

ISSN 0017-0305



Organo ufficiale
della Società Italiana
di Gerontologia e Geriatria



GIORNALE DI GERONTOLOGIA

Medicina della Complessità, Medicina Interna e Geriatria

Quetiapina: un farmaco sicuro?

Sanità elettronica e anziano

Personal Digital Assistant

Allucinazioni visive nelle Demenze Degenerative

Corticosteroidi inalatori e BPCO

Iperensione arteriosa e iperaldosteronismo

Febbraio 2008

Volume LVI

Numero 1

GIORNALE DI GERONTOLOGIA, LVI/1, 1-49, 2008

La Medicina della Complessità, la Medicina Interna e la Geriatria

Medicine of Complexity, Internal Medicine and Geriatrics

G. SALVIOLI, M. FORONI

Centro di Valutazione e Ricerca gerontologica, Università di Modena e Reggio Emilia

Key words: Old people • Complexity • Internal Medicine • Geriatrics

Parole chiave: Anziani • Complessità • Medicina Interna • Geriatria

La complessità del sistema delle cure

La complessità clinica di cui in passato più si è discusso è quella che fa riferimento alle condizioni del paziente ricoverato in Ospedale¹, che ha APACHE II compromesso, che richiede molteplici terapie e guarisce con difficoltà. Con il termine “complessità” si indicano gli adattamenti necessari per mantenere efficiente il sistema complessivo della sanità da quando è emersa la necessità, legata alle malattie croniche e alla disabilità conseguente, che le procedure curative debbano protrarsi nel tempo per essere efficaci. Non risulta più adeguato il modello tradizionale, analitico, lineare, basato su sequenze prevedibili causa-effetto: è necessario un modello dinamico ed adattativo che è quello della complessità (<http://www.complexity.com>) in cui si creano efficaci interazioni dinamiche con l'ambiente e anche con il sistema sociale (Tab. I).

Gli *outcome* del sistema sono diversi da quelli tradizionali dell'ospedale; diventa rilevante l'adattamento alle menomazioni e alla disabilità che richiede non solo cure, ma anche ambienti idonei²; inoltre la percezione della malattia da parte del malato richiede un intervento preciso del personale sanitario per ridurre l'impatto spesso negativo di credenze, pensieri, considerazioni che coinvolgono anche i familiari³.

Nell'uomo sono attivi sistemi interagenti e *self-adjusting* (biochimici, cellulari, fisiologici, sociali, ecc.): le malattie e le loro conseguenze sono il risultato delle interazioni fra questi componenti.

L'attuale sistema sanitario nazionale (SSN), sempre più socio-sanitario, non ha ancora acquisito le qualità raccomandate dalla ricerca geriatrica in cui, accanto alla valutazione multidimensionale geriatrica (VMD), si realizza l'interdisciplinarietà, la continuità assistenziale e la comunicazione fra medico ed anziano (Tab. II)⁴.

Nel *complex adaptive system* manca la tradizionale sequenza causa-effetto caratteristica della Medicina Interna; nella realtà costituitasi in seguito al-

Tab. I. Caratteristiche dei sistemi.

– Semplice:	segue un vecchio spartito di cui non si conoscono di solito i risultati
– Complicato:	si delega a una rete di specialisti il problema; si ottengono risposte frammentarie che da sole possono creare ulteriori problemi; non mancano i conflitti; è la comorbidità considerata come una somma con la comparsa di complicanze. Il "caos" è presente, ma poco percepito
– Complesso:	si prende atto del problema gestionale; l'esperienza e la capacità individuali non sono sufficienti; sono necessarie interazioni inizialmente caotiche fra discipline e settori diversi; prevale l'esperienza in un'organizzazione che è adattabile e che utilizza largamente procedure preventive e complementari basate sull' <i>evidence based practice</i> e sulla documentazione informatizzata

l'impatto delle malattie croniche e delle loro conseguenze, si è costituito un *framework* cioè un groviglio di problemi e di possibilità anche organizzativi che trovano scarsa considerazione nella pratica⁵. Nella Medicina Interna si avverte la necessità di contenuti innovativi per affrontare operativamente i problemi reali della *health care*⁶ nei diversi *setting* dove si realizzano le cure e l'assistenza. Così diventano essenziali, oltre ai codici ICD9-CM utilizzati nelle cartelle cliniche anche per costruire il DRG, anche quelli dell'ICF o *International Classification of Functioning, disability and health*, che classificano la salute e la disabilità⁷; alle malattie si può attribuire

disabilità dovrebbe essere oggetto di tempestive valutazioni specifiche per procedere ad interventi preventivi e riabilitativi; ma così non è. È giunto il momento di modificare o di integrare la preparazione che i Corsi di laurea di Medicina forniscono agli studenti d'oggi, i cui *curricula* non sono adeguati ai problemi ricordati.

Spesso si pone la domanda: ma qual è la differenza fra Medicina Interna e Geriatria? Culturalmente è evidente; basta la lettura di una rivista geriatrica qualificata perché emerga. È apprezzabile che la Medicina Interna accademica consideri con attenzione i contenuti della nostra disciplina, alquanto negletta anche a livello di politica sanitaria; durante la sua ormai lunga storia la Geriatria ha prodotto documenti ed avanzato proposte di qualità che riguardano strettamente il tema che si vuole discutere: ma esse non hanno convinto non solo le facoltà mediche, ma anche i politici della sanità; lo dimostra lo scarso trasferimento dei principi della Medicina Geriatria alla pratica quotidiana, nonostante che la Geriatria proponga da tempo argomenti didattici ed operativi che scaturiscono da ricerca specifica⁸ e che potrebbero essere utili per affrontare le problematiche della Medicina della complessità.

Mentre la Medicina Interna ha insistito e insiste sulla preparazione intraospedaliera del futuro medico, la Geriatria da oltre 50 anni basa la sua dottrina e anche la sua didattica sulla continuità delle cure e dell'assistenza che si realizza nei vari *setting* assistenziali (Fig. 1); nella complessità sanitaria esistente, in cui gli anziani sono i

Tab. II. Adattamenti richiesti dalla medicina della complessità.

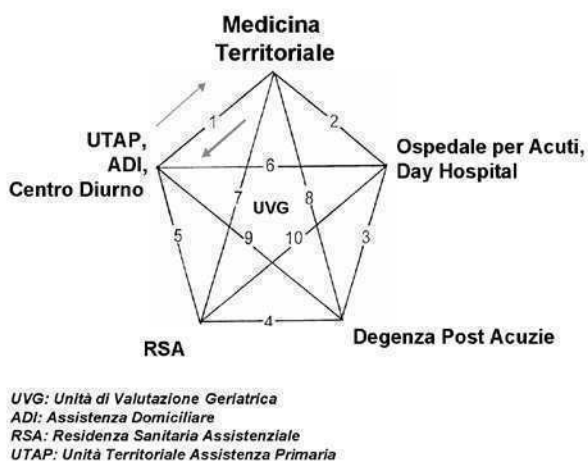
– Interdisciplinarietà e competenze specifiche e qualificate
– Adozione della VMD
– Applicazione dei principi delle cure palliative
– Continuità delle cure attraverso i <i>setting</i> che costituiscono la rete dei servizi
– Partecipazione e condivisione delle procedure
– Procedure prevalentemente basate su esperienze pratiche
– Verifica dei risultati e dei costi
– Informatizzazione per comunicare

Tab. III. Indicatori di complessità di gestione riferibili al paziente¹¹.

1. Numero di farmaci somministrati
2. Durata del ricovero
3. Numero di consulenze
4. Prestazioni infermieristiche
5. Esami strumentali
6. Esami di laboratorio
7. Complessità organizzativa dal punto di vista infermieristico
8. Complessità organizzativa dal punto di vista medico
9. Complessità delle cure infermieristiche
10. Complessità delle cure mediche

un peso in termini di perdita di salute; anche la

Fig. 1. Il pentagono indica schematicamente la rete dei servizi rappresentata da *setting* diversi e comunicanti fra loro agevolmente; la continuità delle cure si realizza nella rete se i diversi settori utilizzano procedure simili o compatibili. La cartella clinica informatizzata serve tutti i *setting* portando tutte le notizie necessarie alla corretta cura ed assistenza del vecchio malato.



prevalenti utilizzatori dei servizi e delle risorse, si è creato un *framework* in cui operatori di diverse culture interagiscono, si correlano e collaborano a costituire un'organizzazione che fatica però ad adattarsi alle esigenze e ai bisogni dei malati con malattie croniche e sempre più vecchi⁹; ciò è da imputare alla mancata utiliz-

Fig. 2. Lo schema (di Stacey) esemplifica i rapporti fra la certezza degli effetti delle procedure e l'accordo sulla loro efficacia; l'area della razionalità è quella della *evidence based medicine* in cui ci sono accordo e certezza elevati; allontanandosi da questa area si va verso la complessità per arrivare al caos dove, invece, l'accordo e la certezza sulle cause e degli effetti sono scarsi (*evidence based practice?*)¹⁰.

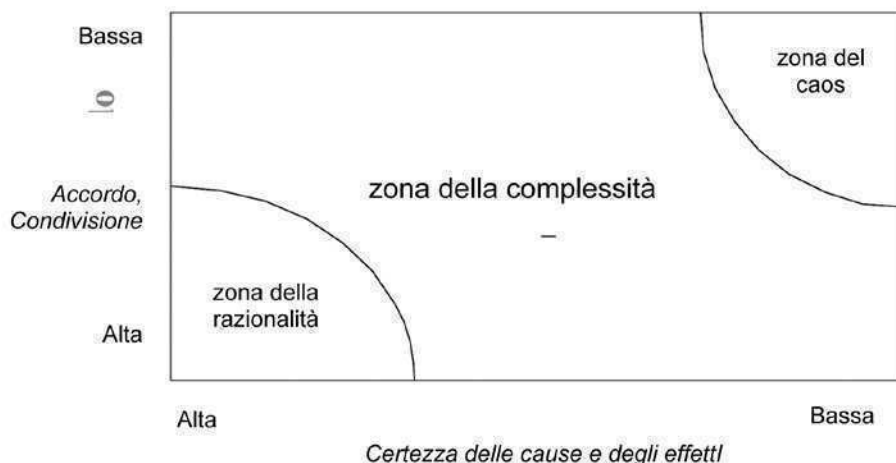
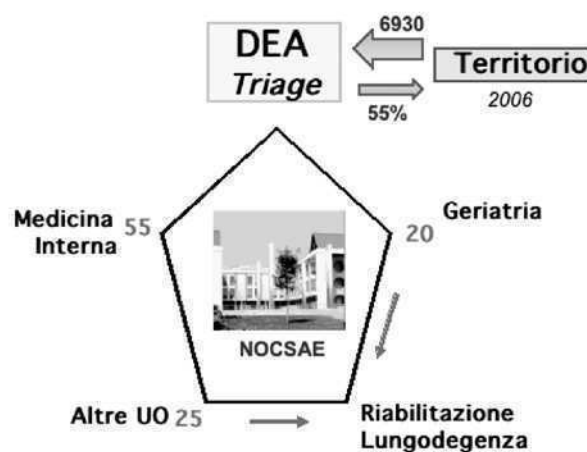


Fig. 3. Complessità dell'attività geriatrica ospedaliera al NOCSAE. Gli anziani rappresentano il 42% dei ricoveri totali. I numeri esprimono la distribuzione percentuale dei ricoverati più anziani nelle diverse Unità Operative (UO). Le cause del sovraccarico del DEA/PS dipende dal difettoso funzionamento dei *setting* elencati nella Figura 1 e in particolare della medicina territoriale; anche la scarsa efficacia dei servizi sociali influenza l'eccessivo accesso al pronto soccorso. Di fianco alle strutture o UO i numeri indicano la percentuale dei ricoveri complessivi degli anziani dal PS; la Geriatria riceve soltanto il 20% di tutti i ricoveri.



NOCSAE: nuovo ospedale civile "S. Agostino-Estense" (Modena). DEA/PS = dipartimento emergenza ed accettazione/pronto soccorso.

zazione di metodologie e procedure adeguate, identificabili nella valutazione multidimensionale geriatrica (VMD). Le proposte della Geriatria si collocano in aree particolari dello schema di Stacey (Fig. 2)¹⁰ che sono quelle della complessità e del caos perché sprovviste di certe Linee Guida; al loro posto la Geriatria propone soluzioni validate come appunto la VMD che agevola l'osservazione nel tempo del paziente verificando se le misure terapeutiche adottate sono efficaci; si parla di *evidence based practice*. La rete dei servizi fa riferimento ad un sistema complesso (Tabb. I, III), gestito con procedure non semplici e non sempre in grado ad esaudire i tanti problemi complessi che via via si

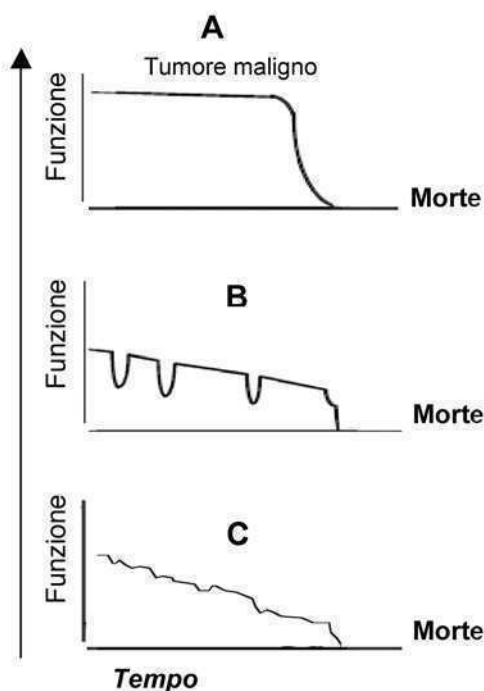
presentano nel decorso della malattia cronica. Spesso questa è caratterizzata da riacutizzazioni per cui il paziente accede al DEA/PS (pronto soccorso ospedaliero) da più *setting* (Fig. 3); le diverse situazioni non sempre trovano soluzioni logiche ed utili al malato; è difficile raccogliere la storia completa anche per la documentazione incompleta e frammentaria che accompagna il paziente; la *disability history* è resa problematica per i sintomi non specifici e per le conseguenze psicosociali della stessa. Ogni malattia ha un suo peso (*burden*)¹² di cui si dovrebbe tener conto nella gestione appropriata del malato anche quando si presenta al DEA/PS. Le situazioni che portano all'accesso al PS possono essere la prima manifestazione di una condizione di fragilità; se l'anziano non è ricoverato (è l'eventualità più frequente) il referto che accompagna il paziente dimesso non fa di solito rilievi riguardanti le prestazioni funzionali e mentali ed i bisogni. Il DEA/PS rappresenta l'interfaccia più rilevante fra medicina ospedaliera e territoriale, ma non ha adeguati contenuti geriatrici, nemmeno nelle strutture annessi adibite all'osservazione breve dei ricoverati. Non si deve dimenticare che mediamente la percentuale dei ricoveri dal pronto soccorso è inferiore al 20% degli accessi¹³; pertanto il pronto soccorso ha un'attività ambulatoriale (codici bianchi) molto elevata: si deduce che le sue prestazioni dovrebbero adeguarsi alla realtà epidemiologico-clinica.

La perdita della salute è spesso un processo lento che può essere descritto da traiettorie (Fig. 4) difficilmente ricostruibili, come già è stato detto, per la persistente povertà della documentazione clinica; conoscendo la traiettoria funzionale dei pazienti sarebbe possibile calcolare parametri fondamentali della medicina della complessità come la *disability adjusted life years* (DALYs) che è la somma di YLL (*year of life lost*) e di YLD (*year of life disability*).

La realtà quotidiana consente di affermare che la medicina della complessità non è ancora realizzata; si parla solo frammentariamente delle patologie molteplici, della politerapia, delle dimissioni protette, ma di fatto l'anziano continua a frequentare con grande assiduità il DEA/PS senza avere risposte adeguate. La comorbilità non riflette necessariamente la complessità¹⁴; la confusione è destinata a permanere come nel caso del significato della fragilità attribuita all'anziano. La coesistenza di più malattie crea notoriamente problemi diagnostico-clinici che

complicano la gestione del paziente "complesso"¹⁵. Diagnosticare la patologia in atto può essere fuorviante e può distogliere da altri problemi già esistenti, causa di disagi e disabilità. Il modello biomedico delle malattie non è adeguato a migliorare il sistema complesso delle cure; si dovrebbe imparare anche a tener conto del peso da attribuire alle modificazioni degli organi ed apparati indotte dall'invecchiamento (questo argomento è tabù nei corsi di laurea). La gestione del paziente complesso soprattutto se anziano non compete soltanto all'ospedale e alla Medicina Interna, componenti importanti del sistema curativo assistenziale (Fig. 1). È tradizione incontrastata che alla dimissione la Medicina Interna e la Geriatria perdono di vista il paziente; soltanto la geriatria vorrebbe seguire il paziente portandosi appresso la sua tecnologia che è la VMD; ma quasi sempre non riesce a realizzare questo obiettivo. La conseguenza è che l'utilizzazione della "rete

Fig. 4. Le traiettorie fanno riferimento alla diminuzione delle prestazioni (IADL, Barthel score) nel tempo in rapporto all'invecchiamento di organi ed apparati o a malattie; in A una malattia definita determina la rapida e grave compromissione delle funzioni; in B una malattia cronica che presenta frequenti episodi di riacutizzazione ed ospedalizzazione come per esempio scompenso cardiaco, C lento ed inesorabile declino delle funzioni causato per esempio dalla demenza. Nei tre casi il comportamento della traiettoria e l'eventuale presenza di una specifica causa iniziale comportano procedure clinico-diagnostiche e terapeutico-assistenziali molto diverse.



dei servizi” (in particolare l’allocazione del paziente) possa risultare inadeguata o errata; per esempio l’anziano perde efficienza funzionale durante il ricovero ospedaliero anche se breve, ma questo non fa ritenere la metodologia ospedaliera di scarsa efficacia; i servizi infermieristici non prendono provvedimenti operativi. L’ospedale ha un ruolo critico nel sistema complesso delle cure ed è il punto di riferimento e di controllo essendo dotato di informatizzazione e di capacità comunicative; così di ogni paziente che va al DEA/PS si potrebbe conoscere anche il numero di precedenti ospedalizzazioni; il tasso di riospedalizzazione per certe patologie (Fig. 5) è un parametro importante; nel caso lo scompenso cardiaco esso può ritenersi un indice di qualità della gestione complessiva di quella condizione tanto frequente nel vecchio.

Nella Figura 4 sono descritte schematicamente tre traiettorie: rapido declino funzionale, esacerbazioni ripetute provocate da eventi acuti, oppure declino lento e continuo delle prestazioni¹⁶. È evidente che l’utilizzazione delle cure continuative e del ricovero ospedaliero è diverso nei tre casi, così come il ricorso a misure preventive e riabilitative.

È auspicabile che siano applicate più diffusamente, soprattutto fuori dall’ospedale, strategie basate su metodologie e tecnologie semplici, in modo da permettere l’adattamento sostenibile dei sistemi curativi esistenti; l’ospedale tradizionale, benché sempre più dotato di reparti di lungodegenza di varia quali-

Fig. 5. La dinamica delle transizioni dei pazienti anziani nei diversi setting curativo-assistenziali. Si fa riferimento anche al numero di accessi nell’Ospedale di Modena. Il pronto soccorso/dipartimento emergenza accettazione (DEA/PS) è cruciale nei rapporti fra ospedale e territorio; è necessario che in ogni programma che voglia affrontare il problema della complessità il DEA/PS dovrà essere coinvolto perché l’attuale DEA/PS che utilizza un *triage* non idoneo ad affrontare la realtà di cui stiamo parlando.

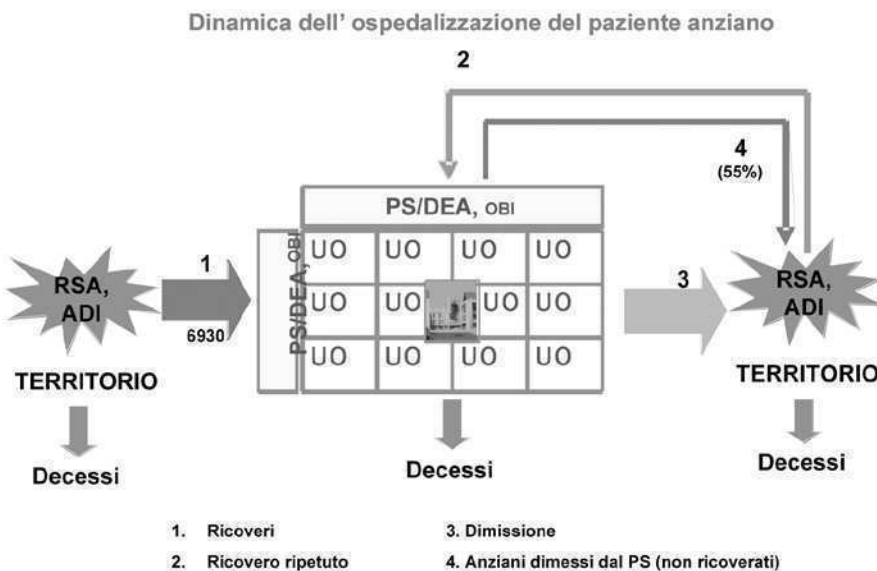
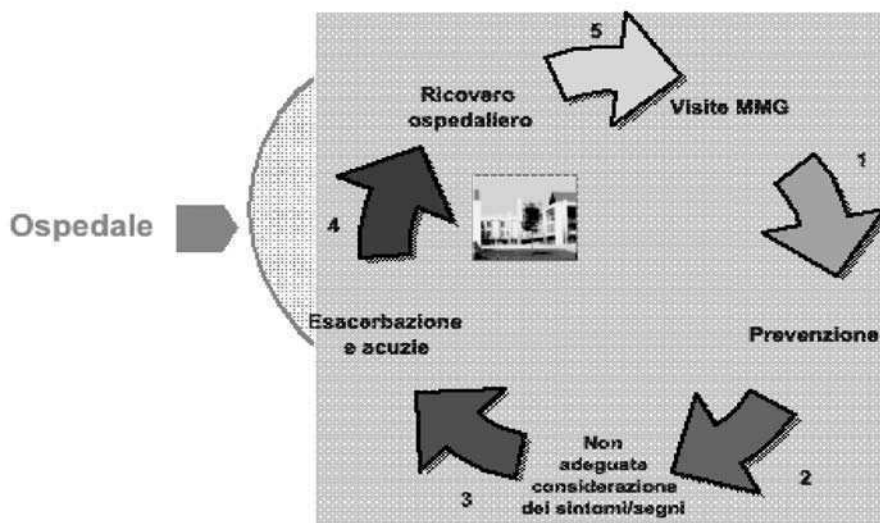


Fig. 6. Schema delle cure complessive. Sono indicati i miglioramenti e le attenzioni da implementare nei vari setting; 1. educazione, consigli; 2. riconoscimento sintomi, affinamento diagnostico; 3. riconoscere e prevenire le acuzie; 4. comportamenti e cure proiettate già alla dimissione e al domicilio; 5. approccio adeguato, colloquio e componente narrativa.



tà, non sembra in grado di affrontare in futuro i problemi pesanti e gravosi della cura, assistenza e soprattutto della prevenzione della disabilità: non si deve dimenticare che l'obiettivo è non solo l'aumento della vita media, ma anche e soprattutto la riduzione degli anni vissuti in disabilità. Anche la Medicina ambulatoriale, la Medicina territoriale delle strutture dovranno prendere iniziative in questo senso e con questi obiettivi (Fig. 6).

La Medicina Interna e la Geriatria: differenze

“Strategie operative e sistema sanitario nazionale a confronto a proposito del problema della non-autosufficienza dell’anziano” fu il tema di un convegno internazionale della Società italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG) (Giornale di Gerontologia 1988;36:479-537); nel documento finale si auspicava l'utilizzazione di uno strumento multidisciplinare di valutazione nell'anziano ospedalizzato, ma anche in altri *setting*. Già allora la prevalenza di anziani con problemi di non autosufficienza risultava in aumento dai 65 anni in poi e si segnalava come conseguenza la non rara ospedalizzazione incongrua ed impropria delle persone più vecchie. La Geriatria da allora raccomanda strumenti di semplice utilizzazione, anche da parte del personale non medico, con l'obiettivo di rilevare non solo problemi e bisogni, ma anche di gestire in modo qualificato il paziente cronico grande utilizzatore dei servizi sanitari, che transita fra i diversi *setting* (<http://www.sigg.it/VMD/home.htm>). Lo strumento di VMD dovrebbe far parte della cartella clinica (informatizzata) ospedaliera e anche della documentazione del pronto soccorso ospedaliero nonché delle visite ambulatoriali specialistiche che riguardano gli anziani.

L'interesse della Medicina Interna è sempre stato per le patologie specifiche, entrando in competizione con le specialità mediche che si sono via via sviluppate. Ben poche proposte della Geriatria risultano implementate: è sufficiente consultare una cartella clinica di un anziano ricoverato, soprattutto se in condizioni “critiche” come quello operato per frattura del femore oppure con infarto del miocardio, per rendersene conto.

Il ricovero ospedaliero di una persona anziana è molto spesso il punto di partenza di un declino funzionale negli anni successivi; esistono strumenti per identificare gli anziani a domicilio

a rischio di ospedalizzazione, ma la didattica della medicina generale (territoriale) è delegata agli stessi medici di famiglia ai quali il Corso di Laurea non ha insegnato questi problemi molto pratici: così si continua ad ignorare lo strumento Pra (*probability of readmission to hospital*), un modello validato che identifica il paziente a rischio di ospedalizzazione nei quattro anni successivi sul quale si dovrebbe intervenire con cure ed assistenza per prevenire la riospedalizzazione¹⁷.

Da noi la Medicina Internistica accademica (e non) continua a proporre lamentele sul carico assistenziale senza avanzare soluzioni operative; fra l'altro ha poco considerato lo sviluppo crescente della Medicina d'Urgenza che appartiene al SSD MED/09.

Si parla tanto di equità e di agevole accesso alle cure; nel caso degli anziani il vero problema è l'accesso a competenze qualificate: si ricorda la prevalenza elevata delle complicanze legate a procedure, cadute, uso improprio dei farmaci e reazioni avverse ai farmaci, confusione mentale acuta; l'“effetto domino” è frequente, ma poco rilevato. Da decenni la Geriatria cerca di migliorare la Medicina delle residenze e quella domiciliare; questi due settori fondamentali del servizio sanitario nazionale sono scarsamente sviluppati anche dal punto di vista della ricerca e della didattica; la Medicina Generale, che prevalentemente se ne occupa, è disciplina del SSD MED/09, ma la dottrina e le procedure applicate sono sempre quelle. I dati europei sui servizi a disposizione della popolazione anziana fanno rilevare che in Italia l'ADI (2,5% in Italia e 19% nei paesi nordici) e i posti in struttura sono insufficienti: la precarietà della situazione è solo in parte compensata dall'ampia utilizzazione delle badanti e anche dei DEA/PS dell'ospedale.

La complessità del sistema sanitario ha l'obiettivo di gestire i pazienti con varie patologie e disabilità assicurando con continuità il soddisfacimento dei livelli essenziali di assistenza con accessi garantiti ai servizi; per la Geriatria, il problema è la gestione del paziente anziano affetto sia da malattie croniche che dagli effetti dell'invecchiamento di organi ed apparati. Il sistema attuale, altamente “ospedalocentrico” anche a livello accademico-formativo, non sembra, come già abbiamo detto, adeguato alla realtà demografico-epidemiologica: si pensi ancora al DEA/PS affollato sempre di più da persone anziane (Fig. 1); ci si può chiedere come mai non ci sia stata un'evoluzione qualificata della

disciplina specifica nell'ambito del SSD MED/09 (Medicina d'Urgenza).

Nel diagramma di Stacey nella zona in basso e a sinistra opera la Medicina Interna che ha prodotto tanti brillanti risultati nell'*evidence based medicine*; nella zona del caos opera il Geriatra: qui, come nell'area della complessità, utilizza metodologie (VMD) efficaci in trial pratici ai quali partecipa ampiamente anche il personale infermieristico, rivolti al paziente, di solito anziano, che vive in comunità; complessivamente si parla in questi casi di *evidence based practice* che richiede sviluppo e ricerca.

La Medicina Interna accademica segue ancora il modello osleriano che prevede attività formativa nell'ospedale con esperienze in laboratorio e negli ambulatori; lo studente si forma al letto del malato piuttosto che assistendo alle tradizionali lezioni¹⁸. Il gap fra insegnamento della Medicina Interna e la realtà del SSN sta aumentando in termini di richieste e necessità; ormai i letti delle strutture per anziani sono più numerosi di quelli ospedalieri e anche a domicilio è elevato il numero di pazienti che necessitano di cure di qualità. La Geriatria ha nella continuità delle cure un'esigenza procedurale anche se ancora incompletamente realizzata; essa ambisce ad integrare le conoscenze geriatriche in molte altre discipline medico-chirurgiche che non possono farne a meno (l'Ortopedia e l'Anestesia, per esempio); la consulenza geriatrica per il malati anziano che accedono al DEA/PS potrebbe essere una soluzione così come l'aggiornamento con contenuti geriatrici del *Triage* d'ingresso.

Con la collaborazione di molti colleghi internisti e dei medici di famiglia, consapevoli delle esigenze della medicina di oggi, si potrebbe migliorare l'attuale frammentaria organizzazione delle cure dell'anziano; servono segnali culturali significativi ed influenti dell'accademia medica che dovrà adottare procedure capaci di fornire, in un tempo solo, dopo la valutazione multidimensionale, anche piano di cura, procedure da adottare nel tempo, i risultati ottenuti e la qualità delle cure e dell'assistenza in tutti i *setting* della continuità assistenziale. In un sistema complesso come quello del SSN, quando sono richieste prestazioni continue, il Geriatra può fornire risposte adeguate, risultanti da ricerche specifiche del settore. Non si deve dimenticare che le cure prestate nell'ospedale, se corrette dal punto di vista geriatrico, sono in grado di migliorare i risultati quando gli anziani sono trasferiti alle strutture¹⁹; l'utilizzazione di un siste-

ma informatizzato sembra migliorare i rapporti fra i diversi *setting* assistenziali, consentendo di raggiungere migliori risultati²⁰.

La Medicina richiede maggiori attenzioni preventive se si vuole in futuro ritardare la fragilità e la disabilità da malattie croniche. Il momento del ricovero, e soprattutto la dimissione, sono punti critici delle cure continue del paziente anziano e ne condizionano grandemente il risultato complessivo; è dimostrato che il 25% dei dimessi presenta un evento avverso entro 30 giorni dalla dimissione e che il 50% degli eventi è prevenibile se la cura-assistenza è accorta e ben programmata²¹ e se il contributo del personale infermieristico è di buona qualità²²; in una nostra casistica solo in un quarto dei pazienti con scompenso cardiaco dimessi si è controllato il peso corporeo come consigliato nella relazione di dimissione omettendo così un importante parametro per modificare tempestivamente la terapia. L'accesso alle cure è un altro punto debole della medicina della complessità. Non si può dimenticare infine che le corsie ospedaliere, dove si formano i futuri medici, sono non raramente teatro di accanimento terapeutico; l'ospedale è troppo spesso la sede dove si va a morire anche se le preferenze individuali sono state diverse. Soltanto la Geriatria ha dimostrato sensibilità a questo problema proponendo uno strumento RAI-PC (*resident assessment instrument for palliative care*) per valutare l'opportunità dell'accesso alle cure palliative (che sono ancora da organizzare così come gli *hospice*, in Italia molto carenti)²³. Anche in questo settore l'intervento culturale del SSD MED/09 non è stato particolarmente visibile.

Conclusioni

Nel 2006 la spesa sanitaria pubblica in Italia è salita a 101 miliardi di euro, mentre quella privata a 23 miliardi; in un futuro non lontano la spesa pubblica salirà dal 6,9% attuale del PIL a 9,95% (nel 2050) a causa soprattutto dell'aumento della popolazione anziana che, creando complessità a livello delle persone e della società, richiede una nuova *health policy* e *social policy* inserite in un valido sistema di cure complesse e continue; è evidente che l'ospedale continuerà a svolgere un ruolo cruciale come punto di riferimento tecnologico e per le emergenze, ma la risposta rilevante è attesa dalle cure territoriali e dalle cure primarie che dovrebbero usufruire di competen-

ze qualificate o anche delle stesse che operano all'interno dell'ospedale²⁴. Di questo problema tanto si parla, ma non si vedono soluzioni di prossima realizzazione.

La disponibilità dei Colleghi di Medicina interna a rivedere i percorsi della medicina interna e a svolgere un loro ruolo "diverso" è fondamentale a livello didattico-formativo attualmente dominato dal *setting* ospedaliero. L'attuale ripartizione quantitativa e anche qualitativa dei crediti formativi nel Corso di laurea in Medicina e Chirurgia non è appropriata alla complessità della medicina di cui si parla: la Geriatria e la Gerontologia (è incluso anche il problema dell'invecchiamento dal punto di vista biologico, funzionale, psicologico) sono sicuramente sottovalutate con crediti formativi che si avvicinano a quelli della storia della medicina; le modalità didattiche sono sicuramente antiquate e conservatrici. Gli obiettivi didattici della medicina interna e della geriatria sono di fatto diversi. Si consideri per esempio la strutturazione del curriculum delle rispettive scuole di specializzazione: solo quella di Geriatria prevede il coinvolgimento di strutture formative extraospedaliere come le RSA e le cure domiciliari; anche questo rilievo attribuisce alla Geriatria i requisiti culturali, operativi e di esperienza compatibili con la gestione di un sistema complesso come quello delle cure continuative; le sue procedure e metodologie sono utilizzabili anche da discipline non affini: ciò ha portato alla più frequente (ma non abbastanza) valutazione nei pazienti ricoverati dei bisogni, della disabilità, dello stato nutrizionale, alla diagnosi, quasi sempre omessa, di delirium, alla corretta prescrizione dei farmaci evitando le interazioni e gli effetti avversi, alla più frequente e mirata utilizzazione delle risorse riabilitative, alla corretta osservazione del fenomeno caduta, alla ricerca clinica applicata finalmente anche ai pazienti che più frequentemente cura per fornire, attraverso appropriati audit, linee di indirizzo curativo-assistenziali da utilizzare nella pratica clinica. Il sistema complesso delle cure necessita di *leadership* nella medicina accademica: è questo un punto cruciale da chiarire; la Medicina Interna, al contrario della Geriatria, non ha proposto innovazioni anche a livello di didattica e di ricerca per risolvere i problemi emergenti derivanti dai mutamenti demografici ed epidemiologici: chi fa il primo passo per cambiare?

La Geriatria, la Medicina Interna e anche la Medicina d'Urgenza (oltre alla Medicina Generale)

non hanno considerato il crescente numero degli anziani che accedono al DEA/PS; questo è diventato un serbatoio di vecchi oggetto di incerta cura/assistenza; più del 50% degli anziani che si rivolgono all'emergenza medica non sono infatti ricoverati e ricevono una refertazione in genere priva di riferimenti ai problemi discussi; è importante ricordare che il dimesso dal PS vi ritorna molto presto finché sarà finalmente ricoverato; pertanto l'anziano non ricoverato dovrebbe essere oggetto di attenzioni particolari.

Si legge che la Medicina Interna (americana) soffre di crisi d'identità¹⁸: prosperano infatti sempre di più le specialità; ciò si è verificato per l'indifferenza di cui è stato oggetto la *general internal medicine* identificabile con le cure primarie (anche la medicina generale è disciplina del SSD MED/09). La visita ambulatoriale delle cure primarie è la prestazione più diffusa, ma non definisce al meglio la situazione complessiva del soggetto anziano: si propongono procedure che consentano di rilevare ciò che succede a domicilio; questa procedura sarebbe da estendere anche alle persone adulte²⁵.

Non si deve dimenticare il successo ottenuto negli Stati Uniti, ma non solo, dalla figura del medico ospedaliero definito *hospitalist*: è un medico internista, che fa anche didattica, che cura il paziente anche fuori dall'ospedale con un programma che prevede ampiamente la comunicazione con il paziente e il medico di famiglia²⁶; questa nuova figura ha contribuito a ridurre la discontinuità fra ospedale e territorio. Il generalismo osleriano ha forse fatto il suo tempo: il medico internista, se vuole conservare o affermare la complessità della sua pratica, deve probabilmente diventare *hospitalist*, cioè operare anche fuori dall'ospedale, come già sta facendo il Geriatra.

Nel Corso di laurea di Medicina e Chirurgia colpisce la presenza di tanti docenti in settori scientifico-disciplinari non clinici e l'eccessiva attribuzione di crediti formativi alle discipline di base; questo squilibrio influenza i contenuti della *mission* e della *vision* del Corso di laurea in Medicina e Chirurgia che dovrebbero fra l'altro essere ridefiniti anche con l'apporto culturale delle società scientifiche.

Si possono avanzare proposte migliorative da realizzate inizialmente a livello locale: la Medicina Interna dedica una parte del suo programma formativo alle metodologie in grado di realizzare quanto esposto e richiesto nel messaggio del Bollettino COLMED/09 (prof. Realdi); sono

richieste metodologie semplici in cui docente e studente interagiscono anche nei *setting* extraospedalieri; l'attuale organizzazione dipartimentale (integrazione università-sanità) consente di richiedere al servizio sanitario nazionale, per obiettivi didattici e di ricerca, l'inserimento di strutture intermedie e di un ambulatorio-laboratorio (cure primarie) per realizzare un programma formativo compatibile con la descritta complessità della Medicina Interna. Se quanto citato si verificherà, comporterà profondi mutamenti dei comportamenti dei docenti della Medicina Interna.

Si deve poi considerare la scarsa attività di ricerca nel settore della clinica applicata e della qualità delle cure delle persone più vecchie. Il tempo delle prediche, delle discussioni culturali dovrebbe essere sostituito da efficaci iniziative nell'interesse di tutta la medicina interna; l'avanzamento tecnologico e la ricerca devono essere messi a disposizione finalmente anche dei problemi dell'organizzazione e della gestione delle malattie croniche e delle loro conseguenze. In un recente contributo della

e Chirurgia agli stessi medici o infermieri che operano sul territorio.

Per concludere gli obiettivi della medicina interna sono cambiati: essi sono la continuità, la comunicazione, la confidenzialità, le preferenze, la facilità di accesso alle cure, la disponibilità. Si tratta di aspetti a largo raggio che hanno poco a che fare con quanto prevede la medicina tradizionale *evidence based*, soprattutto nei pazienti "complessi" per le molteplici patologie e la variabile disabilità. È difficile misurare quanto le prestazioni e il tipo di assistenza vadano incontro agli effettivi bisogni e alle necessità dei pazienti: i piani sanitari continuano a parlare di livelli essenziali di assistenza in modo generico soprattutto quando si fa riferimento alle persone anziane. Le terapie e le procedure assistenziali devono diventare uniformi e qualificate nei vari *setting* di cura dove si realizzano i piani di cura e di assistenza per i pazienti anziani; è evidente che il coordinamento fra coloro che curano, la loro partecipazione trasparente, la misura dei risultati sono fondamentali e potranno essere realizzati quando il paziente sarà il reale riferimento e non piuttosto le statistiche numeriche che riportano solo quantità e costi²⁹. La necessità di cambiare richiede sforzi notevoli ed umil-

Association of Professor of Medicine considera il futuro della medicina interna prospettando diversi scenari; sono da evitare strategie scontate come quella di recepire metodologie altrui, mentre rilevante e progressista è pensare ad evitare il collasso con la figura del "superinternista"⁸.

Su alcuni siti web e in particolare <http://www.adgastudy.uc.edu/Publications.cfm> dell'Associazione dei direttori del programma di geriatria a livello universitario, si raccomanda di incentivare la formazione dei medici nel settore geriatrico e psicogeriatrico; servono investimenti per il corretto *training* nel settore²⁷ dimenticato ed incompleto quasi ovunque; il geriatra accademico svolge programmi didattici che non sempre sono compatibili con quanto enunciato e con le caratteristiche del profilo della geriatria²⁸. Non si deve dimenticare che il medico di famiglia è di fatto il gestore della continuità delle cure e delle iniziative preventive e anche palliative; purtroppo la preparazione tecnico-professionale necessaria al medico e all'infermiere che gestiscono la complessità organizzativa delle cure all'anziano malato e disabile è delegata dai Corsi di laurea in Medicina; ogni realizzazione avverrà solo con sacrifici culturali ed anche economici³⁰.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Nardi R, Scanelli G, Boroni D, Grandi M, Sacchetti C, Parenti M, et al. *The assessment of complexity in internal medicine patients. The FADOI Medicomplex study*. Eur J Intern Med 2007;18:283-7.
- 2 Forbes-Thompson S, Leiker T, Bleich MR. *High-performin and low-performing nursing homes: a view from complexity science*. Health Care Manage Rev 2007;12:341-51.
- 3 Hale ED, Treharne GJ, Kitas GD. *The common-sense model of self-regulation of health and illness: how can we use it to understand and respond to our patients' needs?* Rheumatology 2007;46:904-6.
- 4 Struck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. *Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials*. Lancet 1993;342:1032-6.
- 5 Pisek P. *Redesigning health care with insights from the science of complex adaptive systems*. In: *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century*. Committee on Quality Health Care in America, Institute of Medicine. Washington, DC: National academy Press/National Academy of Sciences 2001, pp. 309-22.
- 6 Godlee F. *The role of the doctor*. BMJ 2007;335;doi:10.1136/bmj.393999.659144.47.
- 7 WHO/Europe, Italy 2004. *Disability-adjusted life years*. <http://www.euro.who.int/eprise/main/WHO/Progs/>

- CHHITA/burden/20050131_2.
- ⁸ Hemmer PA, Costa ST, De Marco DM, Linas SL, Glazier DC, Schuster BL. *Predicting, preparing for, and creating the future: what will happen to internal medicine?* Am J Med 2007;120:1091-6.
 - ⁹ Stuck AE, Aronow HU, Steiner A, Alessi CA, Büla CJ, Gold MN, et al. *A trial of annual in-home comprehensive geriatric assessment for elderly people living in the community.* N Engl J Med 1995;333:1184-9.
 - ¹⁰ Stacey RD. *Strategic management and organizational dynamics.* London: Pitmann Publ. 1996.
 - ¹¹ De Jonge P, Huyse FJ, Slaets JPJ, Herzog T, Lobo A, Lyons JS, et al. *Care complexity in the general hospital. Results from a European study.* Psychosomatics 2001;42:204-12.
 - ¹² Streenland K, Armstrong B. *An overview of methods for calculating the burden of disease due to specific risk factors.* Epidemiology 2006;17:1-8.
 - ¹³ Barletta C, Asta C, Francesco B, Melchio R, Simeoni C, Randelli M, et al. *Analisi descrittiva sulle attività e organizzazione della Medicina e Chirurgia di accettazione e di urgenza in Italia.* SIMEU J 2007.
 - ¹⁴ Nardi R, Scanelli G, Corrao S, Iori I, Mathieu G, Cataldi Amartriani R. *Co-morbid does not reflect complexity in internal medicine patients.* Eur J Intern Med 2007;18:359-68.
 - ¹⁵ Wade DT, Halligan PW. *Do biomedical models of illness make for good healthcare systems?* Br Med J 2004;329:1398-401.
 - ¹⁶ Dy S, Lynn J. *Getting services right for those sick enough to die.* Br Med J 2007;334:511-3.
 - ¹⁷ Wagner JT, Backmann LM, Boulton C, Harary D, von Renteln-Kruse W, Egger M, et al. *Predicting the risk of hospital admission in older persons-validation of a brief self-administered questionnaire in three European Countries.* J Am Geriatr Soc 2006;54:1271-6.
 - ¹⁸ Huddle TS, Centor R, Heudebert GR. *American internal medicine in the 21st century. Can an Oslerian generalism survive?* J Gen Intern Med 2003;18:764-7.
 - ¹⁹ Boockvar KS, Burack OR. *Organizational relationships between nursing homes and hospitals and quality of care during hospital-nursing home patient transfers.* J Am Geriatr Soc 2007;55:1078-84.
 - ²⁰ Lindner SA, Davoren JB, Vollmer A, Williams B, Landefeld CS. *An electronic medical record intervention increased nursing home advance directive orders and documentations.* J Am Geriatr Soc 2007;55:1001-6.
 - ²¹ Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, Gandhi TK, Bates DW. *The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital.* Ann Intern Med 2003;138:161-7.
 - ²² Foust JB. *Discharge planning as part of daily nursing practice.* Appl Nurs Res 2007;20:72-7.
 - ²³ Steel K, Ljunggren G, Topinkova E, Morris JN, Vitale C, Parzuchowski J, et al. *The RAI-PC: an assessment instrument for palliative care in all settings.* Am J Hosp Palliat Care 2003;20:211-9.
 - ²⁴ *Crossing the quality chasm. A new health system for the 21st century.* New York: Institute of Medicine, The National Academies Press 2001.
 - ²⁵ Bodenheimer T. *Coordinating care: a major (unreimbursed) task of primary care.* Ann Intern Med 2007;147:730-1.
 - ²⁶ Wachter RM, Goldman L. *The emerging role of "hospitalists" in the American health care system.* N Engl J Med 1996;315:514-7.
 - ²⁷ Weeks WB, Wallace AE. *Return on educational investment in geriatrics training.* J Am Geriatr Soc 2004;52:1940-5.
 - ²⁸ Powel C. *Whither geriatrics? Do we need Marjory Warren?* Age Ageing 2007;36:607-10.
 - ²⁹ Snyder L, Neubauer RL. *Pay-for-performance principles that promote patient-centered care: an ethics manifesto.* Ann Intern Med 2007;147:792-4.
 - ³⁰ Reuben DB. *Better care for older people with chronic diseases.* JAMA 2007;298:2673-4.



ARTICOLO ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLE

Quetiapina: un farmaco sicuro? Studio osservazionale in pazienti dementi con BPSD

Quetiapine: is it really safe? Observational study in patients with Dementia and BPSD

C. MENZA, M. BARTALINI, V. GUIDI, D. MARIETTI, P. MARIETTI, G. PERUZZI, G.A. DE PADUANIS, A. GIANI, M.C. SANTORO, G. BORGOGNI, S. BOSCHI

Unità di Valutazione Alzheimer, Dipartimento di Medicina Interna Cardiovascolare e Geriatrica, Policlinico "S. Maria alle Scotte", Università di Siena

Introduction: Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) often occur in patients with dementia leading to a complex clinical course and a more difficult management of these subjects. Although a standardized therapy for these symptoms is not available, typical and atypical antipsychotics drugs are actually used for the treatment of these disturbs. Previous studies have demonstrated efficacy and safeness of these drugs and only few cardiovascular adverse events have been reported in patient treated with antipsychotics than in controls.

Aim: Aim of this work was to evaluate the occurrence of cardiovascular adverse events such as blood pressure reduction and/or ECG alterations (cardiac frequency, PQ, QTc) in dementia patients with BPSD treated with quetiapine.

Methods: 30 patients, 23 women and 7 men, aged from 71 to 97 years (average 85.17 ± 6.006 SD) in who diagnosis of dementia and BPSD was performed. Patients were examined with MMSE (Mini Mental State Examination) to evaluate cognitive impairment, with ADL (Activity of Daily Living) and IADL (Instrumental Activity of Daily Living) in order to analyze respectively simple daily activities and complex ones. Moreover, NPI (Neuropsychiatric Inventory) and NPI-D (Neuropsychiatric Inventory-Distress) were performed to check frequency and severity of BPSD and the associated caregiver's distress. Electrolytes values (Na, K) and orthostatic and clinostatic blood pressure values were measured and ECG (cardiac frequency, PQ, QTc) was performed in each patients at the beginning of the therapy with Quetiapine (T_0), after six months (T_1) and after one year of treatment (T_2).

Conclusions: Our study resulted in an increase of NPI and NPI-D scores which stands for an improvement of BPSD in our patients and for a reduction of caregiver's stress. On the other side, a statistically significant decrease in ADL score was found during the treatment, while no other important modifications of the analyzed parameters occurred.

We conclude that the treatment with quetiapine didn't cause cardiovascular adverse events such as blood pressure changes, ECG parameters alterations and electrolytes values modifications.

Key words: Dementia • BPSD • Quetiapine • Blood pressure • Electrocardiogram



Introduzione

Con l'aumento dell'età media e dell'aspettativa di vita stanno crescendo coerentemente sia la prevalenza sia l'incidenza delle malattie cronico-degenerative tipiche dell'invecchiamento, come la demenza.

Questa, che nei prossimi trenta anni costituirà la sesta causa di morte nei paesi più ricchi ¹, interessa oggi il 6,4% circa dei soggetti di età superiore a 65 anni con una leggera prevalenza nelle donne rispetto agli uomini.

Grande è quindi l'impatto previsto della demenza in termini economici e sociali per il paziente in primo luogo ma anche per la sua famiglia e per la società. Infatti, altissimi sono i costi di gestione di un soggetto demente, considerando che oltre alle spese dirette per l'assistenza medica, per l'acquisto dei farmaci e di tutti i presidi terapeutici adeguati al contesto di malattia, si hanno anche spese indirette dovute sia alla perdita di risorse determinata dalla diminuita o annullata produttività dei familiari per prestare assistenza al malato, sia al carico dell'assistenza stessa che, in termini di tempo e di fatica fisica e psicologica, è molto gravoso.

Una grossa percentuale di pazienti (50-80%), durante il decorso della malattia, sviluppa una sintomatologia caratterizzata da disturbi psichici e comportamentali (*BPSD*), che sono correlati ad un aumento del distress per il paziente ², del danno funzionale ³, del peggioramento della qualità della vita ⁴, del rapido declino dello stato cognitivo, di istituzionalizzazione ⁵, nonché dell'aumento del carico assistenziale e dello stress per il *caregiver* che si trova a dover affrontare una situazione clinica decisamente più complessa e assai meno facilmente gestibile. È quindi necessario instaurare anche un trattamento il più possibile efficace per il controllo di questo tipo di disturbi.

Come già esposto precedentemente in questa trattazione, oltre alle terapie non farmacologiche, l'utilizzo dei farmaci antipsicotici atipici viene suggerito nel trattamento dei *BPSD* in pazienti dementi nonostante i dati controversi riguardo alla loro efficacia e tollerabilità.

Tale trattamento non è tuttora standardizzato e dipende dal tipo di sintomi e dalla loro severità e frequenza. Prima dell'avvento degli antipsicotici atipici i farmaci più usati in questo ambito sono stati i neurolettici classici, e nonostante l'evidenza statistica della loro efficacia nella riduzione dei *BPSD* nei pazienti con demenza il

loro uso è stato attualmente molto limitato per la frequente insorgenza di effetti collaterali soprattutto di tipo extrapiramidale.

Gli antipsicotici atipici (AA) sono attualmente i farmaci più comunemente utilizzati in questo contesto clinico per la loro migliore tollerabilità e sicurezza rispetto ai neurolettici tipici. Infatti, gli AA presentano in particolare una minore incidenza di effetti di tipo extrapiramidale ed anticolinergico, correlati con un decremento del rischio di cadute.

Di fatto, comunque, i neurolettici atipici presentano a loro volta alcuni effetti collaterali: tra i più importanti, i disturbi metabolici ⁶, l'aumento di peso ed effetti avversi di tipo cerebrovascolare (Stroke ischemico) e cardiovascolare. Riguardo a questo ultimo aspetto, i dati forniti dalla letteratura internazionale sono piuttosto controversi: parere concorde è espresso sul riscontro di ipotensione ortostatica; al contrario, sull'osservazione degli intervalli elettrocardiografici PQ e QTc (raramente modificati) ⁷⁻¹² e della frequenza cardiaca, molti studi sull'efficacia e la sicurezza del trattamento con neurolettici a lungo termine hanno confermato l'assenza di effetti negativi; altri, invece, sembrano affermare il contrario soprattutto per quanto riguarda le conseguenze sull'intervallo QTc.

Il nostro, è uno studio descrittivo e retrospettivo ed il suo scopo è quello di valutare l'eventuale presenza di effetti collaterali di tipo cardiovascolare in seguito al trattamento con uno specifico neurolettico atipico, la Quetiapina, in pazienti dementi che presentano disturbi del comportamento.

Materiali e metodi

Sono stati selezionati i pazienti seguiti presso l'Unità di Valutazione Alzheimer del Dipartimento di Medicina Interna, Cardiovascolare e Geriatrica dell'Università di Siena in base ai seguenti criteri: età superiore ai 65 anni; diagnosi di demenza posta in accordo con i criteri riportati dal DSM IV per ogni quadro di demenza; presenza di sintomatologia psicotica e comportamentale associata al deficit cognitivo di base; trattamento con quetiapina avviato e monitorato da almeno 6 mesi e per un anno.

47 pazienti sono risultati idonei ai primi quattro criteri; tuttavia, vista la mancanza di controlli già a 6 mesi dall'inizio della terapia con quetiapina, per 13 soggetti non è stato possibile proseguire

il follow-up, e 4 sono stati scartati per passaggio precoce (entro 6 mesi) al trattamento con un altro neurolettico atipico (risperidone) in quanto non *responders*.

Il campione definitivo è risultato quindi costituito da 30 pazienti, di cui 23 femmine e 7 maschi, con un'età compresa tra i 71 e i 97 anni e un'età media di $85,17 \pm 6,006$ DS. Di questi, 23 pazienti con diagnosi di demenza tipo Alzheimer, 6 pazienti con diagnosi di demenza di tipo misto (con componente degenerativo-vascolare), 1 paziente soltanto con diagnosi di demenza vascolare pura. Inoltre, bisogna precisare che a livello elettrocardiografico, già a T_0 2 pazienti sono risultati bradicardici, 1 fibrillante, 1 con pacemaker. Infine, 16 soggetti erano in trattamento con anticolinesterasici di cui 10 con donepezil, 4 con rivastigmina, 2 con galantamina, 14 senza alcuna terapia specifica per demenza.

Per quanto riguarda il dosaggio di quetiapina, a tutti i soggetti, all'inizio del follow-up, è stato somministrato quello consigliato nella scheda tecnica del farmaco, cioè 25 mg la prima sera, 25 mg per 2 il giorno successivo, quindi incrementando progressivamente di 50 mg in 50 mg fino alla dose utile al controllo dei sintomi comportamentali. Sono stati raggiunti valori medi a 6 mesi (T_1) pari a $mg\ 110,83 \pm 71,22$ DS e a 1 anno (T_2) pari a $mg\ 112,50 \pm 64,24$ DS.

A tutti i soggetti sono stati somministrati il MMSE (*Mini Mental State Examination*) corretto per l'età al fine di determinare lo stato cognitivo; la valutazione funzionale è stata effettuata mediante il BADL (*Basic Activity of Daily Living*) e l'IADL (*Instrumental Activity of Daily Living*).

Per i disturbi comportamentali abbiamo somministrato la scala NPI (*Neuropsychiatric Inventory*) e per una stima dell'impatto di tali disturbi sullo stress del caregiver la scala NPI-D (*Neuropsychiatric Inventory Distress*).

Il *Mini-Mental State Examination* (MMSE), test messo a punto da Folstein et al. nel 1974, è stato ideato per valutare le funzioni cognitive. È costituito da 30 items con punteggio massimo di 30, e vengono ritenuti valori di normalità quelli ≥ 24 . Il test ha la capacità di discriminare tra pazienti con e senza deficit cognitivo. Inoltre, si è dimostrato efficace nel differenziare la gravità del deficit, è facilmente somministrabile, richiedendo solo pochi minuti ed essendo ben tollerato dai pazienti e rappresenta un valido test di screening, che tuttavia, non può sostenere completamente una diagnosi. Limiti del test sono il fatto che non tiene conto della scolarità

ed educazione del soggetto, infatti sono state apportate correzioni rispetto alla strutturazione originaria.

La *Activity of Daily Living* (ADL) valuta l'autonomia funzionale dei pazienti in condizioni basali ed in risposta alla terapia farmacologica esaminando le attività di base della vita quotidiana. È costituita da 6 items che permettono di valutare l'alimentazione, la continenza delle feci e delle urine, la mobilità, la capacità di andare alla toilette, di lavarsi e di vestirsi in maniera autonoma. È considerato autosufficiente un paziente con punteggio uguale a 6.

La *Instrumental Activity of Daily Living* (IADL) valuta l'autonomia funzionale dei pazienti riguardo alle attività complesse, cioè alle attività strumentali; è composto da 8 items che indagano sulla capacità di usare il telefono, fare la spesa, preparare i pasti, curare la casa, fare il bucato, spostarsi fuori casa, assumere farmaci ed usare il proprio denaro. È completamente autosufficiente un soggetto con punteggio uguale a 8.

Il *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) descrive i disturbi maggiormente presenti nei pazienti dementi: Delusioni, Allucinazioni, Agitazione/Aggressività, Disforia, Euforia, Ansietà, Apatia, Disinibizione, Irritabilità/Labilità e Attività psicomotoria anomala. La presenza di questi disturbi può essere appresa direttamente dal paziente o tramite un colloquio con il caregiver. Una volta accertata la loro presenza si valuta sia la severità che la frequenza. Per la prima esistono tre gradi: lieve, moderato e grave a cui corrisponde un punteggio di 1, 2 e 3 rispettivamente. Per la seconda si individuano invece quattro possibilità: occasionalmente, meno di una volta a settimana; spesso, una volta a settimana; frequentemente, più di una volta a settimana e costantemente presente se si nota una o più volte al giorno. Alle varie frequenze corrisponde un punteggio variabile da 1 a 4. Il test, quindi, fornisce un punteggio per ognuna delle 10 categorie moltiplicando il punteggio della severità a quello della frequenza. Il punteggio totale è dato dalla somma dei dieci punteggi di categoria. Non esiste un punteggio discriminante poiché il risultato è preso da un dato clinico. La presenza di delusioni, allucinazioni, agitazione, attività psicomotoria anomala, apatia e euforia è sicuramente patologica data l'assenza di tali comportamenti nei soggetti normali. Per la depressione è considerato anormale un punteggio superiore a 6. Per la disinibizione superiore a 4,

e per irritabilità superiore a 2. La somma totale è un indice aspecifico sommando i punteggi dei diversi comportamenti senza discriminazione e perciò meno utile a fini diagnostici, ma può comunque, dare una valutazione generale del comportamento. Inoltre la NPI presenta una correlazione con il punteggio di MMSE infatti i soggetti con risultati di MMSE inferiori a 24 presentano i punteggi più alti di NPI. Da ciò si può concludere che il NPI identifica le deviazioni dal normale comportamento in anziani che presentano solo un lieve decadimento cognitivo. La sua attendibilità è buona avendo meno del 5% di falsi negativi. Risulta di facile compilazione richiedendo dai 7 ai 10 minuti e potendo essere usato anche da soggetti inesperti.

In considerazione degli effetti collaterali dei neurolettici atipici sull'apparato cardiovascolare (tachicardia, ipotensione ortostatica, alterazioni elettrocardiografiche) e della segnalazione di incremento di eventi avversi quali ictus ischemico, che hanno portato, nel 2004, anche al ritiro precauzionale di alcune molecole dal mercato^{13 14}, particolare attenzione è stata posta nel redigere l'anamnesi, l'esame obiettivo, l'esame neurologico e l'elettrocardiogramma per evidenziare la presenza di segni e sintomi di tali patologie.

Di ogni paziente sono stati esaminati i valori pressori sistolici e diastolici. La misurazione è stata effettuata sia al braccio sinistro che al braccio destro, sempre nelle medesime condizioni, per tre volte durante la stessa visita; non sono risultate significative le differenze dei valori pressori rilevati tra il braccio destro e quello sinistro in nessuno dei soggetti, e inoltre non abbiamo riscontrato differenze nelle diverse misurazioni (≤ 5 mmHg). Inoltre sono stati misurati in clino- ed in ortostatismo.

Per quanto concerne l'esame obiettivo descritto nella cartella clinica ambulatoriale, è stata posta attenzione alla repertazione di eventuali deficit lateralizzati di forza o di sensibilità, indicativi di ischemia.

Riguardo all'elettrocardiogramma, sono stati considerati, come parametri maggiormente significativi di alterazione, la frequenza cardiaca, la lunghezza dell'intervallo PQ, il valore dell'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca. Abbiamo inoltre monitorizzato gli elettroliti (Sodio e Potassio) sia per evitare effetti collaterali di somministrazione, sia per porre eventuale diagnosi differenziale nel caso in cui si fossero presentate alterazioni dei parametri esaminati.

Per definizione, si intende per *normoritmia* una frequenza cardiaca compresa tra i 60 ed i 100 battiti/min; si definisce invece *bradiritmia* o *bradicardia* una frequenza inferiore ai 60 bpm; si parla infine di *tachiritmia* o *tachicardia* se la frequenza supera valori di 100 bpm.

L'intervallo PQ o tempo di conduzione atrio-ventricolare; i valori di riferimento sono compresi tra 0,12 e 0,20 msec. Si definiscono *conduzione accelerata* e *blocco atrio-ventricolare* (BAV I, II, III grado) una lunghezza di PQ rispettivamente al di sotto e al di sopra del range di normalità. Sulla durata di questo intervallo influiscono numerosi fattori: un allungamento si può osservare nelle miocarditi o nell'utilizzo di alcuni farmaci come molti antiaritmici (β -bloccanti e calcio-antagonisti, amiodarone e chinidina, per esempio) e come gli stessi anticolinesterasici impiegati per il trattamento del deficit cognitivo tipico delle demenze; un accorciamento, invece, può verificarsi in condizioni patologiche funzionali (come la *Sindrome di Levine*) o anatomo-funzionali (come la *Wolf-Parkinson-White*).

L'intervallo QT identifica il tempo di ripolarizzazione ventricolare ed è considerato normale quando la sua durata non è superiore agli 0,40 msec.

Clinicamente parlando, maggiore rilevanza è data al QT corretto per la frequenza cardiaca: infatti, il QT varia con la frequenza secondo una funzione di proporzionalità inversa; al contrario, il QTc, misurato con la *formula di Bazet*, è un numero puro (normalmente inferiore a 0,43 msec per gli uomini e a 0,45 msec per le donne) e dunque molto più indicativo. Sulla durata del QT influiscono numerosi fattori: allungamenti sproporzionati alla frequenza si possono avere per ipocalcemia, ipokaliemia e ipernatriemia, ma anche per utilizzo di alcuni farmaci come gli antiaritmici, gli anticolinesterasici (che provocano anche l'allungamento dell'intervallo PQ, come abbiamo visto) e gli SSRI. Accorciamenti di QT invece si possono avere per un assetto idroelettrolitico opposto a quello sopra descritto e per intossicazione digitalica. La valutazione dell'intervallo QTc è molto importante, poiché un suo allungamento patologico è considerato un importante fattore di rischio per l'insorgenza di aritmie maligne come la tachicardia ventricolare e la *torsione di punta*.

Tutti gli *items* sopra riportati sono stati controllati, per tutti e 30 i pazienti, facenti parte del campione, a T₀ (inizio della terapia), a T₁ (dopo 6 mesi) e a T₂ (dopo 1 anno).

Analisi statistica

L'intero campione è stato studiato, ad ogni tempo, secondo i parametri MMSEc, ADL, IADL, NPI e NPI-D, di cui sono state in primo luogo calcolate le medie con le relative deviazioni standard; queste sono state successivamente messe a confronto utilizzando la T di Student per dati appaiati con l'obiettivo di identificare variazioni statisticamente significative nel tempo.

I valori pressori sistolici e diastolici in clino- ed in ortostatismo, la frequenza cardiaca, il PQ, il QTc sono stati sottoposti ad analisi di varianza, che permette di esaminare due o più gruppi di dati confrontando la variabilità interna a questi gruppi con la variabilità tra i gruppi. Si sono quindi ricercate variazioni significative di ciascun parametro che identificassero condizioni di bradi- o tachicardia, allungamento patologico di PQ e QTc e ipotensione farmaco-correlati.

Va precisato che il paziente provvisto di pacemaker è stato escluso dalla valutazione dei parametri elettrocardiografici, mentre il paziente fibrillante cronico non è stato esaminato per quanto riguarda l'intervallo PQ.

Risultati

A livello basale, il punteggio di MMSEc è stato in media di $12,117 \pm 6,87$ DS; l'ADL di $3,20 \pm 2,041$ DS; la IADL di $1,13 \pm 1,961$ DS; l'NPI di $42 \pm 14,345$ DS; l'NPI-D di $17,87 \pm 6,689$ DS.

A distanza di 6 mesi (T_1) e quindi dopo un anno (T_2) si è registrata una progressiva diminuzione dei valori di tutti i parametri suddetti, definendo un peggioramento progressivo per quanto riguarda il deficit cognitivo ed il quadro funzionale (espressi da MMSEc, ADL e IADL rispettivamente) e indicando invece un miglioramento complessivo dei disturbi psico-comportamentali e dello stress del caregiver (interpretati da NPI e NPI-D rispettivamente).

In particolare, le variazioni ai tre tempi di MMSEc e IADL non sono risultate statisticamente significative ($p < 0,005$), mentre significative sono risul-

tate le alterazioni definite dai punteggi di ADL (T_0 - T_2), NPI (T_0 - T_1 e T_0 - T_2) e NPI-D (T_0 - T_1 e T_1 - T_2) sono risultate tali (Tab. I).

Successivamente, l'analisi della varianza secondo Fisher, effettuata sui parametri di valutazione cardiovascolare presi in esame, ha permesso di confrontare ogni singolo dato di ogni soggetto del campione misurato a T_0 , T_1 e T_2 con un parametro di riferimento (*F critica*) nella ricerca di una variazione significativa, partendo dall'ipotesi che la somministrazione di quetiapina non

Tab. I. Andamento delle medie dei parametri cognitivi e funzionali nel tempo e loro significatività.

	T0	T1 (6 mesi)	T2 (1 anno)
MMSec	12,11 ± 6,87	12,23 ± 6,28	11,11 ± 6,21
ADL	3,2 ± 2,04	2,8 ± 1,86	2,33 ± 1,64
IADL	1,13 ± 1,96	0,86 ± 1,69	0,53 ± 1,43
NPI	42 ± 14,34	31,9 ± 17,03	26,33 ± 13,64
NPI-D	17,86 ± 6,68	13,96 ± 6,38	10,4 ± 5,56

■ = $p < 0,05$

■ = $p < 0,05$

■ = $p < 0,05$

Tab. II. Analisi della varianza eseguita sui valori sistolici in clinostatismo).

Pressione sistolica in clinostatismo				
Gruppi	Conteggio	Somma	Media	Varianza
0 mesi	30	4000	133,3333	226,4368
6 mesi	30	3965	132,1667	228,7644
12 mesi	30	3905	130,1667	114,6264

Analisi varianza

F	Valore di significatività	F critica
0,405093	0,6682	3,101292

Tab. III. Analisi della varianza eseguita sui valori pressori sistolici in ortostatismo).

Pressione sistolica in ortostatismo				
Gruppi	Conteggio	Somma	Media	Varianza
0 mesi	30	3980	132,66667	237,47126
6 mesi	30	3945	131,5	238,18966
12 mesi	30	3870	129	124,82759

Analisi varianza

F	Valore di significatività	F critica
0,5259607	0,5928545	3,1012917

provochi alterazioni significative dei parametri esaminati (Tabb. II-VIII).

Esaminando gli *outputs* ottenuti, si nota che la *F*, che identifica il risultato dell'analisi statistica effettuata sui parametri presi in considerazione, non è mai maggiore del valore della *F critica* che identifica invece il limite di riferimento. Ciò sta ad indicare che nessun dato varia in modo significativo né all'interno del gruppo di appartenenza né tra le varie misurazioni ottenute a T_0 , T_1 e T_2 . Quindi, è possibile confermare l'ipotesi nulla per cui la somministrazione di quetiapina non provoca alterazioni significative dei parametri esaminati e che quindi le eventuali variazioni riscontrate nel campione durante il follow-up sono frutto del caso, considerando anche la normalità dei valori medi di Sodio e Potassio mantenutisi stabili ai 3 tempi (Na mEq/l $141,85 \pm 2,43$ DS, K mEq/l $4,38 \pm 0,38$).

Discussione

Tutti gli studi internazionali condotti sull'uso dei farmaci neurolettici atipici nel trattamento dei disturbi del comportamento associati a demenza concordano sulla loro efficacia a lungo termine.

Opinioni contrastanti, invece, si rilevano per quel che riguarda la sicurezza di tali farmaci. Abbiamo già ampiamente descritto di quali siano gli effetti avversi più frequentemente riscontrati, anche e soprattutto dal punto di vista cardiovascolare.

Il nostro studio, focalizzato sul ruolo della quetiapina, conferma una riduzione della gravità e della frequenza dei disturbi comportamentali, attestato dal decremento statisticamente significativo dei valori di NPI, con una concomitante riduzione dello stress del caregiver (NPID) durante l'anno di follow-up.

I parametri di valutazione cognitiva e funzionale (MMSEc, ADL, IADL) hanno invece subito una progressiva flessione. Tale risultato è conforme a quanto comunemente riscontrato nella pratica clinica e negli studi internazionali, per cui l'uti-

Tab. IV. Analisi della varianza eseguita sui valori pressori diastolici in clinostatismo).

Pressione diastolica in clinostatismo				
Gruppi	Conteggio	Somma	Media	Varianza
0 mesi	30	2335	77,8333	68,4195
6 mesi	30	2320	77,3333	42,6497
12 mesi	30	2285	76,1667	61,523
Analisi varianza				
F	Valore di significatività	F critica		
0,38145	0,68401	3,101		

Tab. V. Analisi della varianza eseguita sui valori pressori diastolici in ortostatismo).

Pressione diastolica in ortostatismo				
Gruppi	Conteggio	Somma	Media	Varianza
0 mesi	30	2335	77,83333	68,41954
6 mesi	30	2320	77,33333	42,64368
12 mesi	30	2265	75,5	55,77586
Analisi varianza				
F	Valore di significatività	F critica		
0,814158	0,446359	3,101292		

Tab. VI. Analisi della varianza eseguita sui valori di frequenza cardiaca.

Frequenza cardiaca				
Gruppi	Conteggio	Somma	Media	Varianza
0 mesi	29	2148	74,06896552	296,20936
6 mesi	29	2105	72,5862069	142,32266
12 mesi	29	2068	71,31034483	110,07882
Analisi varianza				
F	Valore di significatività	F critica		
0,3022682	0,73994	3,105157		

lizzo dei farmaci antipsicotici nel trattamento dei BPSD non svolge alcun ruolo nella modificazione positiva dell'andamento del quadro di fondo di demenza degenerativa.

Anzi, numerosi studi¹⁵ riportano un peggioramento della situazione cognitiva e funzionale in relazione al trattamento con neurolettici atipici per la loro interferenza negativa sul sistema di trasmissione colinergica. Non stupisce, quindi, l'aver riscontrato un peggioramento statistica-

mente significativo ($p < 0,05$) dei punteggi di ADL.

Infine, nel campione da noi osservato non è stato riscontrato alcun tipo di effetto avverso cardiovascolare: l'analisi della varianza in gruppi e tra gruppi condotta sui valori di pressione sistodiastolica in clino- ed in ortostatismo, di frequenza cardiaca, di PQ e QTc non ha riscontrato alterazioni significative; all'esame obiettivo non sono stati repertati deficit sensitivo-motori indicativi di ischemia; infine non sono stati registrati né episodi di stroke né di morte improvvisa. Di conseguenza, possiamo affermare che, per quanto riguarda la nostra esperienza, i neurolettici atipici ed in particolare la quetiapina risultano farmaci sicuri, perlomeno rispetto ai parametri da noi monitorati e in relazione al dosaggio di farmaco da noi utilizzato che si è comunque mantenuto nel complesso su valori piuttosto bassi (da 25 a 200 mg con due soli soggetti sia a T_0 che a T_1 a dosaggio di 300 mg) rispetto a quello che viene comunemente somministrato nel trattamento di altri disturbi, ad esempio la schizofrenia (1.000-1.200 mg).

Queste conclusioni sono fondamentalmente in linea con quelle riportate dalla lettura internazionale: tuttavia, è interessante sottolineare che durante il nostro studio non si è verificato neppure un caso di ipotensione ortostatica, che negli studi viene riferita come uno dei più frequenti effetti avversi cardiovascolari con una frequenza del 9% circa ¹⁶.

I risultati conseguiti da questo lavoro non sono scevri di limiti, posti innanzi tutto dall'esiguità numerica del campione e dalla brevità del follow-up (1 anno). Secondariamente, trattandosi di uno studio osservazionale e retrospettivo, non abbiamo avuto la possibilità di eliminare *bias* eventualmente verificatisi nella fase di analisi clinica dei pazienti condotta nei tempi previsti dal follow-up e su cui si fonda interamente il nostro studio.

Introduzione: In pazienti con demenza spesso si presentano Sintomi Psicici e Comportamentali della Demenza (BPSD) che comportano un decorso clinico complesso e una gestione più difficoltosa di questi pazienti. Sebbene una terapia

Tab. VII. Analisi della varianza eseguita sui valori dell'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca.

Gruppi	Conteggio	QT-c		
		Somma	Media	Varianza
0 mesi	29	9,63	0,4157	0,025196591
6 mesi	29	9,44	0,415	0,027406417
12 mesi	29	9,65	0,411	0,027801681
Analisi varianza				
F	Valore di significatività	F critica		
0,96712889	0,907902	3,08824		

Tab. VIII. Analisi della varianza eseguita sui valori dell'intervallo PQ.

Gruppi	Conteggio	PQ		
		Somma	Media	Varianza
0 mesi	28	4,45	0,1309	0,004451
6 mesi	28	4,66	0,1371	0,004809
12 mesi	28	4,73	0,1391	0,005069
Analisi varianza				
F	Valore di significatività	F critica		
0,130752	0,877587	3,0882		

Conclusioni

Siamo ancora lontani dal poter affermare che i neurolettici atipici, e la quetiapina nello specifico, siano farmaci completamente sicuri e che possano essere utilizzati per lungo tempo, in quanto anche gli studi attualmente presenti in letteratura sono relativi a piccoli campioni e con dei follow-up limitati nel tempo.

È però molto importante continuare a tenere l'attenzione su tali farmaci che al momento rappresentano l'unico supporto adeguato nel controllo dei BPSD, laddove interventi non farmacologici non abbiano prodotto miglioramenti. Per contro, bisogna considerare che i neurolettici tradizionali, altra classe di farmaci a lungo utilizzati in questo ambito per la loro comprovata efficacia, sono sicuramente gravati dalla presenza di effetti avversi di entità maggiore rispetto agli atipici non soltanto dal punto di vista cardiovascolare ma soprattutto standard di questi sintomi non sia disponibile, per il trattamento di questi disturbi sono usati farmaci antipsicotici tipici e atipici. Precedenti studi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci e solo pochi eventi avversi car-

diovascolari sono stati riportati in pazienti trattati con antipsicotici rispetto ai controlli.

Obiettivi: Lo scopo di questo lavoro era valutare il verificarsi di eventi avversi cardiovascolari come una riduzione della pressione arteriosa e/o alterazioni elettrocardiografiche (frequenza cardiaca, PQ, QTc) in pazienti con diagnosi di demenza con BPSD trattati con quetiapina.

Metodi: 30 pazienti, 23 donne e 7 uomini, con un'età compresa tra 71 e 97 anni (media 85,17 ± 6,006 DS) in cui è stata fatta diagnosi di demenza e BPSD. I pazienti sono stati esaminati con il MMSE (Mini Mental State Examination) per valutare il deterioramento cognitivo, con l'ADL (Activity of Daily Living) e la IADL (Instrumental Activity of Daily Living) al fine di analizzare rispettivamente le attività quotidiane di base e quelle complesse. Inoltre, sono stati eseguiti l'NPI (Neuropsychiatric Inventory) e l'NPI-D (Neuropsychiatric Inventory-Distress) per valutare la frequenza e la gravità di BPSD e lo stress del caregiver associato. Sono

dal punto di vista extrapiramidale. Di conseguenza, essi possono essere utilizzati per tempi ancor più limitati, considerando inoltre la frequente presenza di controindicazioni al loro utilizzo.

Concludendo, gli studi¹⁷⁻²¹ sembrano concordi nell'attestare che sia gli antipsicotici convenzionali sia gli antipsicotici atipici, in particolare in presenza di fattori di rischio, determinano in egual misura un aumento di eventi avversi cerebrovascolari, mentre il rischio globale di mortalità è maggiore per l'uso di antipsicotici tipici. Alla luce di quanto detto, si può affermare che in presenza di BPSD, sia da preferirsi il trattamento con AA, sebbene il loro uso debba essere riservato alle forme più severe, nei casi in cui sia presente aggressività, comunque sempre per periodi di tempo limitati e con frequenti controlli sul paziente.

BIBLIOGRAFIA

- Colin D. Mathers, Dejan Loncar, *Projection of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030*. PLoS Med. 2006;3:e442.
- Pearson JL. *Functional status and cognitive impairment in Alzheimer's patients with and without depression*. J Am Geriatr Soc 1989;34:1117-21.
- Gonzales-Salvador T, Lyketsos CG, Baker A, Hovanec L, Roques C, Brandt J, et al. *Quality of life in dementia patients in long-term care*. Int J Geriatr Psychiatry 2000;15:181-9.
- Chui HC, Lyness SA, Sobel E, Schneider LS. *Extrapyr- amidal signs and psychiatric symptoms predict faster state misurate la concentrazione degli elettroliti (Na, K) e la pressione arteriosa in ortostatismo e in clinostatismo e in ciascun paziente è stato eseguito un ECG (frequenza cardiaca, PQ, QTc) all'inizio della terapia con quetiapina (T₀), dopo sei mesi (T₁) e dopo un anno dall'inizio del trattamento (T₂).*
- Conclusioni:** Il nostro studio ha mostrato un incremento dei punteggi di NPI e NPI-D che equivale ad un miglioramento di BPSD nei nostri pazienti e a una riduzione dello stress del caregiver. D'altra parte, un decremento statisticamente significativo è risultato nel punteggio ADL durante il trattamento, mentre non si è verificato nessuna altra importante variazione dei parametri analizzati. Concludiamo che il trattamento con quetiapina non ha causato eventi cardiovascolari avversi come variazioni della pressione arteriosa, alterazioni di parametri ECG e modificazioni delle concentrazioni degli elettroliti.
- Parole chiave:** Demenza • BPSD • Quetiapina • Pressione arteriosa • Elettrocardiogramma
- cognitive decline in Alzheimer's Disease*. Arch Neurol 1994;51:676-81.
- Gonzales-Salvador MT, Arango C, Lyketsos CG, Calcedo Barba A. *The stress and psychological morbidity of the Alzheimer's patient caregiver*. Int J Geriatr Psychiatry 1999;14:701-10.
- Buse JB. *Metabolic side effects of antipsychotics: focus on hyperglycemia and diabetes*. J Clin Psychiatry 2002;63:37-41.
- McManus DC, Arvantis LA, Kowalczyk BB. *Quetiapine, a novel antipsychotic: experience in elderly patients with psychotic disorders*. Seroquel Trial 48 Study Group. J Clin Psychiatry 1999;60:292-8.
- Tariot PN, Salzman C, Yeung PP, Pultz J, Rak IW. *Long-Term use of quetiapine in elderly patients with psychotic disorders*. Clin Ther 2000;22:1068-84.
- Ballard C, Margallo-Lana M. *Quetiapine and Rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's Disease: randomized double blind placebo controlled trial*. BMJ 2005;330:874-8.
- Pacher P, Kecskemeti V. *Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns?* Curr Pharm Des 2004;10:2463-75.
- Harrigan EP. *A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition*. J Clin Psychopharmacol 2004;24:62-9.
- Stollberger C. *Antipsychotic drugs and QT prolongation*. Int Clin Psychopharmacol 2005;20:243-51.
- Wooltorton E. *Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials*. CMAJ 2002;167:1269-70.
- Wooltorton E. *Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials*. CMAJ 2004;170:1395.
- Brunello N, Racagni G. *Meccanismi d'azione degli psicofarmaci*, In: Bellantuomo C, Balestrieri M, eds. *Gli*



Sanità elettronica e anziano: problema o opportunità? Invecchiare bene nella società dell'informazione

E-Health and the elderly: problem or opportunity? Ageing well in the information society

C. DONATI

Direzione Generale del Sistema Informativo, Ministero della Salute, Roma

Parole chiave: Sanità elettronica • Gerontecnologia

Key words: Information Technology • Gerontechnology

Introduzione

L'invecchiamento della popolazione è uno degli argomenti che più frequentemente vengono citati nella discussione sulla sostenibilità dei costi del welfare e della sanità, considerando che l'Italia è uno dei Paesi con la più alta presenza di anziani, per effetto parallelo sia dei progressivi incrementi della speranza di vita (nel 2005: 77,6 anni per gli uomini e 83,2 anni per le donne) sia del basso livello della fecondità¹.

Vi è però un ampio dibattito circa *il modo* in cui gli anziani stanno invecchiando nell'attuale società. Si fa sempre più strada, infatti, il concetto di "longevità attiva" che comporta la presenza, al di sopra dei 65-70 anni, di persone sane, soddisfatte, con redditi discreti o buoni, che rappresentano una "nuova Terza Età" (anziani definiti NYSS – *New Young Sixty-Seventies* negli Stati Uniti)² e che spesso portano con sé competenze già acquisite anche sul piano tecnologico o informatico.

Sulla base di queste premesse, nell'anno in cui la Commissione Europea ha avviato il programma "Invecchiare bene nella società dell'informazione", questo articolo si pone l'obiettivo di considerare in che modo l'*Information and Communication Technology* (ICT) può dare un contributo all'assistenza agli anziani e alla loro qualità di vita.

Sanità elettronica (*e-Health*) e quadro di riferimento

Occorre innanzitutto precisare che cosa si intende per Sanità Elettronica (*e-Health*). Secondo la definizione della Commissione Europea (Società dell'in-



formazione e mezzi di comunicazione) il termine *e-Health* descrive l'applicazione delle tecnologie di informazione e comunicazione (ICT) a tutto l'ambito delle funzioni che riguardano il settore della salute, dal medico al manager ospedaliero, attraverso gli infermieri, gli specialisti di gestione dei dati, gli amministratori della previdenza sociale e – naturalmente – i pazienti³.

La sanità elettronica include un vasto spettro di applicazioni necessarie al governo del sistema sanitario, all'esercizio dell'attività assistenziale e alle risorse per il cittadino/paziente. Rientrano nella definizione: a) sistemi informativi sanitari; b) cartella clinica elettronica; c) servizi di telemedicina; d) portali sanitari; e) sistemi ICT per il supporto alla prevenzione, diagnosi, trattamento, monitoraggio dello stato di salute e promozione di stili di vita salutari⁴.

L'Unione Europea è molto attenta alle possibili ricadute positive dell'utilizzo delle moderne tecnologie, in particolare per la popolazione anziana.

Per far fronte alle sfide poste dall'invecchiamento della popolazione europea, in giugno 2007 la Commissione ha adottato un piano d'azione dal titolo "Invecchiare bene nella società dell'informazione" (*Ageing well in the Information Society*). Il piano d'azione è accompagnato da un nuovo programma comune europeo di ricerca che farà salire a oltre un miliardo di euro gli investimenti nella ricerca sulle tecnologie dell'informazione e delle comunicazioni (ICT) destinate a migliorare la vita degli anziani in casa, sul lavoro e nella società in generale. Queste nuove iniziative dell'UE aiuteranno i cittadini europei anziani ad essere attivi più a lungo e a rimanere indipendenti. La promessa è triplice: migliorare la qualità della vita degli anziani europei e la loro partecipazione alla società, offrire nuove opportunità per le imprese europee e creare servizi sociali e sanitari più personalizzati e più efficienti.

La maggioranza degli anziani non sa ancora sfruttare i vantaggi che offre l'era digitale, come comunicazioni a prezzi molto convenienti e servizi in linea che potrebbero rispondere ad alcune delle loro necessità reali: solo il 10% di loro usa infatti internet. Molte persone anziane, frustrate da problemi di vista, udito o mobilità, non se la sentono di avventurarsi nel mondo della società dell'informazione (il 21% degli ultrasessantenni).

Già nell'introduzione il documento afferma che le "ICT possono aiutare le persone più anziane

a migliorare la qualità della vita, conservarsi in buona salute e vivere più a lungo in maniera autonoma. Stanno emergendo soluzioni innovative che dovrebbero contribuire a porre rimedio ai problemi di memoria, vista, udito e mobilità, più prevalenti con il passare dell'età. Le ICT danno inoltre modo alle persone più anziane di restare attive al lavoro o nella loro comunità. L'esperienza e la professionalità da loro accumulate costituiscono un grande punto di forza, soprattutto nella "società della conoscenza"⁵.

Per questo motivo il piano di azione approvato dalla Commissione Europea persegue i seguenti obiettivi:

- superare le barriere tecniche e regolamentari che ostacolano lo sviluppo del mercato attraverso una valutazione del mercato e la promozione dello scambio di buone pratiche tra gli Stati membri;
- sensibilizzare e creare un consenso attraverso la collaborazione dei soggetti interessati nel 2007 e allestire un portale internet sulle buone pratiche;
- accelerare l'adozione delle tecnologie attraverso, ad esempio, progetti pilota e incentivi europei che premiano le applicazioni domestiche intelligenti e quelle che favoriscono l'autonomia delle persone;
- rafforzare la ricerca e l'innovazione grazie al sostegno immediato di un programma di ricerca congiunto pubblico/privato nel settore della domotica per categorie deboli, che intende favorire lo sviluppo di prodotti, servizi e sistemi innovativi basati sulle ICT al servizio di una popolazione europea sempre più longeva.

Il documento "Invecchiare bene nella società dell'informazione", pur indicando il forte potenziale di mercato (in termini di ricchezza e di risparmi potenziali) legato alla promozione delle ICT, non nasconde il fatto che sussistono numerosi ostacoli quali l'accesso, l'accessibilità e la facilità d'uso, l'interoperabilità e la modularità fra diversi strumenti e servizi. Solo il 10% degli ultrasessantenni utilizza regolarmente Internet (rispetto ad una media pari al 47% dei cittadini dell'UE-25). Vi è quindi un forte divario digitale generazionale, che tenderà in modo naturale a scemare con il ricambio delle generazioni⁶ ma sul quale è possibile cominciare ad investire fin d'ora.

L'anziano e la tecnologia informatica

“In Europa l’invecchiamento demografico costituisce una sfida per il mercato del lavoro e il sistema sanitario e assistenziale, ma offre nello stesso tempo un’opportunità economica e sociale. Le ICT forniranno prodotti nuovi e più accessibili prodotti e servizi, rispondenti alle esigenze degli anziani”, ha affermato recentemente Viviane Reding, commissaria europea per la società dell’informazione e dei media.

L’utilizzo delle tecnologie a favore e da parte dell’anziano è stato preconizzato già da molti anni: con il termine di gerontecnologia si identifica appunto un ambito accademico e professionale interdisciplinare che combina la gerontologia e la tecnologia e si propone di fornire un ambiente di vita ottimale alle età più avanzate. La gerontecnologia ha l’obiettivo di ridurre la morbilità e aumentare la vitalità e comprende la salute, la casa, la mobilità, le comunicazioni, il tempo libero ed il lavoro degli anziani. Nel 1997 è stata fondata a Monaco di Baviera la *International Society for Gerontechnology*, sulla base della considerazione che l’invecchiamento delle popolazioni avrebbe creato milioni di anziani con necessità di supporto per mantenere la loro indipendenza e per favorire lo scambio di ricercatori e sviluppatori, insieme agli anziani, per disegnare e costruire insieme il loro futuro⁷.

Normalmente, infatti, si ritiene che gli anziani non siano portati all’uso delle tecnologie informatiche, sia per la diminuita capacità di apprendimento, sia per diffidenza tipica dell’età più matura, sia per l’evoluzione incalzante della tecnologia stessa. Tuttavia, esistono in letteratura studi che dimostrano come gli anziani non siano ostili in maniera preconcepita verso l’ICT^{8,9}.

Applicazioni pratiche

In una ricerca svolta per indagare i rapporti tra invecchiamento e trasformazione della vita quotidiana da parte della tecnologia, Eggermont et al.¹⁰ hanno sviluppato una metodologia in tre fasi. Inizialmente hanno condotto un approfondimento che ha permesso di delineare alcuni scenari possibili per il futuro. In seguito questi scenari sono stati “tradotti” in lavori teatrali e recitati di fronte a platee composte da persone anziane. Da ultimo, è stato chiesto agli anziani, insieme agli esperti di varie discipline, di esprimere un parere sugli scenari e di formulare raccomandazioni per poter raggiungere gli scenari più desiderabili. In sintesi, si è visto che

gli anziani esprimevano un parere positivo sul fatto che l’ICT possa accrescere la loro qualità di vita, ad esempio migliorando le loro relazioni sociali e combattendo la solitudine, sostenendo le loro condizioni fisiche per vivere in maniera indipendente, aiutandoli a passare il tempo libero, ad imparare, a lavorare. Tuttavia, gli anziani richiedevano con forza di mantenere nel futuro una comunicazione non mediata (contatti faccia a faccia) e alternative non tecnologiche. In pratica, esigevano di poter parlare di persona con il proprio medico, di andare in banca o a fare compere, seguire corsi in una classe, frequentare i coetanei e i più giovani della loro comunità e godersi la natura. Anche l’ambiente domestico deve rimanere caldo e accogliente, non solo freddo e tecnologico. Quindi gli anziani dimostravano di essere aperti all’avanzamento tecnologico, di cui riconoscevano i vantaggi potenziali, ma non ad ogni costo. Le esigenze più sentite, oltre al contatto umano da tutelare senza condizioni, erano il diritto di decidere autonomamente, l’accessibilità pratica delle tecnologie (troppo spesso sviluppate senza tenere conto delle loro limitazioni fisiologiche: vista, udito, movimento), l’accessibilità economica, la privacy dei dati, con particolare riguardo per quelli riguardanti la salute.

Gli esperti, oltre a raccomandare il mantenimento della comunicazione interpersonale, hanno proposto: corsi di formazione sull’ICT per classi di anziani con tariffe ridotte; possibilità di vendere a basso costo i PC di seconda mano considerati obsoleti dagli utilizzatori professionisti attraverso una rete di negozi dedicati; utilità di inserire storie positive di anziani alle prese con il computer in serie televisive apprezzate da spettatori della terza età; incontri informali di anziani che si conoscono fra loro per promuovere l’uso del computer; corsi speciali per coppie formate da nonni e nipoti (già sperimentati con successo in alcuni Paesi); raccomandazione ai designer di applicazioni tecnologiche (tipicamente persone giovani, sane ed colte) di immaginare se stessi nella situazione degli anziani.

I risultati di questa e di molte altre ricerche nel settore della gerontecnologia servono a dimostrare che l’ICT, nelle sue più diverse applicazioni, può essere utilizzata dall’anziano in diversi contesti e per molteplici impieghi. Si possono prevedere almeno tre ambiti di utilizzo:

1. uso attivo per comunicazione: tempo libero, contatti con amici e parenti lontani (meno costosi e più vari che tramite il telefono),

contatti con banche, negozi, biglietteria aerea e ferroviaria, prenotazioni di teatri o visite mediche, consultazione di notizie, corsi online, ecc.;

2. uso per migliorare la qualità della vita: l'ambito della domotica;
3. uso passivo, per essere seguiti con servizi di assistenza socio-sanitaria a domicilio (il dominio più proprio di telemedicina e teleassistenza).

A livello internazionale, la Commissione Europea ha avviato uno studio sull'impatto economico dell'*e-Health*¹¹, sviluppando una metodologia per la valutazione economica delle applicazioni di *e-Health* in dieci progetti che hanno coinvolto Germania, Svezia, Romania, Francia, Repubblica Ceca, Belgio, Danimarca, Regno Unito e Spagna. I risultati dimostrano che – se l'approccio, il contesto e l'implementazione sono adeguati – i benefici dell'investimento in *e-Health* consistono in una migliore qualità e in un'aumentata produttività, che a loro volta liberano capacità di lavoro e consentono una maggiore accessibilità. Gli autori concludono che se vengono efficacemente realizzati gli stadi di sviluppo e di implementazione, il valore di questi benefici aumenta ogni anno e supera i costi di investimento in maniera molto significativa. In questo modo l'*e-Health* può contribuire in maniera crescente a soddisfare le necessità e i desideri dei cittadini nei confronti della sanità. Viviane Reding, nella prefazione al documento, osserva che lo sviluppo dell'*e-Health* deve essere combinato con appropriati cambiamenti nei processi e nelle organizzazioni, e deve essere guidato da personale competente in materia. In più, si augura che i risultati del progetto siano utili a tutti coloro che hanno la responsabilità della salute in Europa e che diano coraggio a quelli che esitano ad investire nell'*e-Health*.

Discussione e conclusioni

tre, le neuroscienze dimostrano che non è vero che con l'avanzare dell'età la salute del nostro cervello e le nostre funzioni mentali non fanno altro che deteriorarsi. Al contrario: la mente si rafforza con l'età perché il cervello "maturo" riesce a sfruttare meglio la sua capacità di riconoscere modelli, cioè riesce a integrare pen-

"In qualsiasi casa andrò, io vi entrerò per il sollievo dei malati ..." recita l'antico Giuramento di Ippocrate e queste parole ci devono ricordare che nessuna tecnologia, per quanto moderna e avanzata, potrà mai sostituire la mano, lo sguardo, l'attenzione partecipativa ed il calore umano di un infermiere o di un medico. Questo è un punto fondamentale che non deve mai essere perso di vista quando si affronta il tema di come le tecnologie possono essere utilizzate per offrire ai pazienti un'assistenza migliore. Le ICT sono uno strumento, che non può e non deve sostituire il contatto umano. Ancora di più, le ICT non devono servire ai più giovani per assistere gli anziani "a distanza", ma anzi lo sviluppo stesso delle tecnologie deve prevedere la compartecipazione dell'anziano, per consentirgli un uso appropriato ed efficace, senza subire imposizioni dall'esterno.

Lo scopo di questo articolo è proprio quello di dimostrare come in certe occasioni l'ICT possa permettere un servizio migliore, contribuire a rassicurare il paziente e la sua famiglia, migliorare la qualità della vita in situazioni di patologia che richiedono un'assistenza continua ed una presenza assidua e costante. Come si è visto, infatti, l'ICT può fornire un valido aiuto agli anziani anche in situazioni di vita normale, purché venga preservata la possibilità del contatto interpersonale.

Gli sforzi di migliaia di ricercatori nel mondo stanno andando in questa direzione: da un lato vi è una sempre maggiore consapevolezza della necessità dell'autodeterminazione (*empowerment*) del soggetto, dall'altro, innegabilmente, la Terza Età rappresenta anche un obiettivo di marketing, proprio a causa dell'aumento delle persone che invecchiano in buona salute.

In conclusione, l'invecchiamento progressivo della popolazione può essere visto positivamente e in maniera costruttiva, e l'ICT può essere di grande aiuto nella Terza Età, anche perché la fascia di età immediatamente a ridosso dei 65 anni è molto più preparata che in passato all'utilizzo delle tecnologie informatiche. Inol-

siero ed esperienza usando meglio l'emotività, l'empatia e l'intuizione. Inoltre, un'energica vita mentale può proseguire fino in età avanzata e stimola vari processi di crescita nel cervello, proteggendolo dal declino¹².

Occorrerà uno sforzo creativo, organizzativo e culturale, ma proprio gli ultrasessantenni, che

spesso occupano posizioni di grande responsabilità a livello decisionale, potrebbero essere i promotori di questo cambiamento.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ *Relazione sullo stato sanitario del Paese 2005-2006*. Ministero della Salute 2007.
- ² Finzi E. *Terza Età e Società*. Terza Economia. Sempre più valore alla Terza Età. Quaderno n. 1, 18 settembre 2007. Fondazione Socialità e Ricerche ONLUS.
- ³ http://ec.europa.eu/information_society/activities/health/index_en.htm
- ⁴ Bergamaschi W. *E-Health: linee strategiche comunitarie e iniziative delle amministrazioni italiane*. Roma: Forum PA, 12 maggio 2004.
- ⁵ http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/it/com/2007/com2007_0332it01.pdf



ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

REVIEW

***Personal Digital Assistant*: un nuovo strumento per una corretta terapia nel paziente anziano con scompenso cardiaco congestizio**

Personal Digital Assistant: a new tool for appropriate prescription in older patients with heart failure

A. ZANASI, G. SALVIOLI, C. MUSSI

Cattedra di Geriatria e Gerontologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Nuovo Ospedale Civile "S. Agostino-Estense", Baggiovara di Modena

Parole chiave: PDA (Personal Digital Assistant) • Reazioni avverse ai farmaci (ADR) • Anziani • HFM (heart failure model)

Key words: PDA (Personal Digital Assistant) • ADR (adverse drug reaction) • Drug interaction • Older people • HFM (heart failure model)

Il paziente anziano è il maggior fruitore dei farmaci, in genere somministrati in gran numero (sette o più principi attivi). La possibilità di interazioni farmacologiche cresce pressoché esponenzialmente all'aumentare del numero di farmaci assunti: in una politerapia di 8 farmaci è presente almeno 1 interazione farmacologica prevedibile e che effettivamente poi si determina¹. Le ampie differenze individuali in ambito farmacocinetico indicano che la percentuale di soggetti anziani che assume farmaci a rischio di *Adverse Drug Reaction* è del 7%².

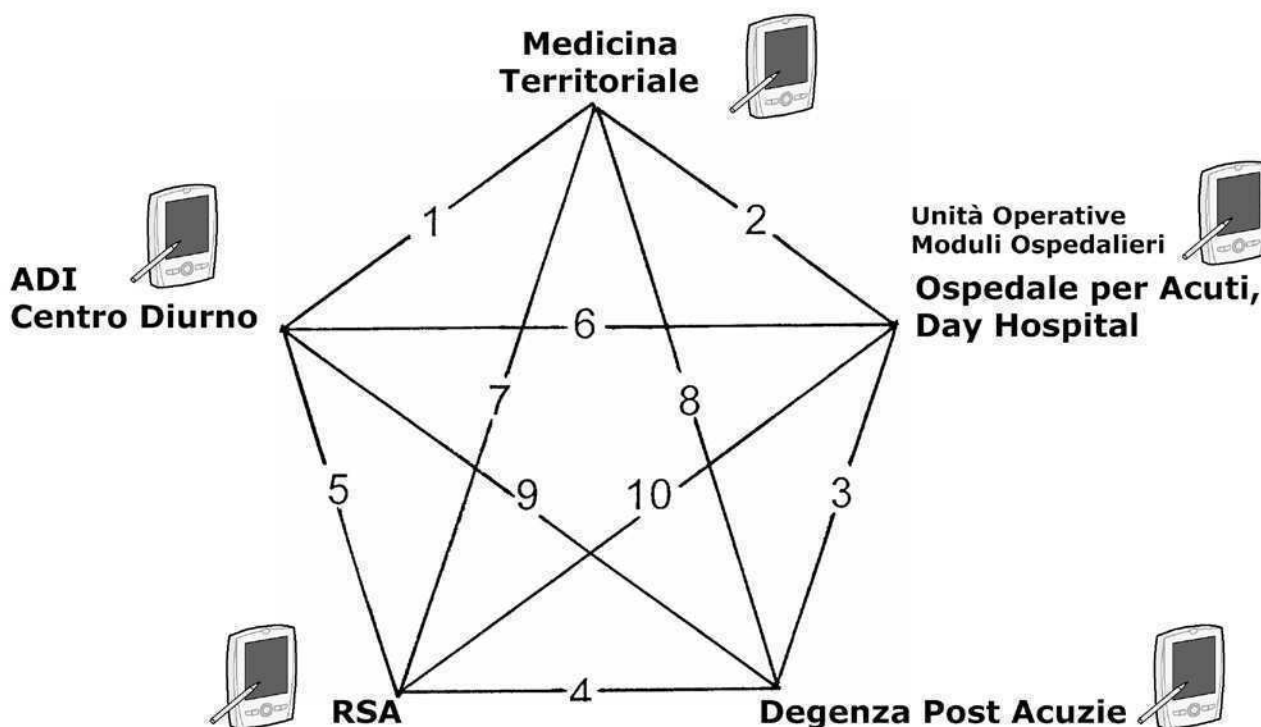
Gli strumenti attualmente a disposizione del medico possono ridurre drasticamente l'incidenza di interazioni farmacologiche e ADR; sono disponibili online e spesso gratuitamente software che calcolano le interazioni farmacologiche e le reazioni avverse conseguenti; essi rappresentano un pratico aiuto nella *good practice* quotidiana, limitata però al *setting* ospedaliero o ambulatoriale. Nel mondo anglosassone ha avuto forte diffusione l'uso in ambito medico del *Personal Digital Assistant* (PDA, o "computer palmare"); grazie al progresso hardware garantito dalle nuove tecnologie, il medico ha un efficace e potente strumento utilizzabile in ogni *setting* assistenziale (Fig. 1).

Partendo da queste considerazioni è stato creato dall'Università di Modena e Reggio Emilia "Heart failure Model"[®] per PDA (HFM: Copyright 2007 Università di Modena e Reggio Emilia. Tutti i diritti riservati), software realizzato per il management dello scompenso cardiaco (SC) e per il corretto uso dei farmaci nella politerapia dell'anziano.

Il software è composto da una maschera principale (strutturata in più cartelle) alla quale si accede automaticamente all'avvio del programma e di numerose sottomaschere selezionabili dall'operatore con un click. I dati immessi sono

✉ Corrispondenza: A. Zanasi, Nuovo Ospedale Civile "S. Agostino-Estense", 41100 Baggiovara di Modena, Modena, Italia - E-mail: andrea.zanasi@hotmail.it

Fig. 1. Applicabilità del PDA (*Personal Digital Assistant*) nei molteplici setting assistenziali (da www.sigg.it/VMD/vmd%20sezione/%204.htm).



ADI: assistenza domiciliare integrata; RSA: residenza sanitaria assistenziale.

facilmente esportabili come file di testo delimitati da un separatore di elenco; così facendo è possibile importare l'intero database con una sola operazione di esportazione direttamente all'interno di un database aziendale capace di raccogliere una casistica di pazienti affetti da SC con due differenti scopi: migliorare la qualità delle cure, con l'obiettivo di ridurre il numero di riospedalizzazioni ed i costi, e trattare i dati di una vasta casistica ai fini di ricerca secondo i più recenti standard di *Health Information Technology*³.

HFM permette la valutazione del paziente sotto i più importanti punti di vista, con oltre 250 variabili selezionabili, attraverso un layout grafico semplice ed immediato; la caratteristica peculiare di HFM è la presenza di una "sezione passiva", una "attiva" ed una sezione "report e follow-up" del software, di seguito elencate.

Sezione passiva

Questa parte richiede l'immissione di dati numerici (e non) da parte dell'operatore e consta di maschera anagrafica, esame obiettivo, sintomatologia, valutazione elettrocardiografica, esami biumorali, esami radiografici, valutazione multidimensionale, comorbidità e terapia. L'utente potrà usufruire di librerie interne complete di tutti i codici ATC e ICD-9-CM, test multidimensionali quali Indice di Barthel, *Comorbidity Index Rating Scale*, *RPE Borg Scale*, *Tinetti Test*, *Mini Nutritional Assessment*, *Mini Mental State Examination* e *Geriatric Depression Scale*, Scala di Stress del Caregiver, tutti presenti all'interno del software sotto forma di selezione multipla (velocizzando così l'immissione dei dati) (Fig. 2); è presente inoltre una sezione follow-up che permette la valutazione di parametri quali frequenza cardiaca, respiratoria, pressione arteriosa, peso, saturazione % di ossigeno, frazione di eiezione e numero di farmaci assunti fino a 5 volte.

Fig. 2. HFM, Pagina iniziale. La presenza di librerie interne permette la selezione di codici ATC e ICD-9-CM senza necessità di consultare altre fonti.



Sezione attiva

Questa sezione consta di calcoli aritmetici, trend, medie, messaggi di testo che vengono automaticamente creati dal software durante l'immissione dei dati; ad esempio viene calcolato direttamente *clearance* della creatinina (tramite la formula di Cockcroft-Gault) e rapporto urea/creatinina, avvertendo l'utente con un messaggio sonoro e visivo della possibile insufficienza renale e disidratazione del paziente; viene segnalata la variazione ed il trend di peso, parametri vitali, frazione di eiezione e numero di farmaci assunti rispetto al precedente follow-up, indicando quindi un iniziale scompensamento emodinamico; la

Grazie alla versatilità del computer palmare e dei software ad esso dedicati sarà dunque possibile modificare la terapia del paziente in ogni *setting* assistenziale, riducendo sensibilmente l'incidenza di interazioni farmacologiche e ADR.

Fig. 3. Calcolo automatico della *clearance* della creatinina, rapporto urea/creatinina e del trend emodinamico del paziente rispetto al precedente follow-up.



mancata valutazione dei parametri suddetti genera un messaggio di testo contenente l'avviso dell'omissione (Fig. 3).

Report e interazioni farmacologiche

Al termine della valutazione è possibile richiamare un report delle condizioni cliniche del paziente ed il piano terapeutico in atto. Tramite link diretto presente nel software si accede ad un programma di interazioni farmacologiche (ePocrates©): inserendo i farmaci assunti abitualmente dal paziente verranno visualizzate le interazioni farmacologiche "drug to drug" e compariranno messaggi di avviso nei quali è segnalato il rischio dell'interazione, suddivisi in 3 livelli di gravità.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Delafuente JC. *Understanding and preventing drug interactions in elderly patients*. Crit Rev Oncol Hematol 2003;48:133-43.
- 2 Goulding MR. *Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients*. Arch Intern Med 2004;164:305-12.
- 3 Blumenthal D, Glaser JP. *Information Technology comes to medicine*. N Engl J Med 2007;356:2527-34.



Le Allucinazioni visive nelle Demenze Degenerative. Dai modelli interpretativi alla terapia

Visual Hallucinations in Neurodegenerative Disease. From Interpretative models to therapy

S. POLLICE, A. CAROTENUTO, A.M. FASANARO

UVA AORN "Cardarelli", Napoli, Italia

Parole chiave: Allucinazioni visive • Allucinazioni e demenza • Allucinazioni e trattamento farmacologico

Key words: Visual hallucinations • Hallucinations and dementia • Hallucinations pharmacological therapy

Introduzione

Le allucinazioni possono comparire in corso di varie patologie dementigene e sono essenzialmente visive. Esse sono percezioni involontarie e ricorrenti di immagini in assenza di un corrispondente stimolo fisico esterno¹. Le immagini, di solito persone, animali e, meno frequentemente, oggetti, possono talora essere attraenti, ma il più delle volte sono così spiacevoli e disturbanti da richiedere un trattamento farmacologico. È importante conoscerne le caratteristiche fenomenologiche perché esse costituiscono un sintomo che spesso non è riferito spontaneamente dal paziente e va quindi ricercato con attenzione, ed eventualmente trattato, sulla base di criteri definiti. Lo specialista geriatra deve interpretarlo nell'ambito della patologia di base e della ricaduta psicologica che esso comporta sia sul paziente che sulla famiglia. Allucinazioni e deliri sono inoltre spesso correlati.

Lo scopo di questo lavoro è offrire una sintesi degli aspetti clinici, neuropsicologici e terapeutici attuali nelle allucinazioni.

Saranno riportati, alla fine, anche alcuni esempi che si riferiscono a pazienti con allucinazioni tratti dalla nostra casistica. Essi rappresentano dei casi "paradigmatici" che possono essere utili alla definizione del problema.

Classificazione

Le allucinazioni visive possono essere classificate in: *semplici* (percezione di stimoli semplici: punti, linee, flash) e in *complesse* (immagini di persone, animali o oggetti vissuti come reali, ma di cui non c'è oggettività). Se ripetute si parla di forme ricorrenti complesse (RCVH: *recurrent complex visual ballu-*

cinations) e sono queste quelle più frequenti in corso di demenza ².

Ipnagogiche ed ipnopompiche

Insorgono nel passaggio da veglia a sonno (Ipnagogiche) e da sonno a veglia (Ipnopompiche). Si verificano nei soggetti normali, di solito in situazioni di stress. I pazienti assistono al fenomeno con stupore ma senza rilevante componente emotiva.

Indotte da sostanze

I meccanismi d'azione variano: LSD agisce bloccando i recettori della serotonina ed riducendone il *turnover*, ketamina agisce sul recettore GABA, la mescalina agisce sul sistema catecolaminergico determinando rilascio di dopamina ³ ecc. La fenomenologia è diversa per le varie sostanze: ad esempio LSD produce sinestesie e immagini distorte, la mescalina immagini colorate di fantasia ecc.

Indotte da farmaci

Nei pazienti affetti da demenza le allucinazioni visive compaiono soprattutto dopo assunzione di farmaci ad attività anticolinergica che agiscono sui recettori muscarinici come quelli utilizzati in oftalmologia, anestesia, cardiologia ⁴. Nella genesi di queste potrebbero essere coinvolti anche i recettori nicotinici, dato che quantità tossiche di tabacco inducono allucinazioni visive ⁵. L'ipotesi della disfunzione colinergica nelle RCVH è anche supportata dal dato che i farmaci che incrementano l'acetilcolina riducono le allucinazioni visive nei pazienti affetti da Demenza a Corpi di Lewy, Parkinson Demenza o Malattia di Alzheimer ⁶.

Anche il sistema dopaminergico è implicato nella genesi delle RCVH, soprattutto nei pazienti con Parkinson. I farmaci utilizzati per ridurle, come la clozapina, agiscono infatti sul recettore D2 di dopamina ⁷. Ma la stretta correlazione tra assunzione di levodopa e comparsa di allucinazioni è considerata attualmente molto debole ⁸. L'iperattività dopaminergica causa allucinazioni visive solo in associazione ad una ipoattività colinergica, mentre è stato sottolineato recentemente che la sola ipoattività colinergica può essere sufficiente ad indurle ⁶.

Fenomenologia

Generalmente i pazienti affetti da demenza presentano allucinazioni visive complesse e raramente allucinazioni semplici che invece sono frequenti in patologie legate a deprivazione sensoriale (ad esempio stroke occipitale, sindrome di Charles Bonnet ecc.). Sono immagini piuttosto comuni quali persone e/o animali, mentre gli oggetti vengono allucinati più raramente. Le persone possono essere sia volti familiari che estranei; la stessa immagine compare più volte, in differenti occasioni, ma i pazienti possono avere nel tempo anche differenti esperienze allucinatorie. Le immagini possono essere in movimento, interagire con il paziente, rispondergli anche se è raro che i pazienti allucinino una persona che parla: possono avere però contemporaneamente allucinazioni visive ed uditive. Sono generalmente immagini ben strutturate, intere, di dimensioni normali (o talora più piccole) e con colori adeguati al contenuto (talvolta vividi). Raramente l'immagine allucinata è distorta, qualche volta il viso è percepito alterato nella parte della bocca e degli occhi ⁹.

Le RCVH durano alcuni minuti ed hanno inizio improvviso. Le immagini allucinate appaiono nel contesto di una scena visiva esistente e tendono a ripresentarsi sempre nello stesso luogo ¹⁰. Ad esempio i pazienti con demenza spesso riferiscono di persone che vengono nel proprio soggiorno, il luogo dove passano più tempo, ed è interessante notare come, quando il paziente si sposta in un'altra stanza, esse possano scomparire. Le immagini compaiono in una posizione contestualmente corretta – le persone sono sedute sulla sedia, non galleggiano nell'aria! – e con il corretto orientamento – mai a testa in giù.

Caratteristiche cliniche delle allucinazioni nelle diverse demenze

La prevalenza di RCVH nelle diverse patologie è molto variabile a causa dei grossi problemi metodologici di identificazione, descrizione e classificazioni nei differenti studi clinici. Le allucinazioni visive, che sono correlate alla presenza di una disfunzione esecutiva, sono frequenti soprattutto in patologie quali la Parkinson Demenza e la Demenza a Corpi di Lewy che sono caratterizzate, da un punto di vista neuropsicologico, proprio da un deficit attentivo associato ad un deficit visuo-spaziale ^{11 12}. Sono invece meno frequenti nella Malattia di Alzheimer, anche se sono comunque presenti nel corso della malattia.

La *malattia a corpi di Lewy* (LBD) è una patologia dementigena progressiva, caratterizzata da fluttuazione dello stato cognitivo, parkinsonismo ed allucinazioni visive a cui, recentemente, sono stati aggiunte alcune caratteristiche suggestive quali disturbi del sonno REM, ipersensibilità ai neurolettici, ridotta attività striatale del trasportatore della dopamina al *neuroimaging*¹³. Si ritiene che le allucinazioni visive nei pazienti con LBD siano secondarie ad un danno a livello del nucleo basolaterale dell'amigdala e del paraippocampo e siano correlate alla patologia da alfa-sinucleina nella corteccia frontale¹⁴. La densità corticale dei Corpi di Lewy è significativamente associata alla presenza di allucinazioni visive ed alla fluttuazione della cognitivtà¹⁵. I contenuti delle allucinazioni nei pazienti con LBD sono complessi e ben strutturati, spesso comportano reazioni emotive molto forti.

Nella *malattia di Parkinson* (PD) le allucinazioni visive sono complicanza cronica in circa il 50% dei pazienti trattati e generalmente compaiono nella seconda metà del decorso della malattia. Nei pazienti con rigidità assiale, deficit cognitivi e disfunzione vegetativa, le allucinazioni compaiono precocemente rispetto ai pazienti che non hanno tali sintomi. Spesso sono associate a disturbi del sonno REM. La fenomenologia è varia, sono precedute da mispercezioni, mentre le vere e proprie allucinazioni sono vivide e colorate. I fenomeni allucinatori più diffusi nei pazienti con PD sono semplici e di tipo visivo. Prevalgono le allucinazioni lillipuziane di insetti o animali piccoli. Altre volte sono fugaci visioni di persone, adulti o bambini, immagini colorate o meno, statiche e silenziose; sono rare, invece, le allucinazioni complesse o strutturate.

La comparsa di allucinazioni nei soggetti con malattia di Parkinson è stata attribuita per lungo tempo allo squilibrio neurotrasmettitoriale provocato dalla prolungata somministrazione dei farmaci con levodopa.

Studi recenti, invece, suggeriscono che le allucinazioni nei soggetti con Parkinson, siano indipendenti dalla terapia dopaminergica, le allucinazioni sono inserite tra i sintomi endogeni della malattia di Parkinson¹⁶.

Nei pazienti affetti da PD come in quelli affetti da LBD è presente un profondo deficit visuo-percettivo.

La grande maggioranza dei pazienti affetti da *Malattia di Alzheimer* (AD), presenta, nel corso della malattia, disturbi del comportamento. Le allucinazioni sono prevalentemente di tipo

visivo ed il loro contenuto riguarda soprattutto persone, spesso persone note come i figli o persone care defunte. I pazienti spesso rivedono i genitori. Sono frequenti anche allucinazioni di animali, per lo più domestici, come cani, gatti, ma anche insetti, topi, uccelli. Le immagini sono descritte come chiare e precise, prevalgono nelle ore serali ed hanno una frequenza abbastanza elevata (più volte al mese). Circa la partecipazione affettiva, i pazienti mostrano rabbia; spesso questa reazione non si riferisce direttamente alle allucinazioni, ma è correlata al fatto che l'evento viene, comprensibilmente, contraddetto dai familiari. Altri pazienti mostrano indifferenza, correlabile con l'impovertimento emozionale che accompagna le fasi più avanzate della malattia. Spesso il paziente non ricorda di aver avuto o riferito fenomeni allucinatori al proprio caregiver, e sono i familiari che descrivono i dettagli delle "visioni" e riportano l'avvenimento.

Sul piano neuropsicologico, una nostra ricerca, ha enfatizzato il ruolo dei processi disesecutivi nella sintomatologia allucinatoria in AD¹⁷.

Le allucinazioni infatti sono per molti aspetti associate alle stesse caratteristiche neuropsicologiche¹⁸ che si evidenziano nelle sindromi frontali: incapacità d'*insight*, di elaborare interpretazioni corrette, di giudizi e di autocontrollo.

Modelli interpretativi

Il meccanismo fisiopatologico delle allucinazioni visive è argomento molto controverso e la letteratura riporta numerosi modelli interpretativi (Tab. I).

Ad esempio il modello della *dream intrusion* suggerisce che le allucinazioni siano intrusioni di immagine oniriche nello stato di veglia. L'ipotesi sarebbe supportata dal riscontro che malattie neurodegenerative più tipicamente associate ad allucinazioni (PD, LBD e AD) presentano frequentemente disturbi della fase REM del sonno. In alcuni casi questi disturbi precedono di molto la comparsa clinica della malattia.

La correlazione tra allucinazioni ed impropria identificazione della fonte dell'origine di un'informazione è la base del modello noto come *Reality Monitoring*. Il disturbo del *reality monitoring*, ossia del processo che verifica la congruenza spazio-temporale dell'informazione, si esprimerebbe nella impossibilità di distinguere le informazioni immaginate, cioè auto-generate, dai veri e propri precetti. I soggetti essendo in-

Tab. I. Sintesi dei principali modelli interpretativi delle allucinazioni.

Modelli	Principali conclusioni
<i>Dream intrusion</i> ¹	Le allucinazioni sono intrusioni di immagine oniriche nello stato di veglia
Modello neurotrasmettitoriale ²	L'iperattività dopaminergica e serotoninergica, l'ipoattività colinergica, producono fenomeni allucinatori
<i>Perception and Attention Deficit Model</i> ²	Deficit attentivo e visuo-percettivo determinano l'attivazione di proto-oggetti allucinatori
<i>Reality monitoring</i> ³	Il cattivo monitoraggio di realtà comporta l'incapacità a distinguere tra informazioni interne ed esterne

¹ Aasaad G, Shapiro B. *Hallucinations; theoretical and clinical overview*. Am J Psychiatr 1986;143:1088-97.

² Collerton D, Perry E, McKeith I. *Why people see things that are not there: a novel Perception and Attention Deficit Model for recurrent complex visual hallucination*. Behav Brain Sci 2005;28:737-57.

³ Johnson MK, Raye CL. *Reality monitoring*. Psychol Rev 1981;88:67-85.

capaci di identificare la fonte dell'informazione, attribuirebbero ad immagini mentali nuove o relative ad avvenimenti precedenti, il valore di eventi attuali ed esterni. Le immagini autogenerate rappresentano le allucinazioni.

Un altro esempio di modello interpretativo è quello dell'*irritazione corticale* secondo il quale l'allucinazione deriva dall'iperattività di aree cerebrali correlate alla memoria di immagini. Inizialmente esso fu sviluppato per interpretare le allucinazioni dei pazienti con epilessia temporale ed in riferimento agli esperimenti di Penfield di stimolazione elettrica. Patologie come lo stato confusionale acuto, l'astinenza da alcol o le allucinazioni in corso di febbre sembrano congruenti con l'ipotesi di irritazione corticale diffusa, ma la possibilità di allucinare anche immagini non note (per esempio volti) è contraddittoria rispetto all'ipotesi. Inoltre l'evidenza di irritazione corticale in pazienti con RCVH è modesta.

Attualmente tra tutti i modelli il più accreditato è il *Perception and Attention Deficit Model*² (PAD). Secondo tale modello alla base delle allucinazioni visive c'è sia un deficit attentivo che visuo-percettivo ed entrambi determinano, influenzati anche dalla rappresentazione della scena, e solo se presenti contemporaneamente, l'attivazione di un proto-oggetto percettivo incorretto. Infatti quando è presente un deficit del *binding* attentivo ed una ridotta attivazione sensoriale dell'oggetto corretto, viene attivato (a causa del meccanismo di top down alterato) uno dei proto-oggetti incorretti che sono presenti a livello inconscio nella nostra mente e si ha una allucinazione (viene selezionato un proto-oggetto che in quel momento non è presente nell'ambito della scena).

Numerosi autori hanno rilevato, soprattutto nei pazienti affetti da LBD, ma anche nel caso di PD e VD, delirium e schizofrenia, che esiste una stretta correlazione tra presenza di deficit attentivo e visuo-percettivo ed RCVH. Inoltre maggiore è il deficit attentivo e visuo-percettivo, maggiore è l'incidenza di RCVH¹⁹. Pertanto il PAD può essere applicato a tali patologie.

Neurotrasmettitori ed allucinazioni

Il ruolo dell'acetilcolina nelle allucinazioni è dimostrato da numerose evidenze:

- 1) riscontro nella demenza a corpi di Lewy, in cui le allucinazioni sono sintomo precoce e preminente, di riduzione selettiva dei recettori nicotinici di Acetilcolina ed aumento dei recettori muscarinici che però non sono funzionali perché manca l'associazione con le specifiche chinasi²⁰. L'*up regulation* corticale dei recettori muscarinici corrisponde ad una riduzione nello striato;
- 2) evidenza nella schizofrenia di carenza del recettore nicotinico alfa 7. Questo dato ha stimolato l'interesse per galantamina che provoca una modulazione allosterica del recettore nicotinico²¹;
- 3) evidenza di allucinazioni nel delirium postoperatorio (che è generalmente attribuito a carenza di acetilcolina);
- 4) efficacia sulle allucinazioni dei farmaci che incrementano l'acetilcolina. Tra essi rivastigmina e galantamina avrebbero la maggiore efficacia²²;
- 5) evidenza di allucinazioni da assunzione di atropino-simili.

Anche il ruolo della serotonina nelle allucinazioni visive è dimostrato dal fatto che:

- 1) durante la terapia antidepressiva con amitriptilina e durante quella con SSRI si possono verificare allucinazioni visive complesse, più frequenti nei soggetti con Alzheimer;
- 2) l'impoverimento colinergico che si verifica durante la malattia aumenta la sensibilità ai serotonergici, e può innescare le manifestazioni allucinatorie;
- 3) durante la terapia con triciclici le allucinazioni sono prevalentemente ipnagogiche ed ipnopompiche, e possono riflettere le modifiche indotte dai triciclici stessi sulla struttura del sonno. In generale le allucinazioni si ritengono derivare dal disequilibrio tra sistema serotonergico e colinergico, ed in particolare derivare dalla ipoattività colinergica.

Il sistema dopaminergico è stato, come già detto, frequentemente implicato nella genesi delle allucinazioni visive nelle malattie degenerative come il Parkinson, sulla base del trattamento sintomatico dei disturbi psicotici indotti da levo-dopa con neurolettici, quali la clozapina, che agiscono sui recettori D2 della dopamina ²³.

Tuttavia le evidenze che supportano l'ipotesi che le allucinazioni visive in questi pazienti siano indotte dalla terapia con levodopa non sono consistenti, dato che l'aumento progressivo del dosaggio di questo farmaco non determina il conseguente aumento delle allucinazioni visive ²⁴. Come precedentemente riportato, le allucinazioni visive in corso di Malattia di Parkinson sono correlate ad una iperattività dopaminergica solo ed esclusivamente se associata ad una ipoattività colinergica ²⁵.

Strategie terapeutiche

Il primo approccio terapeutico ad un paziente anziano affetto da demenza con allucinazioni visive è quello *ecologico*: migliorare l'illuminazione dei luoghi in cui soggiorna il paziente per migliorare la percezione degli oggetti esterni. Una ridotta visibilità potrebbe causare infatti una ridotta attivazione sensoriale e quindi allucinazioni visive. I pazienti, inoltre, spesso allucinano nello stesso posto, per cui bisognerebbe spostarli in un contesto diverso che non funga da *trigger* per le allucinazioni.

Se i fenomeni sono particolarmente disturbanti si ricorre alla terapia *farmacologica*.

I neurolettici che rappresentano tuttora la classe di farmaci più utilizzata (ed in particolare i più recenti antipsicotici atipici) e, sebbene

siano stati condotti numerosi studi su queste molecole, le evidenze scientifiche non sono conclusive riguardo l'efficacia e la maneggevolezza nel paziente anziano. Infatti, gli effetti terapeutici e collaterali sono stati spiegati in relazione al blocco dei D2 nel sistema nigrostriato, in particolare i gangli della base, in cui gli effetti sono di tipo extrapiramidali. Tuttavia i neurolettici in commercio oggi non sono recettori specifici, bloccando, a dosi terapeutiche, altri recettori oltre a quelli per la dopamina (ad esempio i recettori 5-HT_{2A} della serotonina).

In linea di massima si può affermare che i neurolettici tradizionali, quali clorpromazina o tioridazina, sono da evitare nel paziente anziano per i loro effetti anticolinergici, l'ipotensione e la sedazione e possono inoltre determinare l'allungamento all'ECG dell'intervallo QT. Aloperidolo e flufenazina hanno meno effetti anticolinergici, ma determinano maggiormente effetti extrapiramidali e di discinesie tardive.

Risperidone, olanzapina, quetiapina sono attualmente i più utilizzati per la loro efficacia e perché causano minori effetti collaterali i quali, tuttavia, non sono assenti.

Le alterazioni della trasmissione colinergica, che sono ritenute alla base dello sviluppo di allucinazioni, o per effetto di iperattività dopaminergica o per la graduale riduzione di acetilcolina, che provocherebbe l'accesso di informazioni irrilevanti alla coscienza, rendono ragione dell'efficacia del trattamento con inibitori delle colinesterasi ^{25 26}. Dati recenti dimostrano infatti che gli AChEi sono di solito efficaci nell'indurre diminuzione e scomparsa delle allucinazioni nelle malattie neurodegenerative.

La rivastigmina ha un doppio meccanismo di azione infatti, ha una preferenziale inibizione sull'isoforma di G1, ed agisce nelle aree del sistema limbico. Il trattamento con rivastigmina nei pazienti allucinanti affetti da LBD ha evidenziato una maggiore risposta attentiva ²²⁻²⁵, nei pazienti allucinanti affetti da (PD) il trattamento ha evidenziato un miglioramento globale nella cognitivtà (in particolar modo nelle funzioni esecutive e nell'attenzione) e nei disturbi del comportamento (principalmente deliri/allucinazioni e ansia e apatia). Recentemente è stato pubblicato un lavoro sull'efficacia anche del donepezil sulle allucinazioni visive nei pazienti con LBD, dove agirebbe migliorando le funzioni attentive ²⁶.

Infine un recente lavoro ha valutato l'effetto del citalopram *vs.* risperidone nel trattamento dei

disturbi psicotici in pazienti dementi ed il risultato è stato che non c'è una differenza significativa tra i due farmaci, ma il risperidone ha molti più effetti collaterali ²⁷.

Conclusioni

Esiste un certo grado di coerenza tra i diversi approcci interpretativi delle allucinazioni. L'importanza della disfunzione frontale, infatti, che emerge dai dati della neuropsicologia, è congruente con la rilevanza che ha l'acetilcolina nella trasmissione dei neuroni di questo network. Anche nella demenza parkinsoniana l'acetilcolina ha il ruolo maggiore, contrariamente a quanto si riteneva in passato. Quindi l'utilità di inibitori delle colinesterasi nel trattamento dei disturbi del comportamento ed in particolare delle allucinazioni visive, è oramai riconosciuta. Va anche segnalato che la letteratura ha indicato molto recentemente che i farmaci antidepressivi hanno un ruolo altrettanto se non più significativo degli inibitori delle colinesterasi nella terapia delle allucinazioni. Dati conclusivi non sono disponibili, ma questo è certamente un aspetto da sviluppare.

Caso clinico 1

Il paziente N.R., un uomo di 73 anni, è stato inviato all'ambulatorio UVA dell'Ospedale "Cardarelli", per la comparsa negli ultimi 10 mesi di allucinazioni visive. I primi disturbi erano esorditi in maniera subdola circa 2 anni prima con difficoltà del sonno (marcata agitazione, a tratti violenza). In seguito erano comparsi anche lieve rigidità extrapiramidale e deficit mnesici, perdita di interessi e progressivo impatto funzionale. Da circa 10 mesi comparsa di dispercezioni (allucinazioni visive complesse, deliri di gelosia) e netto peggioramento dei sintomi extrapiramidali dopo assunzione di butirrofenoni. Si evidenziava inoltre marcata fluttuazione dei sintomi cognitivi

Al momento della visita l'esame obiettivo evidenziava una andatura bradicinetica, camptocormica. Ipertono muscolare plastico agli arti. Indagini strumentali ed esami ematochimici nella norma.

Alla valutazione neuropsicologica il paziente presentava marcato rallentamento ideomotorio. MMSE: 21/30 corretto. Le prestazioni alle prove

erano nella norma /ai limiti della norma nella maggior parte dei test ad eccezione di quelle che esplorano le funzioni visuospatiali (copia della figura di Rey). Risultavano inoltre ai limiti inferiori della norma le capacità logico astrattive applicate a materiale spaziale e la capacità di ricerca lessicale per stimoli fonetici. Non si evidenziavano deficit nelle prove che esplorano la memoria.

Caratteristiche delle allucinazioni

Le allucinazioni visive riferite dal paziente erano generalmente complesse e riguardavano persone note, inserite sempre in un contesto a lui familiare. In particolare il paziente riferiva di vedere la moglie nel proprio letto che aveva rapporti con altre persone (ad esempio il figlio). Tali allucinazioni comparivano all'improvviso ed in qualunque momento della giornata, ma mai al risveglio o nella fase dell'addormentamento ed erano molto disturbanti per il paziente.

L'orientamento diagnostico è stato per una *Demenza a Corpi di Lewy*. Il paziente iniziava una terapia con Rivastigmina 3 mg 1 cp x 2/die.

A 6 mesi dall'inizio della terapia farmacologica era stato ottenuto un discreto controllo dei sintomi comportamentali: le allucinazioni si erano inizialmente ridotte e poi completamente scomparse. Nel periodo di follow-up si è evidenziata una marcata fluttuazione delle performance cognitive, mentre il quadro extrapiramidale è rimasto invariato.

Conclusioni

La terapia con inibitori delle colinesterasi in un paziente affetto da Demenza a Corpi di Lewy ha determinato un miglioramento dei disturbi comportamentali (in particolare delle allucinazioni visive). Non è stato pertanto necessario somministrare neurolettici che avrebbero potuto peggiorare i sintomi extrapiramidali. L'effetto della terapia farmacologica sulla cognitivtà non è stato rilevante.

Caso clinico 2

Il paziente P.A., un uomo di 66 anni, con diagnosi da alcuni anni di Malattia di Parkinson, giungeva all'osservazione della UVA dell'Ospedale "Cardarelli" per la comparsa da circa 6 mesi di disturbi cognitivi. Il paziente era affetto da Malattia di Parkinson da circa 8 anni ed era in terapia con L-DOPA e Dopamino-agonisti.

Da circa 6 mesi erano comparsi episodi di disorientamento spazio-temporale e lievi disturbi di memoria. Il paziente presentava inoltre disturbi del comportamento (incubi notturni, irritabilità, allucinazioni visive, iperfagia e conseguente aumento di peso) e depressione del tono dell'umore con prevalente componente inibitoria.

Al momento della visita l'esame obiettivo evidenziava una andatura camptocormica, assenza di sincinesie pendolari, rallentamento ideomotorio, ipertono ai 4 arti. Da un punto di vista funzionale il paziente presentava. Lieve impatto sulle attività strumentali della vita quotidiana.

Alla valutazione neuropsicologica il paziente aveva prestazioni deficitarie nei test che esplorano le abilità visuospatiali e di pianificazione (vedi Figura di Rey e Matrici di Raven e Clock) e nelle prove frontali (FAB). Nella norma la capacità di apprendimento di materiale verbale. Depresso il tono dell'umore.

Caratteristiche delle allucinazioni

Le allucinazioni visive erano generalmente complesse e riguardavano oggetti familiari (animali quali cani, zecche, pidocchi o persone); raramente erano allucinazioni semplici (punti o linee). Non erano frequenti, comparivano improvvisamente soprattutto la sera, erano di breve durata ed in generale non disturbanti per il paziente.

L'orientamento diagnostico era per una Parkinson Demenza. Il paziente è stato messo in terapia con L-DOPA inizialmente a 125 mg x 2/die

Caratteristiche delle allucinazioni

Le allucinazioni in questo paziente erano complesse e caratterizzate da persone a lui familiari inserite nel contesto della sua abitazione: egli riferiva infatti di vedere in casa la mamma morta o i nipoti che abitano nel nord Italia. Tali allucinazioni erano frequenti, comparivano in qualsiasi momento della giornata ed erano molto disturbanti per il paziente.

L'orientamento diagnostico era per una Malattia di Alzheimer. Il paziente è stato messo in terapia con Galantamina 8 mg x 2/die. Al controllo a 6 mesi il quadro cognitivo risultava sostanzialmente immutato. Per i disturbi comportamentali sempre più disturbanti, che rendevano il paziente difficilmente gestibile da parte della famiglia,

aumentata fino a 325 mg x 3/die. Rivastigmina 4,5 mg x 2/die.

Al controllo ad 1 anno il quadro cognitivo è rimasto sostanzialmente immutato. Si sono ridotte le allucinazioni visive. Ulteriore peggioramento da un punto di vista motorio.

Conclusioni

Gli inibitori delle colinesterasi somministrati a pazienti affetti da Parkinson demenza (che normalmente non ne avrebbero l'indicazione), risultano efficaci, soprattutto sui disturbi del comportamento. È inoltre importante notare che l'aumento della terapia dopaminergica non ha determinato un aumento consensuale dei fenomeni allucinatori.

Caso clinico 3

Il paziente A.A., un uomo di 76 anni, è stato inviato all'ambulatorio UVA dell'Ospedale "Cardarelli", per la comparsa negli ultimi 3 anni di deficit mnesici ingravescenti associati ad episodi di disorientamento topografico, riduzione progressiva degli interessi. Nell'ultimo anno netto peggioramento deficit mnesico, comparsa di allucinazioni visive e depressione del tono dell'umore ed impatto sia sulle funzioni strumentali che in quelle di base della vita quotidiana (necessita di aiuto per vestirsi).

L'esame obiettivo e gli esami ematochimici erano nella norma. La SPECT evidenziava ipoperfusione temporo-parietale sinistra.

Alla valutazione neuropsicologica le prestazioni alle prove somministrate risultavano tutte deficitarie.

È stato necessario aggiungere in terapia un neurolettico atipico.

Conclusioni

A differenza dei pazienti affetti da Demenza a Corpi di Lewy e Parkinson demenza, in questo paziente affetto da Malattia di Alzheimer probabile la terapia con inibitori delle colinesterasi ha avuto un effetto sui deficit cognitivi (quadro clinico stazionario), ma nessuna azione sui fenomeni allucinatori.

BIBLIOGRAFIA

¹ Kolmel HW. *Visual illusions and hallucinations*. Bail-

- lierés Clin Neurol 1993;2:243-64.
- ² Collerton D, Perry E, McKeith I. *Why people see things that are not there: a novel perception and attention deficit model for recurrent complex visual hallucination.* *Bheav Brain Sci* 2005;28:737-57.
 - ³ Krystal JH, Perry EB Jr, Gueorguieva R, Belger A, Madonick SH, Abi-Dargham A, et al. *Comparative and interactive human psychopharmacologic effects of ketamine and amphetamine: implications for glutamatergic and dopaminergic model psychoses and cognitive function.* *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:985-94.
 - ⁴ Gareri P, De Fazio P, Cotroneo A, Lacava R, Gallelli L, De Fazio S, et al. *Anticholinergic drug-induced delirium in an elderly Alzheimer's dementia patient.* *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44(Suppl 1):199-206.
 - ⁵ Thomas B. *"Mushroom madness" in the Papua New Guinea Highlands: a case of nicotine poisoning?* *J Psychoactive Drugs* 2002;34:321-3.
 - ⁶ Emre M, Cummings JL, Lane RM. *Rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease and Alzheimer's disease: similarities and differences.* *J Alzheimers Dis* 2007;11:509-19.
 - ⁷ Edell WS, Tunis SL. *Antipsychotic treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia in geropsychiatric inpatients.* *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:289-97.
 - ⁸ Goetz CG, Pappert EJ, Blasucci LM, Stebbins GT, Ling ZD, Nora MV, et al. *Intravenous levodopa in hallucinating Parkinson's disease patients: high-dose challenge does not precipitate hallucinations.* *Neurology* 1998;50:515-7.
 - ⁹ Gauntlett-Gilbert J, Kuipers E. *Phenomenology of visual hallucinations in psychiatric conditions.* *J Nervous Ment Dis* 2003;191:203-5.
 - ¹⁰ Mosimann UP, Rowan EN, Partington CE, Collerton D, Littlewood E, O'Brien JT, et al. *Characteristics of visual hallucinations in Parkinson disease dementia and dementia with lewy bodies.* *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:153-60.
 - ¹¹ Imamura K, Wada-Isoe K, Kitayama M, Nakashima K. *Executive dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients with hallucinations.* *Acta Neurol Scand* 2007 [Epub ahead of print].
 - ¹² Santangelo G, Trojano L, Vitale C, Ianniciello M, Amboni M, Grossi D, et al. *A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations.* *Mov Disord* 2007 [Epub ahead of print].
 - ¹³ McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium.* *Neurology* 2005;65:1863-72.
 - ¹⁴ Williams DR, Lees AJ. *Allucinazioni visive nella malattia di Parkinson idiopatica: studio autoptico retrospettivo.* *The Lancet Neurology Edizione italiana* 2006;1:15-20.
 - ¹⁵ Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, Halliday GM. *Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease.* *Brain* 2002;125:2431-45.
 - ¹⁶ Onofrij M, Bonanni L, Albani G, Mauro A, Bulla A, Thomas A. *Visual hallucinations in Parkinson's disease: clues to separate origin.* *J Neurol Sci* 2006;[Epub ahead of print].
 - ¹⁷ Grossi D, Carotenuto A, Fasanaro AM, Manzo V, Trojano L. *Hallucinations and executive disturbances in Parkinson and Alzheimer disease.* *Atti del Congresso XI ITINAD Annual Meeting* 2007.
 - ¹⁸ Grossi D, Trojano L, Pellecchia MT. *Frontal dysfunction contributes to the genesis of hallucination in non-demented Parkinsonian patients.* *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:668-73.
 - ¹⁹ Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA, O'Brien JT, Burn DJ, McKeith IG. *Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy body.* *Neurology* 2004;63:2091-6.
 - ²⁰ Colloby SJ, Pakrasi S, Firbank MJ, Perry FK, Piggot MA, Owens J, et al. *In vivo SPECT imaging of muscarinic acetylcholine receptors using (R,R) 123I-QNB in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia.* *Neuroimage* 2006;33:423-9.
 - ²¹ Robert P. *Understanding and managing behavioural symptoms in Alzheimer's disease and related dementias: focus on rivastigmine.* *Curr Med Res Opin* 2002;18:156-71.
 - ²² Burn D, Emre M, McKeith I, De Deyn PP. *Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease.* *Mov Disord* 2006;21:1899-907.
 - ²³ Molho ES, Factor SA. *Parkinson's disease: the treatment of drug-induced hallucinations and psychosis.* *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001;1:320-8.
 - ²⁴ McKeith IG, Wesnes KA, Perry E. *Hallucination predict attentional improvement with rivastigmina in dementia with Lewy Body.* *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:94-100.
 - ²⁵ Emre M, Aarsland D, Albanese A. *Rivastigmine for Dementia associated with parkinson disease.* *N Engl J Med* 2006;18:2509-18.
 - ²⁶ Rowan E, McKeith IG, Saxby BK, O'Brien JT, Burn D, Mosimann U, et al. *Effects of donepezil on central processing speed and attentional measures in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies.* *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23:161-7.
 - ²⁷ Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakeley RE, Houck PR, et al. *A double-blind comparison of Citalopram and Risperidone for the treatment of behavioral and Psychotic symptoms associated with Dementia.* *Am J Geriatr Psychiatry* 2007 [Epub ahead of print].



ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

REVIEW

Il ruolo dei corticosteroidi inalatori nella gestione del paziente anziano affetto da broncopneumopatia cronica ostruttiva. Quali prove di efficacia per quali decisioni?

The role of inhaled corticosteroids in the management of elderly patient with chronic obstructive pulmonary disease. Which evidence for decision making?

D.L. URSO, L. LUCHETTI*

U.O. di Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Ospedale Civile "V. Cosentino", Cariati (CS);

* U.O. di Geriatria, Ospedale "G. da Saliceto", Azienda USL di Piacenza

Parole chiave: Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) • Corticosteroidi inalatori • Anziano

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) • Inhaled corticosteroids • Elderly

Introduzione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una sindrome clinica caratterizzata da limitazione al flusso espiratorio, irreversibile o poco reversibile, causata da una specifica flogosi cronica delle vie aeree e del parenchima polmonare indotta da irritanti, in particolare dal fumo di sigaretta. La limitazione al flusso aereo è abitualmente progressiva. Ed è responsabile della sintomatologia clinica¹⁻³. La risposta infiammatoria bronchiale, secondaria all'inalazione di sostanze irritanti, ha un ruolo chiave nello sviluppo e nella progressione della malattia e tale consapevolezza ha alimentato l'ipotesi che una terapia antinfiammatoria, quale quella con corticosteroidi inalatori (CSI), potesse rallentare il declino funzionale respiratorio proprio della BPCO con un conseguente miglioramento dei sintomi respiratori, dello stato di salute e della sopravvivenza di questi pazienti. In questo lavoro, dopo aver brevemente accennato all'epidemiologia, alle alterazioni anatomo-patologiche della parete bronchiale ed ai criteri spirometrici utilizzati per la diagnosi di BPCO e per la classificazione in diversi gradi di gravità della malattia, analizzeremo gli studi clinici che supportano l'utilizzo dei CSI negli stadi avanzati di malattia, nonché le più recenti acquisizioni sugli effetti negativi che l'utilizzo di questi farmaci può determinare nel paziente anziano.



Epidemiologia

La BPCO causa ogni anno nel mondo la morte di circa 3.000.000 di persone e negli ultimi 40 anni è stata, nel mondo occidentale, la malattia che ha presentato l'incremento di mortalità annuale più ampio; inoltre, in base alle stime più ottimistiche, l'incidenza della mortalità per BPCO, aumenterà nei prossimi 15 anni di circa il 50%⁴. Una delle problematiche rilevanti della BPCO è la determinazione della sua reale prevalenza nella popolazione, prevalenza che può variare notevolmente in base agli strumenti diagnostici utilizzati: sintomi respiratori riferiti dal paziente, diagnosi medica, presenza di alterazione della funzione polmonare. Sebbene i dati epidemiologici sottostimino la malattia soprattutto nei soggetti anziani e debbano, pertanto, essere interpretati con cautela, la prevalenza mondiale di BPCO, nel 1990, è stata stimata essere del 9,34/1.000 per gli uomini e del 7,33/1.000 per le donne⁵. Tale prevalenza è maggiore nei paesi in cui è più comune l'abitudine tabagica. In Italia, nel documento "Salute degli Italiani nel 1999" pubblicato dall'ISTAT nel dicembre del 2000 risulta che nella popolazione sopra i 65 anni la percentuale di soggetti che dichiara di soffrire di bronchite cronica-enfisema-insufficienza respiratoria va dal 12,6 al 19% (maschi: 16,5-26,5%, femmine: 9,4-15,5%)⁶. La sottostima della BPCO nell'anziano è dimostrata dal fatto che essa rappresenta la seconda causa di disabilità e la sua rilevanza in questa età della vita è tale per cui alcuni Autori considerano un pleonasma l'espressione "BPCO nell'anziano", poiché essa è una malattia dell'anziano, almeno se considerata nei suoi quadri conclamati di ostruzione scarsamente reversibile delle vie aeree, di alterazione dei gas ematici e di disabilità.

Alterazioni anatomico-patologiche a carico delle pareti bronchiali

Numerosi studi hanno dimostrato il ruolo centrale dell'infiammazione bronchiale nell'insorgenza e nell'evoluzione della BPCO. Utile è citare lo studio di Hogg et al.⁷ che ha analizzato le biopsie bronchiali provenienti da 159 pazienti affetti da BPCO ai diversi stadi della malattia (previsti dalle Linee Guida GOLD) e che ha dimostrato come la progressione della malattia sia fortemente associata ad un ispessimento della parete bronchiale delle piccole vie aeree e ad un accumulo nel lume bronchiale di essudato infiammatorio con la presenza nella parete bronchiale, negli stadi più avanzati, di follicoli linfoidi che sono espressione di un'attivazione immunitaria che potrebbe contribuire al determinismo del danno strutturale tipico delle fasi più avanzate della BPCO.

Diagnosi e classificazione di gravità

La diagnosi di BPCO dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i soggetti che presentano tosse, espettorazione e dispnea da sforzo in associazione con l'esposizione a fattori di rischio per la malattia, in particolare il fumo di sigaretta. La diagnosi, sospettata all'indagine clinico-anamnestica, deve essere confermata da un esame spirometrico che dimostri, dopo somministrazione di un farmaco broncodilatatore, una riduzione dell'indice di Tiffenau (VEMS/CV < 70%)¹. La classificazione in cinque diversi stadi di gravità, previsto dalle Linee Guida GOLD¹, avviene sulla base della riduzione percentuale del VEMS (Tab. I) ed essa assume un'importanza cruciale nell'approccio terapeutico a gradini. Nelle Linee Guida ATS/ERS vengono considerati, accanto all'ostruzione bronchiale, gli effetti sistemici della BPCO. Questi ultimi sono rappresentati dalla perdita della massa corporea, con effetti negativi sulla muscolatura respiratoria, e l'incremento degli indici di flogosi sistemica (PCR ed Interleuchina 6), con un aumento di mortalità per cause cardiovascolari. Si ritiene nel

Tab. I. Classificazione in stadi della BPCO.

Stadio 0 a rischio	VEMS/CVF < 70%
Stadio I lieve	VEMS/CVF < 70%; VEMS > 80% del valore teorico
Stadio II media gravità	VEMS/CVF < 70%; 50% < VEMS < 80% del valore teorico
Stadio III grave	VEMS/CVF < 70%; 30% < VEMS < 50% del valore teorico
Stadio IV molto grave	VEMS/CVF < 70%; VEMS < 30% del valore teorico

documento che la valutazione dell'indice multidimensionale chiamato "BODE index" (B: Indice di massa corporea; O: Grado di ostruzione bronchiale; D: Livello di dispnea; E: capacità di esercizio fisico misurato con il test del cammino di 6 minuti) sia più sensibile del VEMS nel predire il rischio di morte in questi pazienti⁸.

Terapia farmacologica della BPCO basata sulla gravità della malattia

Le terapie dimostrate efficaci nel migliorare in maniera significativa la sopravvivenza dei pazienti affetti da BPCO sono l'abolizione dell'abitudine al fumo⁹ e l'ossigenoterapia a lungo termine (OLT) nei pazienti in cui la BPCO è complicata da insufficienza respiratoria cronica^{10 11}. La terapia farmacologica nella BPCO può migliorare od abolire i sintomi clinici, aumentare la capacità di esercizio fisico, ridurre la gravi-

tà ed il numero delle riacutizzazioni, migliorare la tolleranza allo sforzo e lo stato di salute generale del paziente ma tuttavia non è in grado di contrastare il declino progressivo della funzione respiratoria, che è una caratteristica peculiare della BPCO. I farmaci attualmente disponibili per il trattamento della malattia in fase stabile sono i CSI ed i farmaci broncodilatatori (β -2 agonisti *short-acting*, β -2 agonisti *long-acting*, anticolinergici, metilxantine)^{1 2}. L'approccio terapeutico alla BPCO, secondo le principali Linee Guida internazionali, è indicato nelle Tabelle II e III.

I corticosteroidi inalatori nella BPCO: gli studi clinici

Sebbene in letteratura sia ancora aperto il dibattito sulla efficacia dei CSI nel trattamento della BPCO stabile, vari lavori ne hanno dimostrato i

Tab. II. Terapia della BPCO secondo le Linee Guida GOLD.

Stadio 0	Disassuefazione da fumo			
Stadio I	Disassuefazione da fumo	Broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno		
Stadio II	Disassuefazione da fumo	Broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno	Broncodilatatori a lunga durata d'azione (uso regolare)	
Stadio III	Disassuefazione da fumo	Broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno	Broncodilatatori a lunga durata d'azione (uso regolare)	Corticosteroidi inalatori
Stadio IV	Disassuefazione da fumo	Broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno	Broncodilatatori a lunga durata d'azione (uso regolare)	Corticosteroidi inalatori

Tab. III. Terapia della BPCO secondo le Linee Guida ATS/ERS.

Diagnosi di BPCO	Sintomi intermittenti	Sintomi persistenti	Sintomi persistenti nonostante la
			Terapia con farmaci broncodilatatori
			A lunga durata d'azione
	Broncodilatatori a breve durata d'azione	Broncodilatatori a breve durata d'azione	Broncodilatatori a breve durata d'azione
		Broncodilatatori a lunga durata d'azione	Broncodilatatori a lunga durata d'azione
			Corticosteroidi inalatori

benefici clinici del loro impiego, soprattutto nel ridurre le riacutizzazioni. Su queste evidenze si basano le principali Linee Guida internazionali. Le Linee Guida GOLD raccomandano l'utilizzo dei CSI nei pazienti con un VEMS < al 50% del teorico (stadio III: BPCO grave o Stadio IV: BPCO molto grave) e frequenti riacutizzazioni (Tab. II), mentre le Linee Guida ATS/ERS² pongono invece come guida nella scelta della strategia terapeutica, oltre al dato funzionale, il controllo dei sintomi, considerato parametro importante nella strategia terapeutica secondo un algoritmo (Tab. III). I CSI da lungo tempo utilizzati nel trattamento dell'asma bronchiale non sono tuttavia farmaci scevri da effetti collaterali. In particolare nell'utilizzo dei CSI nel paziente anziano, spesso affetto da comorbidità¹², deve essere attentamente valutato il rapporto tra efficacia e tollerabilità. Alcuni dimostrano che i CSI riducono la concentrazione di mediatori infiammatori sia nell'escreato¹³ sia nel liquido di lavaggio broncoalveolare¹⁴, rafforzando la consapevolezza che essi possano agire riducendo la flogosi bronchiale nella BPCO. Lo studio EUROSCOP ha valutato per 3 anni un campione di 1.277 soggetti randomizzati per il trattamento con budesonide o con placebo. Dopo un iniziale miglioramento del VEMS nei primi sei mesi di terapia nei soggetti trattati con budesonide, il declino annuale del VEMS tra i due gruppi è stato sovrapponibile. Il trattamento con budesonide si è tuttavia associato ad una maggiore incidenza di ematomi cutanei¹⁵. Nel *Lung Health Study* è stato valutato l'effetto del triamcinolone inalatorio (non disponibile in Italia) in BPCO fumatori ed ex fumatori da massimo due anni. I soggetti trattati con triamcinolone inalatorio hanno avuto meno sintomi, meno visite mediche ed una riduzione della reattività bronchiale rispetto ai soggetti trattati con placebo, ma il trattamento non ha modificato il declino funzionale del VEMS proprio della malattia ed è stato gravato da una riduzione significativa della densità ossea¹⁶. Lo studio ISOLDE (*Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe*) ha dimostrato che il trattamento con fluticasone dipropionato 500 µg bid per 3 anni riduce nei pazienti con BPCO (con VEMS < 50,2%) la frequenza delle riacutizzazioni ed il deterioramento dello stato di salute¹⁷. Uno studio retrospettivo¹⁸ sulla sopravvivenza di pazienti affetti da BPCO in funzione dell'assunzione regolare di fluticasone dipropionato e di salmeterolo ha dimostrato come l'uso regolare di fluticasone dipropionato,

da solo o in combinazione con salmeterolo, si associa ad una migliore sopravvivenza a tre anni di questi pazienti rispetto al gruppo di riferimento trattato con broncodilatatori a breve durata d'azione, teofillinici e anticolinergici da soli od in associazione tra loro. Altro studio di notevole importanza è lo studio TRISTAN¹⁹ in cui sono stati reclutati 1.465 pazienti affetti da BPCO e trattati per 12 mesi con 50 µg di salmeterolo bid (n. 372), 500 µg di fluticasone dipropionato bid (n. 374), 50 µg di salmeterolo e 500 µg di fluticasone dipropionato bid (n. 358) o placebo (n. 361). I risultati dello studio TRISTAN riportano che tutti i trattamenti attivi hanno migliorato la funzionalità polmonare, i sintomi e lo stato di salute dei pazienti ed hanno ridotto l'utilizzo di farmaci al bisogno e la frequenza delle esacerbazioni. I migliori risultati sono stati ottenuti dalla terapia di combinazione senza che ciò abbia comportato un aumento degli effetti collaterali rispetto all'utilizzo di ciascun componente. Uno studio farmaco-epidemiologico²⁰ basato su un ampio database ha preso in considerazione un campione di popolazione alquanto numeroso ed ha riscontrato che la somministrazione di corticosteroidi inalatori nel periodo successivo alla dimissione ospedaliera determinava, nei pazienti con età superiore ai 65 anni, una riduzione globale di mortalità del 25%. Sebbene tale studio possa essere viziato da errori poiché la selezione dei pazienti affetti da BPCO e la classificazione di gravità non è basata su criteri spirometrici, esso è tuttavia in accordo con altri studi²¹ che testimoniano analoga riduzione di mortalità in soggetti con BPCO in trattamento con CSI (riduzione di mortalità del 27% rispetto al placebo).

Considerazioni conclusive

Il trattamento regolare con gli steroidi inalatori non è raccomandato routinariamente in tutti i pazienti con BPCO, ma le principali Linee Guida internazionali (Linee Guida GOLD e ATS/ERS) ne raccomandano l'uso nei pazienti sintomatici con BPCO grave o molto grave e con ripetute riacutizzazioni (ad es. "3 negli ultimi 3 anni" per le Linee Guida GOLD e "negli ultimi 12 mesi" per le ATS/ERS). I principali trials sul loro uso dimostrano che nelle forme più avanzate di malattia non rallentano il declino funzionale del VEMS proprio della BPCO, ma determinano un miglioramento dei sintomi, dello stato di salute

e riducono del 25% la frequenza delle riacutizzazioni e quindi migliorano la qualità di vita dei pazienti^{1 2 17 22}. Sebbene ci siano degli studi che documentano anche un aumento della sopravvivenza nel paziente affetto da BPCO trattato con CSI, sono necessari degli studi randomizzati controllati con un adeguato numero di pazienti prima di giungere a conclusioni sull'argomento. Questi ultimi dovrebbero coinvolgere prevalentemente soggetti ultrasessantacinquenni affetti da BPCO con comorbidità. La clinica della malattia nell'anziano è complicata dal coesistere di patologie non respiratorie, alcune delle quali possono essere aggravate dalla stessa terapia della BPCO²³. Infatti è in questi ultimi, dove più elevata è la prevalenza di BPCO, che esiste il maggior rischio di effetti collaterali rappresentati da candidosi orofaringea, ecchimosi e riassorbimento osseo. Tra questi l'effetto collaterale più temuto della terapia con CSI è l'aumentato rischio di fratture¹⁶. Sebbene uno studio osservazionale su di un elevato numero di pazienti anziani (133.000 pazienti di età superiore ai 65 anni) in terapia da 4 anni, non ha dimostrato alcun aumento di rischio di fratture per i pazienti trattati alle dosi di farmaco raccomandate²⁴, in un recente studio di coorte su 1.671 persone con diagnosi di ostruzione delle vie aeree trattate con CSI con un'età media di 80,6 anni, è stato dimostrato un aumento del rischio di frattura dose-correlato con l'esposizione a CSI²⁵. Altro effetto collaterale segnalato è l'aumentata incidenza di ematomi cutanei¹⁵. Gli studi clinici disponibili in letteratura consentono di affermare che la somministrazione di CSI, al dosaggio minimo efficace, deve essere riservata ai pazienti che presentano forme più avanzate di BPCO, caratterizzate da un'elevata frequenza di riacutizzazioni e deve essere associato ad un attento monitoraggio degli effetti collaterali a carico delle ossa. D'altro canto diversi studi hanno dimostrato che gli steroidi inalatori ri-

ducono la mortalità da cause cardiovascolari²⁶ e da neoplasia polmonare²⁷ in pazienti con BPCO. Gli steroidi inalatori riducono la frequenza delle riacutizzazioni e sono raccomandati nei pazienti con BPCO severa, ma l'associazione con i broncodilatatori comporta un significativo miglioramento nella funzionalità polmonare e dei sintomi rispetto al trattamento con i singoli farmaci²⁸. Il recente studio TORCH²⁹, trial randomizzato in doppio cieco che ha coinvolto 6112 soggetti con BPCO con età compresa tra i 40 e 80 anni per tre anni, non ha evidenziato l'attesa riduzione di mortalità per tutte le cause da parte del trattamento combinato, steroide più β -2-agonista *long-acting*, ma ha raggiunto la significatività sugli *outcome* secondari, come le riacutizzazioni, il miglioramento della qualità di vita, i valori della spirometria. Nessuna differenza sull'incidenza di eventi avversi sull'osso, ma un significativo aumento delle polmoniti. Una review sistematica di Wilt et al. mette in evidenza come la terapia inalatoria steroidea più β -2-agonista riduca la mortalità rispetto al placebo ed agli steroidi in monoterapia, ma non se comparata ai β -2-agonisti da soli³⁰. La BPCO è una malattia eterogenea e comprende un ampio range di fenotipi clinici che dipendono dalla gravità dell'enfisema, bronchite cronica, broncospasmo reversibile ed infiammazione delle piccole vie respiratorie. Non tutti questi fenotipi possono essere presenti nei soggetti inclusi nei trials clinici randomizzati e controllati (RCTs). Pertanto è difficile per il medico pratico conoscere quali evidenze degli RCTs applicare ai singoli pazienti, in particolare anziani. Un recente studio, che ha coinvolto 3.500 soggetti di età compresa tra 25 e 75 anni, ha dimostrato come le conclusioni dei più importanti RCTs, su cui si basano le Linee Guida GOLD, possono avere dei limiti di applicazione nella corrente pratica clinica. Infatti, circa il 90% dei pazienti arruolati nello studio che vivevano in comunità con BPCO in trattamento farmacologico non sarebbero stati

eleggibili per quegli RCTs³¹. Gli anziani sono sistematicamente esclusi dai trias clinici randomizzati per "l'età di per sé", presenza di comorbidità e fragilità, decadimento cognitivo³². Le Linee Guida sul trattamento della BPCO sono costruite su raccomandazioni di evidenza tratte da RCTs e revisioni sistematiche della letteratura e, sebbene i dati dei trials randomizzati siano condotti su ampie popolazioni, questo non implica che i risultati possano essere estrapolati su larga scala nella popolazione anziana non selezionata: prima di affermare "alto grado di evidenza", dobbiamo considerare come un dato, pur altamente significativo, sia da estendere alla pratica clinica e possa essere esteso alla nostra popolazione target. La "questione" pertanto resta aperta.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic pulmonary disease*. NHLBI/WHO Workshop Report, Update 2003.
- 2 Celli BR, MacNee W. *ATS/ERS Task Force. Standard for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper*. Eur Respir J 2004;23:932-94.
- 3 Pauwels RA, Rabe KF. *Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Lancet 2004;364:613-20.
- 4 Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. *Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projects*. Eur Respir J 2006;27:397-412.
- 5 Chen JC, Mannino MD. *Worldwide epidemiology of COPD*. Cur Op Pulm Med 1999;5:3-9.
- 6 ISTAT: Istituto Nazionale di Statistica. *Le condizioni di salute degli italiani - Anno 1999*. <http://www.istat.it/anumital/astaset/sanit.htm>
- 7 Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. *The nature of small airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2004;350:2645-53.
- 8 Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. *The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2004;350:1005-12.
- 9 Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. *Effects of smokes intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study*. JAMA 1994;272:1497-505.
- 10 Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. *Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease*. JAMA 2003;290:2301-12.
- 11 Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. *Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force*. Eur Respir J 1995;8:1398-420.
- 12 Abete P, Testa G, Della Morte D, Gazzella F, Galizia G, D'ambrosio D, et al. *La comorbidità nell'anziano: epidemiologia e caratteristiche cliniche*. Giornale di Gerontologia 2004;52:267-72.
- 13 Gan WQ, Man SF, Sin DD. *Effects of inhaled corticosteroids on sputum cell counts in stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis*. BMC Pulm Med 2005;5:3.
- 14 Ozol D, Aysan T, Solak ZA, Mogulkoc N, Veral A, Sebik F. *The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients*. Respir Med 2005;99:1494-500.
- 15 Pauwels RA, Löfdhal CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. *Long-term treatment with inhaled budesonide in person with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 1999;340:1948-53.
- 16 The Lung Health Study Research Group. *Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2000;343:1902-9.
- 17 Burge PS, Caverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. *Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial*. Br Med J 2000;320:1297-303.
- 18 Soriano JB, Vesto J, Pride NB, Kiri V, Maden C, Maier WC. *Survival in COPD patients after use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice*. Eur Respir J 2002;20:819-25.
- 19 Calverly P, Pauwels RA, Vesto G, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. *Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial*. Lancet 2003;361:449-56.
- 20 Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, Anthonisen NR. *Inhaled corticosteroids and mortality in COPD*. Chest 2006;130:640-6.
- 21 Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS. *Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 2005;60:992-7.
- 22 Vetsbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. *Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial*. Lancet 1999;353:1819-23.
- 23 Urso DL, Luchetti L. *Efficacia e sicurezza dei farmaci*

- broncodilatatori nel paziente anziano affetto da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)*. Giornale di Gerontologia 2005;53:75-8.
- ²⁴ Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P. *Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture*. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:83-8.
- ²⁵ Hubbard R, Tattersfield A, Smith C, West J, Smeeth L, Fletcher A. *Use of inhaled corticosteroids and the risk of fracture*. Chest 2006;4:12-8.
- ²⁶ Huiart L, Ernst P, Ranouil X, Suissa S. *Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD*. Eur Respir J 2005;25:634-9.
- ²⁷ Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonnell MB, Udris EM, Au DH. *Inhaled corticosteroids and risk of cancer among patients with COPD*. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:712-9.
- ²⁸ Wise RA, Tashkin DP. *Optimizing treatment of chronic obstructive pulmonary disease: an assessment of current therapies*. Am J Med 2007;120(Suppl 1):S4-13.
- ²⁹ Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2007;356:775-89.
- ³⁰ Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. *Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline*. Ann Intern Med 2007;147:639-53.
- ³¹ Travers J, Marsh S, Caldwell B, Williams M, Aldington S, Weatherall M, et al. *External validity of randomized controlled trials in COPD*. Respir Med 2007;101:1313-20.
- ³² Witham MD, McMurdo MET. *How to get older people included in clinical studies*. Drugs Aging 2007;24:187-96.



CASO CLINICO

CASE REPORT

Iperensione arteriosa refrattaria al trattamento convenzionale: un raro caso di iperaldosteronismo in una donna anziana

Hypertension refractory to standard treatment: a rare case of primary aldosteronism in an elderly woman

G. CASTELLANO, F. MICILLO, F. AFFUSO

Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università
"Federico II" di Napoli

Arterial hypertension is the major risk factor for cardiovascular disease. We report the case of a 79-year-old woman with a history of arterial hypertension, suddenly became refractory to polytherapy due to the onset of primary aldosteronism. This case emphasizes that we cannot exclude *a priori* an endocrine etiology of arterial hypertension in elderly.

Key words: Secondary arterial hypertension • Primary Aldosteronism • Elderly

Introduzione

L'incidenza e la prevalenza dell'ipertensione arteriosa, principale fattore di rischio per malattia cardio- e cerebro-vascolare, mostrano un continuo incremento nonostante le crescenti strategie diagnostico-terapeutiche. Tra le possibili cause vanno annoverate l'invecchiamento della popolazione, l'ineadeguatezza di alcune scelte terapeutiche e la scarsa compliance, specialmente da parte dei pazienti più anziani. In particolare, la maggiore prevalenza dell'ipertensione arteriosa, che si registra nelle fasce di età più avanzate, va attribuita ai processi di fibrosclerosi vasale, all'aumento delle resistenze vascolari periferiche, alla minore sensibilità dei recettori β -adrenergici periferici ed alla progressione della malattia aterosclerotica. Una frequente complicanza dell'ipertensione arteriosa mal controllata è rappresentata dal danno cerebrovascolare cronico, infatti i principali fattori di rischio per demenza vascolare sono gli elevati livelli pressori e l'età avanzata¹. È dunque necessario sottolineare l'importanza di una diagnosi precoce e di una terapia efficace dell'ipertensione arteriosa. Tuttavia, nei pazienti anziani la comorbidità ed il trattamento polifarmacologico complicano la scelta terapeutica, che risulta inefficace in caso di mancato riconoscimento di forme di ipertensione arteriosa ad eziologia secondaria.

Il caso clinico proposto vuole enfatizzare l'importanza di un'attenta valutazione diagnostica nei pazienti ipertesi e sottolineare come il mancato riconoscimento di cause secondarie determini una cattiva gestione terapeutica con scarsi risultati.

■ Corrispondenza: Flora Affuso, Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università "Federico II" di Napoli, via S. Pansini 5, 80131 Napoli, Italia
- Tel. +39 081 7463737 - Fax +39 081 7463737 - E-mail: floraaffuso@libero.it



Caso clinico

Si riporta il caso clinico di una donna di 79 anni, con storia di cardiopatia ischemica, diabete mellito tipo 2, dislipidemia mista, ipertesa da oltre 6 anni divenuta improvvisamente refrattaria alla terapia anti-ipertensiva che per anni aveva garantito un ottimo controllo pressorio.

Al momento della prima osservazione la paziente riferiva scarso controllo pressorio da circa tre mesi, con valori superiori a 180/95 mmHg, nonostante terapia con Idroclorotiazide 12,5 mg/die, Ramipril 5 mg/die e Olmesartan 20 mg/die. All'atto del ricovero la paziente era asintomatica sebbene la pressione arteriosa rilevata fosse 200/100 mmHg. Gli esami ematochimici di routine evidenziavano marcata ipokaliemia e scarso compenso glicometabolico (Tab. I). Il riscontro di ipokaliemia nonostante la terapia con ACE inibitori e sartani era fortemente indicativa di iperaldosteronismo. Dopo un periodo di *wash out* farmacologico della durata di due settimane, durante il quale la pressione veniva controllata solo con Amlodipina 10 mg/die, si ripetevano gli esami ematochimici di routine, gli elettroliti urinari e gli ormoni surrenalici. I risultati supportavano la diagnosi di ipertensione arteriosa secondaria ad iperaldosteronismo primario (Tab. II). Per completamento ed ulteriore conferma diagnostica si richiedeva risonanza magnetica delle ghiandole surrenali, che evidenziava un nodulo di 20 mm nella regione posteriore della ghiandola sinistra, suggestivo per lesione adenomatosa, con ghiandola destra nella norma.

Sulla base di questi risultati si modificava la terapia farmacologica, aggiungendo all'Amlodipina il Canrenone alla dose di 100 mg/die. Tale intervento terapeutico determinava una rapi-

da normalizzazione dei valori pressori (140/70 mmHg) ed il ripristino della kalemia (potassio 4,8 mmol/l).

Sebbene l'approccio chirurgico rappresenti il *gold standard* per il trattamento dell'adenoma del surrene, si optava per il trattamento medico a lungo termine in considerazione dell'età della paziente e dell'ottima risposta alla terapia farmacologica.

Discussione

Il caso clinico descritto sottolinea che l'identificazione delle cause di ipertensione arteriosa secondaria e la terapia mirata permettono una rapida normalizzazione dei valori pressori.

La peculiarità di questo caso è rappresentata dall'insorgenza di iperaldosteronismo primario in una donna anziana, già affetta da ipertensione arteriosa essenziale in buon controllo farmacologico, che si manifesta con improvvisa refrattarietà al trattamento anti-ipertensivo.

L'ipertensione arteriosa secondaria ha una prevalenza ancora non ben definita, che varia dal 5% nei giovani al 10% negli anziani ². La maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa secondaria riscontrata nelle fasce di età più avanzata può essere ricondotta alla progressione della malattia aterosclerotica responsabile negli anni di una maggiore incidenza di ipertensione renale e nefro-vascolare, mentre l'eziologia endocrina prevale nelle fasce di età più giovani ²⁻⁴.

In particolare l'iperaldosteronismo primario rappresenta la causa più frequente di ipertensione arteriosa su base endocrina, con massima incidenza nella quarta decade di vita ⁴⁻⁵. In realtà l'iperaldosteronismo è stato a lungo considerato una causa rara di ipertensione arteriosa, con una

Tab. I. Esami ematochimici.

		Valori di riferimento
Na+	139 mmol/l	135-148
K+	2,8 mmol/l	3,5-5,3
Urea	55 mg/dl	18-53
Creatinina	1,1 mg/dl	0,5-1,2
Microalbuminuria	229 mg/l	20-200
Glicemia	163 mg/dl	60-110
Fruttosamina	422 Umol/l	200-283
Emoglobina glicosilata	10,5%	< 6

Tab. II. Risultati.

		Valori di riferimento
K+ urine	36,6 mmol/24 ore	25-125
Na+ urine	37,4 mmol/24 ore	40-200
Aldosterone	supino	30,8 ng/dl
	seduto	51,67 ng/dl
Attività reninica plasmatica (PRA)	1,6 ng/ml/ore	1,9-3,7
Rapporto aldosterone/PRA	25,7	< 20

prevalenza stimata di circa l'1%, ma dati recenti, ottenuti dal perfezionamento delle tecniche diagnostiche, suggeriscono che essa arrivi fino al 10%⁶⁻¹³. Inoltre la prevalenza dell'iperaldosteronismo primario aumenta progressivamente all'aumentare della severità dell'ipertensione arteriosa, dal 2% nei pazienti allo stadio 1 all'8 e al 13% nei pazienti rispettivamente allo stadio 2 e 3⁴. L'iperaldosteronismo primario riconosce tre possibili cause: adenoma, iperplasia o carcinoma surrenalico e può manifestarsi con ipertensione arteriosa di grado severo associata a livelli di kalemia normali-bassi^{5,6}. Nel caso discusso la marcata ipokaliemia nonostante la terapia con ACE inibitori e sartani ha sicuramente agevolato l'iter diagnostico. Questo caso clinico suggerisce di non sottovalutare l'ipotesi di iperaldosteronismo primario come causa di ipertensione arteriosa secondaria anche in pazienti anziani e normoka-

liemici, in modo particolare in caso di ipertensione resistente alla terapia anti-ipertensiva standard^{5,6,12,14-16}. Quindi, in caso di refrattarietà alla terapia, specie se di recente insorgenza, sarebbe più indicato rivalutare una precedente diagnosi di ipertensione arteriosa essenziale, piuttosto che ricorrere a schemi terapeutici più aggressivi. Purtroppo nei soggetti anziani l'iter diagnostico-terapeutico delle patologie endocrine può risultare più complesso a causa della bassa prevalenza in queste fasce di età, della mancanza di segni e sintomi patognomonici e dell'elevata frequenza di forme atipiche.

In conclusione il caso clinico presentato suggerisce di non escludere a priori negli anziani l'eziologia endocrina, sebbene rara, di ipertensione arteriosa e di indagare su eventuali cause secondarie in tutti i pazienti ipertesi refrattari alla terapia.

L'ipertensione arteriosa è uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare. Si riporta il caso clinico di una donna di 79 anni con storia di ipertensione arteriosa, divenuta improvvisamente refrattaria alla terapia per insorgenza di iperaldosteronismo primitivo. Questo caso offre la possibilità di sottolineare l'importanza di una

scrupolosa valutazione dell'ipertensione arteriosa nel paziente anziano, non escludendo a priori la possibilità di una forma secondaria a malattia endocrina.

Parole chiave: Ipertensione arteriosa secondaria • Iperaldosteronismo • Anziani

BIBLIOGRAFIA

- Luis CA, Loewenstein DA, Acevedo A, Barker WW, Dura R. *Mild cognitive impairment: directions for future research*. *Neurology* 2003;61:438-44.
- Anderson GH, Blakeman N, Streeten DH. *The effects of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients*. *J Hypertens* 1994;12:609-15.
- Kohara K. *Clinical characteristics of secondary hypertension in the elderly*. *Nippon Rinsho* 2005;63:1091-5.
- Pimenta E, Calhoun DA. *Primary Aldosteronism: diagnosis and treatment*. *J Clin Hypertens* 2006;8:887-93.
- Nussberger J. *Investigating mineralcorticoid hypertension*. *J Hypertens* 2003;21(Suppl):25-30.
- Young WF Jr. *Minireview: primary aldosteronism – changing concepts in diagnosis and treatment*. *Endocrinology* 2003;144:2208-13.
- Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. *Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents*. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1045-50.
- Olivieri O, Ciacciarelli A, Signorelli D, Zizzolo F, Guarini P, Pavan C, et al. *Aldosterone to Renin ratio in a primary care setting: the Bussolengo study*. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4221-6.
- Ganguly A. *Prevalence of primary aldosteronism in un-*
- selected hypertensive populations: screening and definitive diagnosis*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4002-4.
- Lim PO, MacDonald TM. *Primary aldosteronism, diagnosed by the aldosterone to renin ratio, is a common cause of hypertension*. *Clin Endocrinol* 2003;59:427-30.
- Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, et al. *High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after "non-selective" screening of hypertensive patients*. *J Hypertens* 2003;21:2149-57.
- Seiler L, Reincke M. *The aldosterone to renin ratio in secondary hypertension*. *Herz* 2003;28:686-91.
- Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. *High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension*. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;21:315-8.
- Denolle T, Hanon O, Mounier-Vehier C, Marquand A, Fauvel JP, Laurent P, et al. *What tests should be conducted for secondary arterial hypertension in hypertensive patients resistant to treatment?* *Arch Mal Vaiss* 2000;93:1037-9.
- Rossi E, Regolisti G, Negro A, Sani C, Davoli S, Perazzoli F. *High prevalence of primary aldosteronism using potassium-sparing diuretic plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives*. *Am J Hypertens* 2002;15:896-902.
- Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar BB, Weissman P. *Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension*. *Hypertension* 2002;40:897-902.



L'azitromicina nel trattamento della gastroparesi diabetica nell'anziano: un caso clinico

"Azithromycin" in an old woman with diabetic gastroparesis

L. SUTERA, G. FAZIO, V. BRUCATO, G. MARCHESE, L.J. DOMINGUEZ,
G. COSTANZA, M. BARBAGALLO

U.O. Geriatria, Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti,
Università di Palermo

Background: Autonomic diabetic neuropathy is a challenging chronic complication of long-standing diabetes manifested with hypotension, syncope, gastroparesis, diarrhoea, constipation, bladder dysfunction, sexual dysfunction, cardiac arrest and/or sudden death.

Objective: We present a case of diabetic gastroparesis in an old woman.

Methods and Results: An 83 year-old woman with 40-year history of type 2 diabetes was admitted with hypoglycaemia, malnutrition, persistent vomiting and obstinate constipation. After several unsuccessful attempts with different therapies, we administered intravenous azithromycin (500 mg/day). After three days of treatment, vomiting was resolved and the patient evacuated normal faeces with notable improvement in the general conditions and metabolic control.

Conclusions: The macrolide antibiotic azithromycin, with strong prokinetic properties, is a therapeutical option in the treatment of diabetic gastroparesis.

Key words: Diabetes mellitus • Diabetic neuropathy • Azithromycin • Erythromycin • Diabetic gastroparesis

Introduzione

La neuropatia diabetica (ND) è una delle più comuni complicazioni croniche del diabete mellito e può colpire quasi ogni organo e apparato del corpo umano¹. Non vi è un'unica ND; vi è, anzi, un'ampia varietà di sindromi, che coinvolgono il sistema nervoso periferico e il sistema nervoso autonomo, causate da un altrettanto ampio spettro di meccanismi patogenetici².

Patogenesi

La patogenesi della neuropatia diabetica è quasi certamente di natura multifattoriale. Giocano un ruolo importante la predisposizione genetica, meccanismi di natura immunitaria, l'ipossia endoneurale, l'aumentato stress ossidativo.



Ricerche, condotte sia sull'uomo che su animali da esperimento, hanno dimostrato che un importante contributo alla neuropatia diabetica è fornito dalla perdita progressiva di fibre nervose, associata al decadimento progressivo della funzione nervosa. Nei pazienti diabetici si evidenzia, inoltre, una soppressione della rigenerazione delle fibre nervose. Le possibili cause di polineuropatia includono l'accumulo di sorbitolo, alterazioni a carico del metabolismo degli acidi grassi essenziali, glicosilazione non enzimatica delle proteine e interferenza sull'azione dei fattori della crescita^{1,2}.

Neuropatia autonomia

Si può presentare in diversi modi: ipotensione ortostatica e sincope, arresto cardiorespiratorio e morte improvvisa, disfunzioni gastrointestinali (comprese gastroparesi, diarrea, costipazione e incontinenza), disfunzione o paralisi della vescica, disfunzioni erettile ed eiaculatorie, disfunzioni sessuali femminili e disturbi della sudorazione².

DISFUNZIONE GASTROINTESTINALE

La gastroparesi diabetorum è stata studiata per la prima volta da Kassander nel 1954. Colpisce circa il 50% dei pazienti con diabete mellito di tipo 1 e 2³.

I determinanti dello svuotamento gastrico sono l'insieme delle funzioni neuromuscolari, attività mioelettriche e contrattili dello stomaco, controllate dal sistema nervoso estrinseco ed intrinseco; le caratteristiche fisiche e caloriche dei cibi; la composizione del pasto; gli ormoni gastrointestinali e i meccanismi di regolazione retroattiva a partenza dall'intestino⁴. Gli eventi motori, che intervengono nel processo di svuotamento gastrico post-prandiale, comprendono il rilasciamento del fondo gastrico, per accogliere il cibo ingerito, mediato da fibre efferenti vagali e dalle vie nitrergiche, lo svuotamento del fondo, e le contrazioni peristaltiche del corpo ed antro per miscelare, tritare il cibo e poi, dopo una fase di latenza di 30-40 minuti, svuotare il chimo nel duodeno⁵. La secrezione acida gastrica è regolata da numerosi fattori chimici, nervosi e ormonali. I principali agenti stimolanti sono la gastrina e le fibre vagali post-gangliari, che agiscono sui recettori muscarinici colinergici delle cellule parietali. La motilità gastrica è regolata dalla motilina, peptide che determina

contrazione della muscolatura digestiva, importante per l'avanzamento del contenuto gastrico digerito; la sua attivazione è legata alla liberazione dell'acetilcolina. Nella gastroparesi diabetica i livelli di motilina sono aumentati o normali mentre forse manca l'attivazione colinergica. La colecistochinina inibisce lo svuotamento gastrico. In un soggetto diabetico i livelli di colecistochinina sono elevati e quindi predispongono alla gastroparesi. Il polipeptide pancreatico e la somatostatina diminuiscono la secrezione e la motilità gastrica. L'iperglicemia ritarda lo svuotamento gastrico sia nell'individuo normale che diabetico (l'insulina promuove la secrezione di questi ormoni). Esiste una correlazione inversa tra svuotamento gastrico e iperglicemia, quando questa è superiore ai 180 mg/dl. È stata osservata una correlazione tra i livelli di Hb glicosilata ed il grado di gastroparesi, suggerendo che l'alterazione della motilità gastrica è tanto grave quanto maggiore è il tempo di mantenimento dello stato iperglicemico. I meccanismi che mediano le azioni dell'iperglicemia a livello gastrico restano poco studiati. Inoltre, la recente ricca documentazione delle interferenze delle variazioni glicemiche acute sulla funzione motoria e sensitiva gastrointestinale rafforza l'idea di una patogenesi multifattoriale delle alterazioni della funzione motoria gastrica nel soggetto diabetico⁶.

Caso clinico

Donna di 83 anni, casalinga, residente in casa di riposo da dieci anni. Anamnesi fisiologica: III elementare, incontinenza doppia, adentula, da circa due anni in decubito obbligato supino. Anamnesi patologica: dall'età di 43 anni diabete mellito tipo 2, in trattamento insulinico da dieci. A 75 anni ricovero per ictus cerebri emorragico temporo-parieto occipitale sinistro e da epoca imprecisata IRC.

Motivo del ricovero in Unità Ospedaliera geriatrica per acuti: diabete mellito di tipo 2 con ripetute crisi ipoglicemiche, nonostante basse dosi di insulina. Altri problemi: insufficienza renale cronica di grado lieve-moderato, anemia normocromica macrocitica iporigenerativa, demenza di grado severo; broncopolmonite in fase di risoluzione; sepsi delle vie urinarie; diverticolosi del sigma; cheilite angolare.

Valutazione funzionale geriatrica: ADL premorbo: 0%; IADL 0/8. All'ingresso: ADL: 0%; al-

la dimissione: ADL: 0%. GDS non valutabile. M.M.S.E: 5,5/30. CIRS: indice di severità della comorbidità: 2,46; indice di comorbidità complessa: 6/13, Tinetti scale: 1/28; MNA: 0.

Esami ematochimici nella norma: LDH, CPK, CK-MB, transaminasi, bilirubina totale frazionata, amilasi, lipasi, gamma-GT. Esami ematochimici alterati: glicemia 55 mg/dl; azotemia 94 mg/dl; creatininemia 2,34 mg/dl; Na/K 144/5,62 mEq/l; Hb glicata: 9% (vn fino a 6,5%); g.r. 2.930.000; proteine totali 5,6 gr/dl; albumina: 2,36 g/dl; sideremia 15 mg/dl; ferritinemia: 70 mg/dl; transferrinemia 115 mg/dl; col. tot: 132 mg/dl e trigliceridi: 112 mg/dl.

Esami strumentali: ECG: ritmo sinusale con extrasistolia sopraventricolare frequente. Emiblocco sinistro anteriore.

TC encefalo: esame eseguito in condizioni di base. Ipodensità parieto-occipitale sinistra con ectasia del corno posteriore del ventricolo laterale da esiti. Ipodensità periventricolare su base ipossico-cronica. Ampliamento degli spazi liquorali alle insule. Linea mediana in asse.

Ecografia addome superiore: fegato nei limiti di volume ad ecostruttura omogenea. Colecisti ben distesa con piccola quantità di sabbia. Vena porta, vie biliari intraepatiche e pancreas non visualizzabili. Milza nei limiti di volume, omogenea. Rene destro ai limiti inferiori di norma (DL 8 cm) con spessore corticale di 9 mm. Non si apprezzano calcoli. Rene sinistro di normale volume, si segnalano piccole cisti del seno renale, spessore corticale normale. Aorta di calibro normale.

RX torace: esame eseguito in clinostatismo nella sola proiezione A-P. Diffuso addensamento del campo polmonare supero-medio-inferiore di sinistra riferibile a processo broncopneumonico. Coesiste addensamento parenchimale di analogo significato in sede basale destra. Emidiaframmi regolari con seno costofrenico destro pacato, velato il controlaterale. O.C. non valutabile.

RX diretta addome: assenza di livelli idroaerei e di falci aeree sottodiaframmatiche. Scarsa massificazione del retto.

TC addome: esame eseguito nelle sole condizioni di base. Fegato di normale morfovolumetria, a densità nel complesso omogenea. Colecisti alitiasica. Pancreas in involuzione fibro-adiposa. Normale aspetto di milza e surreni. Reni con riduzione della quota corticale. Vescica non repleta per la presenza di catetere vescicale, non valutabile. Utero lievemente aumentato, a densità disomogenea. Ceco-ascendente modicamente

sovradisteso a contenuto iperdenso. Diverticolosi del sigma. Calcificazioni dell'asse aortoiliaco-femorale e dell'arteria splenica. Minima quota di versamento alla tasca del Morrison e nella doccia parieto-colica di destra. Assenza di linfonodi significativamente aumentati di volume e di aria libera in addome.

Esofagogastroduodenoscopia: paziente poco collaborante, per quanto valutabile assenza di peristalsi.

Consulenza chirurgica: paziente con alvo chiuso da circa una settimana. Addome non ben valutabile in quanto la paziente utilizza la muscolatura addominale per ausilio alla respirazione. All'esplorazione digitoanorettale ampolla priva di contenuto.

Rettocolonscopia: esplorazione condotta fino al traverso, ove, per altro, si individuano diverse scibale fecali. A parte diverticoli multipli del sigma ed edema marcato della mucosa con muco abbondante, adeso alla mucosa, non si segnalano lesioni organiche stenose e/o produttive a carico del tratto esplorato. Si segnala totale assenza di peristalsi, anche nel senso di mancata risposta all'insufflazione. Conclusioni diagnostiche: *inertia coli*.

Per le condizioni cliniche generali della paziente e per la mancata collaborazione non è stato possibile eseguire altri esami strumentali ai fini diagnostici.

Decorso clinico: durante la degenza, la paziente presentava ripetuti episodi di vomito, ostinata costipazione e iponutrizione. È stata praticata terapia con procinetici: Meclopramide i.m.; Domperidone per os; Prostigmina e Bepanten (Dexpanthenolo) 1 fl x3 per 10 gg. È stato, inoltre, posizionato sondino naso-gastrico e praticati giornalieri clisteri evacuativi; senza alcun beneficio in merito alla stipsi.

Successivamente, è stato somministrato un macrolide, l'azitromicina 500 mg in soluzione fisiologica e.v. per tre giorni, che ha portato la paziente a vuotare l'avo. Dopo tre giorni di trattamento, si sono ridotti gli episodi di vomito, la paziente ha iniziato una dieta semiliquida e si è risolta la costipazione.

Discussione

Il diabete mellito è una delle malattie maggiormente prevalenti nel mondo occidentale. Circa il 50% dei pazienti con diabete, da oltre 25 anni, sviluppano neuropatia, quindi sono

colpiti soprattutto i soggetti anziani. Circa il 30% degli ospedalizzati ed il 20% degli abitanti in comunità presentano neuropatia periferica. Il più importante fattore di rischio è l'iperglicemia. Molto è stato giustamente detto e scritto riguardo alla necessità del controllo glicemico, nonché sulle complicazioni potenziali unite a questa malattia. Ciononostante, facendo riferimento alle complicazioni del diabete, le discussioni tendono ad incentrarsi sulla retinopatia, sulla nefropatia e sul piede diabetico. Di conseguenza, la neuropatia diabetica autonoma è un'entità molto meno conosciuta e la sua importanza clinica, nonché la sua prevalenza e il suo trattamento, sono stati sottovalutati. Al momento, la sola chiave di prevenzione e minimizzazione delle complicazioni neuropatiche consiste in un controllo glicemico efficiente⁷.

La gastroparesi diabetica costituisce un problema di difficile gestione clinica e per la quale esistono limitate evidenze terapeutiche. Il trattamento prevede: dieta ricca di fibre, liquidi ipertonici, nei casi più gravi dieta liquida o dieta parenterale, o dieta attraverso digiuno-stomia; terapia chirurgica nei casi più gravi e terapia farmacologica con metoclopramide (ha

antibiotica saranno il futuro del trattamento per la dispepsia e la gastroparesi diabetica.

La neuropatia diabetica (ND) è una delle più comuni complicanze croniche del diabete mellito e può interessare qualunque organo ed apparato, in un'ampia varietà di sindromi, che coinvolgono il sistema nervoso sia periferico che autonomo. La neuropatia diabetica autonoma è un'entità molto meno conosciuta, e la sua importanza clinica, nonché la sua prevalenza e il suo trattamento sono stati sottovalutati. Stitichezza, diarrea e gastroparesi diabetorum sono tutte manifestazioni della neuropatia autonomia diabetica. La gastroparesi diabetica costituisce un problema di difficile gestione clinica e per la quale esistono limitate evidenze terapeutiche.

Caso clinico: Presentiamo il caso clinico di una donna di 83 anni, con storia di diabete mellito di

azione antidopaminergica, accelera lo avanzamento gastrico, inibisce il rilassamento del fondo e coordina la motilità gastrica, pilorica e duodenale con effetto procinetico); domperidone (è un antagonista dopaminergico aspecifico, non oltrepassa la barriera ematoencefalica, determinando meno effetti avversi rispetto alla metoclopramide); cisapride (è un agente procinetico, che facilita la liberazione dell'acetilcolina a livello del plesso nervoso del tratto gastrointestinale e migliora l'avanzamento gastrico ma è cardiotossico); eritromicina e altri macrolidi (stimolano la peristalsi intestinale in quanto si legano al recettore della motilina determinando la contrazione gastrica)⁸⁻¹⁰.

Conclusioni

L'azitromicina, facente parte della famiglia dei macrolidi come l'eritromicina, potrebbe anche rappresentare un'effettiva alternativa terapeutica nel trattamento della gastroparesi diabetica, specialmente quando gli altri presidi terapeutici risultano essere inefficaci. Inoltre, nuovi macrolidi con attività procinetica e privi di attività

tipo 2 da circa 40 anni con IRC e neuropatia diabetica, ricoverata presso la nostra Unità di Geriatria per crisi ipoglicemiche. Durante la degenza la paziente presentava ripetuti episodi di vomito, ostinata costipazione e iponutrizione. Sono stati praticati agenti procinetici (metoclopramide, prostigmina, dexpantenolo) senza alcun beneficio. Abbiamo poi somministrato l'azitromicina 500 mg per e.v. e, dopo tre giorni di trattamento, si sono ridotti gli episodi di vomito, la paziente ha iniziato una dieta semiliquida e si è risolta la costipazione.

Conclusioni: Come l'eritromicina, altri antibiotici macrolidi, quali la claritromicina e l'azitromicina, potrebbero essere indicati per il trattamento della gastroparesi diabetica nei soggetti anziani, soprattutto quando gli altri presidi farmacologici risultano inefficaci.

Parole chiave: Diabete mellito • Neuropatia diabetica • Azitromicina • Eritromicina • Gastroparesi diabetica

BIBLIOGRAFIA

- ¹ DUBY JJ, CAMPBELL RK, SETTER SM, WHITE JR, RASMUSSEN KA. *Diabetic neuropathy: an intensive review*. Am J Health Syst Pharm 2004;61:160-73.
- ² VINIK AI, MASER RE, MITCHELL BD, FREEMAN R. *Diabetic autonomic neuropathy*. Diabetes Care 2003;26:1553-79.
- ³ KASSANDER P. *Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabetorum)*. Ann Intern Med 1958;48:797-812.
- ⁴ STACHER G. *Diabetes mellitus and the stomach*. Diabetologia 2001;44:1080-93.
- ⁵ PARK MI, CAMILLERI M. *Gastroparesis: clinical update*. Am J Gastroenterol 2006;101:1129-39.
- ⁶ STASSEN MP. *Diabetic gastroparesis*. Rev Med Liege 2005;60:509-15.
- ⁷ SYED AA, RATTANSINGH A, FURTADO SD. *Current perspectives on the management of gastroparesis*. J Postgrad Med 2005;51:54-60.
- ⁸ GALLIGAN JJ, VANNER S. *Basic and clinical pharmacology of new motility promoting agents*. Neurogastroenterol Motil 2005;17:643-53.
- ⁹ ARTS J, CAENEPEEL P, VERBEKE K, TACK J. *Influence of erythromycin on gastric emptying and meal related symptoms in functional dyspepsia with delayed gastric emptying*. Gut 2005;54:455-60.
- ¹⁰ LUKE DR, FOULDS G, COHEN SF, LEVY B. *Safety, toleration, and pharmacokinetics of intravenous azithromycin*. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2577-81.