (Rampulla et al., 1996), ed anche di determinare la differenza esistente tra tariffe pagate dalla ASL di residenza e costi diretti totali (Tab. IV).

I primi superano i secondi per una percentuale pari al 30,44% per l'RSA per ogni MDC; situazione diversa è per la lungodegenza dove, la riduzione delle ta-

⁵ Queste ultime sono presenti in tutte e tre le tipologie assistenziali: ma, mentre in RSA prevale il DRG 12 (Disturbi degenerativi), in ADI e Lungodegenza è il DRG n.14 a prevalere.

⁶ DRG 316, con 17 pazienti.

⁷ I costi diretti considerati sono: a) personale sanitario e tecnico, b) acquisti di esercizio (beni sanitari e non), c) costi per prestazioni di servizi, d) manutenzione e riparazione, e) servizi appaltati.

Tab. IV. Tariffe e Costi per classi di MDC in RSA e LPA. Anno 2002, valori in euro (e).

MDC	RSA						Lungodegenza					
	N. pz.	DM	GD tot.	Tariffa tot.	Costi diretti totali	(T-C)/C	N. pz	DM	GD tot.	Tariffa tot.	Costi diretti totali	(T-C)/C
1	120	34	4120	568560	435887,8	30,44%	71	27	1928	257500	215683,4	19,39%
2	1	40	40	5520	4231,9	30,44%						
3	1	47	47	6486	4972,5	30,44%	3	39	116	16008	12976,8	23,36%
4	4	25	101	13938	10685,6	30,44%	24	19	452	62376	50564,8	23,36%
5	11	25	278	38364	29411,8	30,44%	39	21	802	110676	89718,9	23,36%
6							18	24	429	59202	47991,8	23,36%
7							12	16	195	26910	21814,4	23,36%
8	174	30	5193	716634	549409,0	30,44%	57	35	2012	274426	225080,4	21,92%
9	1	19	19	2622	2010,2	30,44%	3	20	59	8142	6600,3	23,36%
10							6	31	186	25340	20807,6	21,78%
11							20	25	509	70242	56941,3	23,36%
12							10	19	187	25806	20919,5	23,36%
13							5	14	70	9660	7830,8	23,36%
16							4	31	124	17112	13871,8	23,36%
17							11	23	250	34313	27967,2	22,69%
18							2	29	57	7866	6376,5	23,36%
19	4	34	137	18906	14494,3	30,44%	6	24	146	20148	16332,9	23,36%
23							6	15	87	12006	9732,6	23,36%
24	2	53	106	14628	11214,6	30,44%						
Totale	318	31,6	10.041	1.385.658	1.062.318	30,44%	297	25,7	7.609	1.037.733	851.211	21,91%

Tariffa ad utente 138,00

Tariffa giornaliera ad utente 135,50-138,00

Costo giornaliero ad utente RSA 105,8

Costo giornaliero ad utente LPA 112,00

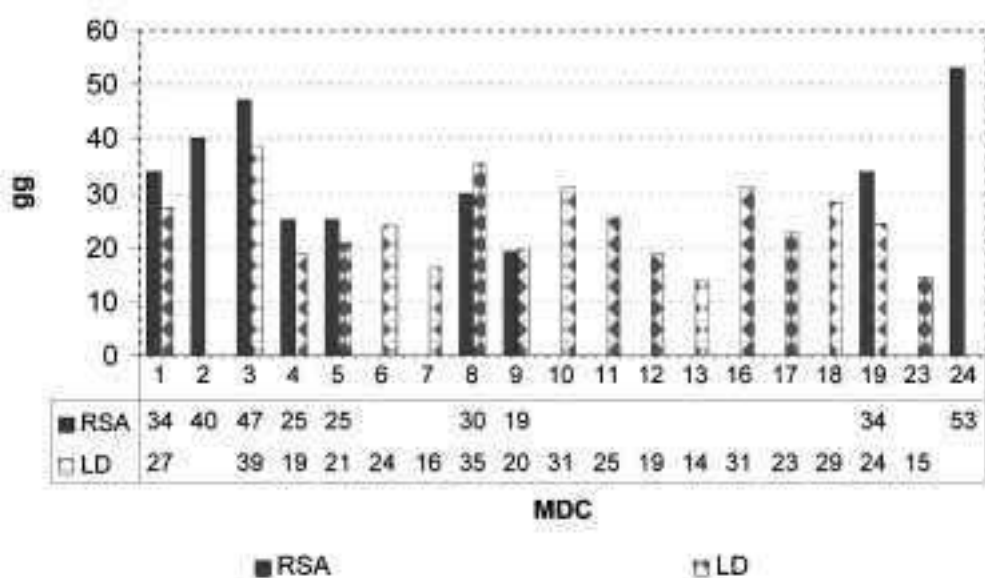


Fig. 3. Degenza media per MDC in LPA ed RSA. Anno 2002.

Tab. V. Costi per MDC ed a utente nell'ADI di Fabriano. Anno 2002. Valori in e.

MDC	N. pz.	Costo tot.	C. medio a utente
1	46	60.612	1.318
4	56	66.041	1.179
5	44	63.198	1.436
6	12	8.116	676
7	2	233	117
8	30	39.155	1.305
9	9	20.717	2.302
11	8	7.350	919
12	2	1.109	555
13	1	350	350
16	2	3.482	1.741
17	3	1.057	352
19	18	29.207	1.623
Totale	233	300.629 e	1.290 e

Fonte: ns. elaborazioni da Lucchetti et al., 2003, cit.

riffe del 40% per le degenze che eccedono i 60 giorni, e solo per la parte eccedente, fa sì che la differenza tra tariffe e costi non sia costante, in rapporto percentuale rispetto ai costi; in linea di massima si

attesta ad un valore pari al 23,36% nei casi di tariffe intere, a valori inferiori per le MDC che presentano all'interno situazioni con degenza più elevata (che non necessariamente si riflette in una degenza media superiore). Nel totale per la lungodegenza i costi diretti totali assorbono più dell'88% delle tariffe.

Per quanto riguarda le degenze medie nel totale e per ogni MDC si può osservare che la permanenza dei soggetti in RSA è superiore rispetto a quella dei soggetti in Lungodegenza, fatta eccezione per le Malattie del sistema muscolo scheletriche (MDC 8) e quelle della pelle (MDC 9), dove le due degenze si equivalgono. Nel complesso a fronte di una degenza media di 31 giorni in RSA, in lungodegenza la permanenza media è di quasi 26 giorni (Fig. 3). Le degenze più prolungate in RSA le ritroviamo per traumatismi multipli (MDC 24) con 53 giornate di degenza media, seguite da malattie dei denti, escluse estrazioni e riparazioni (MDC 3) con 47 giornate di degenza e neoplasie occhio, orecchio, naso e gola (MDC 2) con 40 giornate di degenza. In lungodegenza il valore più elevato è di 39 giornate medie per MDC 3, seguito da 35 gg per i soggetti con problemi all'apparato muscolo-scheletrico (MDC 8) e 29 gg per i due soggetti affetti da setticemia.

Tab. VI. Costi per MDC ed a utente in LPA, RSA, ADI ADI. Anno 2002, valori in e.

MDC	LPA			RSA			ADI		
	Numero pazienti	Costo per MDC	Costo a utente	N. pz.	Costo per MDC	Costo a utente	N. pz.	Costo tot.	C. medio ad utente
1	71	215936	3041	120	435.887	3.632	46	60.612	1.318
2				1	4.232	4.232			
3	3	12992	4331	1	4.972	4.972			
4	24	50624	2109	4	10.686	2.671	56	66.041	1.179
5	39	89824	2303	11	29.412	2.674	44	63.198	1.436
6	18	48048	2669				12	8.116	676
7	12	21840	1820				2	233	117
8	57	225344	3953	174	549.408	3.158	30	39.155	1.305
9	3	6608	2203	1	2.010	2.010	9	20.717	2.302
10	6	20832	3472						
11	20	57008	2850				8	7.350	919
12	10	20944	2094				2	1.109	555
13	5	7840	1568				1	350	350
16	4	13888	3472				2	3.482	1.741
17	11	28000	2545				3	1.057	352
18	2	6384	3192						
19	6	16352	2725	4	14.494	3.624	18	29.207	1.623
23	6	9744	1624						
24				2	11.215	5.607			
Tot.	297	852208	2869,32	318	1062315,8	3.341	233	300.629	1.290

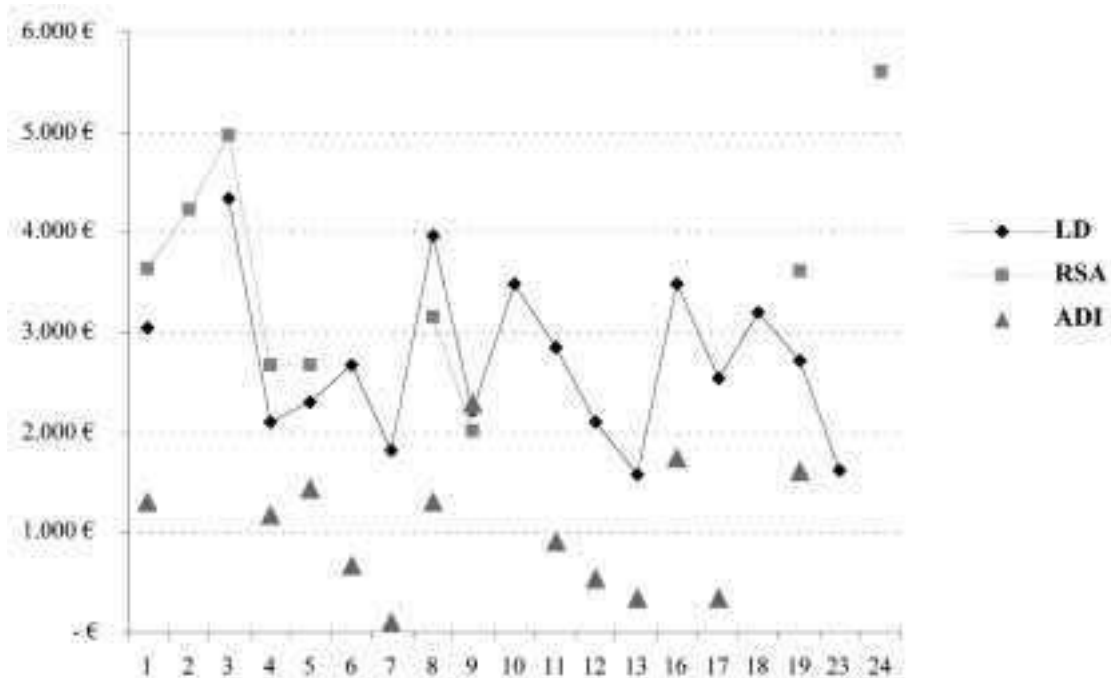


Fig. 4. Costo ad utente per MDC in LPA, RSA, ADI. Anno 2002.

Mentre per la lungodegenza e la RSA i costi sono attribuiti ai soggetti sulla base delle semplici giornate di permanenza all'interno della struttura, per l'ADI il procedimento di attribuzione seguito richiede una maggiore complessità per le caratteristiche diverse della tipologia di cura. La durata del trattamento in ADI è normalmente molto prolungata ed assumere i giorni di permanenza come criterio di riparto porterebbe un effetto discorsivo molto forte ed al ribasso. Il criterio scelto è stato perciò quello di imputare i costi in base agli accessi effettuati ed alla durata effettiva della prestazione. Per pervenire ai costi ad utente la procedura è stata la seguente: si sono individuati i pz. per MDC di appartenenza; di tutti i soggetti appartenenti a ciascun MDC si sono calcolati i costi totali ed effettivi del trattamento in ADI nell'anno. Il rapporto tra CT diretti e numero dei pz, all'interno di ciascun MDC (ed in totale) fornisce il costo medio ad utente (Tab. V).

Conoscendo il costo orario dell'assistenza infermieristica, quello di ogni accesso del MMG e quello relativo alla fisioterapia, affidata ad una cooperativa esterna, il costo per ogni paziente è stato cal-

colato, nello studio cit. al cui data base ci riferiamo nel presente articolo, come risultante del prodotto dei costi orario per accesso per i tempi reali degli accessi⁸.

Oltre ai costi degli operatori domiciliari, sono stati attribuiti agli utenti anche i costi dei farmaci, della protesica, dell'équipe multiprofessionale e del personale amministrativo, sulla base del numero di accessi totali di ogni soggetto. Anche in questo caso si avevano a disposizione i più importanti costi diretti e si rendeva possibile il confronto con le altre modalità assistenziali.

Il costo che ne deriva per classe di MDC è dunque dato dalla somma dei costi di ciascun soggetto che rientra nella classe; tale valore non è dunque influenzato solo dalla numerosità della classe e dai tempi di permanenza nel sistema delle cure domiciliari, ma dalle prestazioni specifiche che ogni soggetto riceve.

Nonostante il costo a giornata per utente per la RSA sia minore rispetto a quello della lungodegenza, come vedremo successivamente, il costo diretto totale per l'anno risulta in RSA maggiore rispetto alla lungodegenza, e 1.062.316,00 contro

⁸ Per i tempi infermieristici è stata apportata una correzione ai fini di tenere conto, oltre del tempo tecnico della prestazione, anche degli spostamenti da un domicilio all'altro, che in un territorio come quello di Fabriano, assume notevole rilevanza. Tale correzione è avvenuta sulla base della differenza tra i tempi da contratto ed i tempi delle prestazioni.

Tab. VII. Costo a paziente, totale e giornaliero per MDC nell'ADI di Fabriano. Anno 2002, valori in e.

MDC	N. pz.	Costo tot.	C. a utente	C. a pz per giornata	C. a pz. stimato*
1	46	60.612,0	1.317,7	9,0	34,0
4	56	66.041,3	1.179,3	12,0	37,0
5	44	63.197,9	1.436,3	11,7	36,7
6	12	8.116,1	676,3	12,0	37,0
7	2	233,2	116,6	6,0	31,0
8	30	39.155,3	1.305,2	11,7	36,7
9	9	20.717,1	2.301,9	12,4	37,4
11	8	7.349,9	918,7	8,5	33,5
12	2	1.109,4	554,7	2,5	27,5
13	1	349,7	349,7	1,3	26,3
16	2	3.482,4	1.741,2	13,8	38,8
17	3	1.057,4	352,5	9,6	34,6
19	18	29.207,3	1.622,6	11,9	36,9
	233	300.629,1	1.290,3	11,1	36,1

Fonte: ns. elaborazioni da Lucchetti et al., 2003, cit.; * inclusivo del costo giornaliero di una "Badante", che è di 25 e.

e 852.208,00, notevolmente superiore rispetto a quello dell'ADI, che è di e 300.630,00.

Su questo dato incide il fatto che pur avendo un costo a giornata inferiore, e 106 in RSA ed e 112 in Lungodegenza, in RSA i pazienti con degenza prolungata sono in numero superiore.

Considerando il costo ad utente per l'intero anno 2002 è possibile fare due tipi di confronti:

1. per ogni singola classe di MDC, tra le diverse tipologie assistenziali (Tab. VI);
2. all'interno di ogni tipologia assistenziale, tra le diverse classi di MDC (Fig. 4).

Sotto il primo aspetto, tralasciando momentaneamente le diverse classi di MDC, ogni utente in RSA costa in media più di quelli in Lungodegenza, e 3.340,00 contro e 2.869,00 che a loro volta costano più del doppio di quelli in ADI, con un costo a utente di e 1.290,00.

Per ogni singolo MDC, gli utenti in RSA hanno il costo più elevato, fatta eccezione per l'MDC 8,

che comprende i soggetti con fratture varie, dove invece il costo in Lungodegenza è più alto, in quanto la DM è superiore rispetto a quella della RSA (35 gg contro 30 gg).

Un'altra eccezione è rappresentata dalla classe di MDC 9, contro ogni attesa, è per gli utenti ADI che si sostiene il costo maggiore. Si tratta di diversi soggetti affetti principalmente da ulcere da decubito, le cui cure si sono protratte per gran parte dell'anno 2002, ed è questa patologia, all'interno dell'ADI che ha il costo maggiore⁹.

I costi rilevati dei soggetti affetti da neoplasie sono inferiori a quelli reali in quanto, gli infermieri dell'ADI sono affiancati da quelli impiegati presso l'Istituto Oncologico Marchigiano (IOM), la cui attività non è stata possibile documentare.

Anche il costo per giornata di degenza è stato calcolato in modo diverso tra le RSA e LPA rispetto a quello dei pazienti in ADI.

Come per ovviare all'effetto discorsivo della lunga

⁹ All'interno di ogni tipologia assistenziale il costo a utente maggiore è:

- in RSA l'MDC 24 (traumatismi multipli), con e 5607,29 a utente, non confrontabile con le altre tipologie in quanto in ADI e LD non ci sono soggetti che rientrano in tale classe;
 - in LD l'MDC 3 (nello specifico, neoplasie delle bocca), che interessa 3 pazienti per 39 giorni in media, con un costo a utente di e 4.333, di poco inferiore a quello dell'unico utente in RSA, che tuttavia rimane in carico per 47 giorni;
 - in ADI il costo a utente è maggiore per i 9 pazienti curati per ulcere da decubito, con e 2.302 a testa per l'intero periodo. I picchi verso il basso sono invece:
 - in RSA la classe di MDC n. 9, con 2010 e, peraltro con un solo utente in carico per 19 giorni;
 - in LD l'MDC n.13, neoplasie dell'apparato riproduttivo femminile, con e 1568 a testa, riguardante 5 utenti per una permanenza media di 14 giorni, valore più basso tra le degenze;
- in ADI è l'MDC n.7, pari a e 116,58 per i 2 soggetti affetti da neoplasie all'apparato epatobiliare-pancreas.

permanenza nel sistema di cure ADI ci si è basati (nel calcolo dei costi ad utente) sugli accessi ed i tempi effettivi delle prestazioni ricevute (Scaccabarozzi et al., 1999), quando si vuole individuare un costo a giornata di cura per le RSA e Le unità di LPA è necessario riferirsi alla unità mese (invece che l'anno), poiché tra mese e mese cambiano molto, in relazione ai diversi piani di cura le prestazioni effettuate ai soggetti, e, in certi casi vengono addirittura sospese. La restrizione del periodo di calcolo al mese nasce dall'esigenza di ridurre errori.

La rilevazione dell'INRCA da cui si sono assunti i dati consentiva anche la possibilità di avere il costo per ogni singolo utente, sulla base delle prestazioni ricevute al giorno, dunque il procedimento di calcolo è stato il seguente:

1. per ogni mese si è calcolato il costo complessivo dei pazienti a seconda delle loro patologie prevalenti;
2. si è rapportato il costo complessivo alle rispettive giornate di degenza e si è ottenuto, per ogni mese, il costo a giornata per patologia;
3. si è poi proceduto al calcolo del valor medio dei 12 mesi, ottenendo per ogni patologia il costo a utente per giornata di degenza;
4. si è attribuito il codice ICD IX corrispondente e quindi tramite il *Group* il DRG;
5. per il passaggio dai DRG agli MDC è stata calcolata la media, ponderata per la numerosità della classe dei DRG, rientranti in ogni MDC.

Il costo a giornata dei pazienti ADI è il risultato dal rapporto tra il costo complessivo mensile ed il numero complessivo di giorni di trattamento degli utenti nel mese, escludendo sia nel costo che nei giorni di trattamento valori riferiti a utenti senza prestazioni nel mese. Il valore finale è dunque dato dalla media, ponderata per i giorni di trattamento in ciascun mese, dei valori mensili.

In questo modo, mentre per i soggetti in LPA e in RSA abbiamo un costo a giornata uguale per tutti ed un costo per utente influenzato dalla sola durata delle cure, per i pazienti ADI, abbiamo un costo giornaliero ad utente diverso per patologia, in quanto influenzato dalle prestazioni specifiche ricevute dai soggetti.

Tuttavia, il valore così calcolato per l'ADI fa riferimento ai soli aspetti sanitari; quelli socio assistenziali sono invece curati dalla famiglia o direttamente ovvero attraverso l'assunzione di personale a pagamento.

Da una ricerca condotta dall'INRCA (Lucchetti et al., 2003.) che ha considerato anche l'ASL di Fabriano è risultato come sia molto alto il ricorso delle famiglie a personale straniero a pagamento per integrare o sostituire la propria assistenza. Possiamo dunque ipotizzare che il costo reale o il valore dell'assistenza che il *caregiver* familiare offre all'anziano sia comunque dell'importo della tariffa mensile e giornaliera della sua "badante", mediamente circa 750 e mensili, con impiego a tempo pieno (Gori, 2001)⁷. Dunque abbiamo aggiunto questo valore agli 11,10 e che costa in media l'assistenza sanitaria per un paziente ADI.

In questo modo, abbiamo raggiunto lo scopo prefissoci di ricavare i valori del costo a giornata di trattamento per le tre modalità assistenziali studiate. Essi sono, per la lungodegenza di 112 e, per la RSA di 106 e e per l'ADI di 36,1 e¹⁰. Per l'ADI si sono anche determinati costi differenziati a seconda dei trattamenti effettuati dai pazienti e delle risorse da loro assorbite per singolo MDC (Tab. VII).

Discussione

Il confronto tra i costi sostenuti per il mantenimento del paziente in LPA, RSA ed ADI dimostra in maniera oggettiva, come a parità di bisogno di assistenza, sia più vantaggioso mantenere l'anziano al proprio domicilio.

In realtà bisogna considerare che, nella grande maggioranza dei casi l'anziano ricoverato in LPA o RSA ha ancora bisogno di un'intensività di cure sanitarie e sociali che quasi mai è possibile erogare a domicilio, a meno di rilevanti investimenti sull'organizzazione e la dotazione dei Servizi ADI che, al momento, non sembrano possibili, ed in ogni caso andrebbe valutato il rapporto costo/beneficio. Invece ciò che andrebbe valutato e monitorato, oltre che l'appropriatezza dell'ammissione in LPA e RSA, è l'appropriatezza delle singole giornate di degenza in questa o quella struttura, al fine di individuare per tempo i casi in cui sia possibile dimettere anticipatamente (rispetto ai dati storici) al proprio domicilio con la garanzia di adeguata assistenza domiciliare e rivalutazioni periodiche.

Dalla diminuzione precoce dalle LPA e RSA scaturirebbe un risparmio di giornate di degenza che potrebbe anche favorire rapide ammissioni in queste strutture (riducendo le liste di attesa) con enormi vantaggi anche per le strutture a monte (repar-

¹⁰ Il costo a utente giornaliero è maggiore per la classe di MDC n. 16 (soggetti affetti da leucemia).

ti di ricovero per acuti) che, una volta terminata la fase critica, potrebbero dimettere anticipatamente i pazienti ed incrementare così il numero dei ricoveri e degli interventi facendo fronte ai problemi di acuzie in maniera appropriata.

Sul fronte della offerta dei servizi ci si sta orientando ormai concretamente verso una concreta ricerca di varie soluzioni che favoriscano la Dimissione anticipata e protetta al domicilio. Queste soluzioni sono varie e composite e richiedono il potenziamento-attivazione, da parte dei Comuni, dei più nuovi strumenti di appoggio alle famiglie quali assegni di

Obiettivi: scopo del nostro studio è stato quello di paragonare tariffe e costi per pazienti ricoverati all'interno del reparto di lungodegenza dell'ospedale geriatrico, in una residenza per anziani, e in un sistema di cure domiciliari della regione Marche.

Materiali e metodi: abbiamo studiato i dati sanitari deducibili: a) dalla scheda di dimissioni dei pazienti nel 2002 della RSA e dell'ospedale, b) dai dati contabili aziendali del 2002, c) dal data-base relativo ai pazienti assistiti nel sistema delle cure domiciliari di Fabriano.

Risultati: al fine di confrontare i risultati sostenuti nei tre regimi assistenziali, lungodegenza ospedaliera, residenza sanitaria e assistenza domiciliare, si è passati a valutare, per singola Major Diagnostic Categories (MDC), sia i costi di

cura, voucher, etc. Infatti in molti casi la dimissione protetta può risolversi in aumentati ed a volte insostenibili maggiori oneri assistenziali per i caregiver familiari che devono essere sostenuti, nei casi più urgenti, in questo compito (Lucchetti, et al., 2002; Lucchetti, Socci, Gattaceca, 2003).

La base di una assistenza domiciliare efficiente e funzionale sembra dunque essere una moderna e terapeutica alleanza tra produttori di servizi socio-sanitari, la comunità e le famiglie ai fini di facilitare la più alta qualità di self-care possibile, quella vantaggiosa per tutti.

retti che le tariffe erogate dagli enti finanziatori. In questo modo è stato possibile ottenere i valori del costo a giornata di trattamento per ogni singolo livello assistenziale.

Conclusioni: il confronto tra i costi sostenuti per il paziente, nei tre diversi regimi assistenziali, dimostra, come a parità di bisogno di assistenza, sia più vantaggioso mantenere l'anziano al proprio domicilio. Un attento monitoraggio dell'appropriatezza delle singole giornate di degenza negli ospedali e nelle case di cura consentirebbe di dimettere i pazienti, a bassa intensità di cura, verso forme di assistenza domiciliare, conseguendo un risparmio dei costi sanitari sostenuti dalla collettività.

Parole chiave: Lungodegenza • RSA • ADI • Case-mix costi

Bibliografia di riferimento

- Albini S, Trabucchi M. *Rapporto Sanità 2001: La continuità assistenziale*, Tendenze nuove, Fondazione Smith Kline, marzo-aprile, Bologna: Il Mulino, 2001.
- Gori C. *Gli assegni di cura. Una "rivoluzione silenziosa" del Welfare italiano?*, In: Ranci C (eds). *Il mercato sociale dei servizi alla persona*, Roma: Carocci, 2001.
- GORI C, (2001): *Quali prospettive per il case management in Italia?*, Prospettive sociali e sanitarie 2001;9:13-8.
- Hollander MJ. *Final Report of the study on the comparative cost analysis of home care and residential care services*. Canada: Health Transition Fund 2001.
- Langiano T.(1996), *La descrizione delle attività di riabilitazione ospedaliera mediante i dati della scheda di dimissione*, In: Capodaglio E, Passerino C (eds). *Sistemi classificativi dei pazienti in degenza riabilitativa*, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, - I Documenti, 7, Pavia, Ministero della Sanità, Dipartimento della programmazione, 1996.
- Lucchetti M, Rinaldi L, Papaleo A, Ahmad W. *Monitoraggio e*
- Valutazione del sistema delle cure domiciliari in una Comunità Montana della Regione Marche*, Tendenze Nuove, Fondazione Smith Kline 2003;6:557-9.
- Lucchetti M, Socci M, Gattaceca R. *Il ruolo delle donne straniere nel lavoro di cura e di assistenza agli anziani*. Ancona: INRCA, 2003.
- Lucchetti M, Socci M, Lamura G. *Le politiche pubbliche in Europa*, In: Gori C (ed), *Il welfare nascosto. Il mercato privato dell'assistenza in Italia e in Europa*, Roma: Carocci, 2002:93-109.
- Rampulla C, Bombelli PA, Balistreri F, Passerino C. *I costi dei ricoveri ospedalieri, classificati per DRG, in riabilitazione intensiva*, In: Capodaglio E, Passerino C (eds). *Sistemi classificativi dei pazienti in degenza riabilitativa*, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, - I Documenti, 7, Pavia, Ministero della Sanità, Dipartimento della programmazione, 1996.
- Scaccabarozzi GL, Peruselli C, Colombo C. *Il Servizio delle Cure Domiciliari dell'Asl di Lecco: modello organizzativo e risultati nel Distretto di Merate*, Tendenze Nuove, Maggio/Giugno, Bologna: Il Mulino, 1999.