

volume 4
ISSUE 4
2016 November



QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

Editor in Chief
Roberto Nardi

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

**Dalle evidenze alla pratica clinica: emorragia del tratto
digestivo superiore, pancreatite acuta, sepsi ed osteoporosi.
Il contributo dei giovani internisti FADOI**

Guest Editors: P. Gnerre, R. Nardi

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Mauro Campanini, Novara, Italy

PRESIDENTE ELETTO

Andrea Fontanella, *Napoli, Italy*

PAST PRESIDENT

Carlo Nozzoli, *Firenze, Italy*

SEGRETARIO

Giuseppe Augello, *Canicattì (AG), Italy*

TESORIERE

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

DIRETTORE RIVISTA ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Roberto Nardi, *Bologna, Italy*

RESPONSABILE RAPPORTI SOCIETÀ SCIENTIFICHE E ISTITUZIONI

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti, *Roma, Italy*

RESPONSABILE SITO NAZIONALE

Francesco Cipollini, *Ascoli Piceno, Italy*

DELEGATO FADOI ITALIAN STROKE ORGANIZATION

Michele Stornello, *Siracusa, Italy*

COMMISSIONE FADOI GIOVANI

Paola Gnerre, *Savona, Italy*

Fondazione FADOI - Organigramma

PRESIDENTE

Giorgio Vescovo, Padova, Italy

COORDINATORE

Domenico Panuccio, *Bologna, Italy*

DIRETTORE SCIENTIFICO

Gualberto Gussoni, *Milano, Italy*

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE ED AGGIORNAMENTO

Mauro Silingardi, *Guastalla (RE), Italy*

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA

Giancarlo Agnelli, *Perugia, Italy*

CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE

Consigliere	Paolo Arullani, <i>Roma, Italy</i>
Consigliere	Davide Croce, <i>Castellanza (VA), Italy</i>
Consigliere	Francesco D'Amore, <i>Roma, Italy</i>
Consigliere	Salvatore Di Rosa, <i>Palermo, Italy</i>
Consigliere	Sandro Fontana, <i>Biella, Italy</i>
Consigliere	Ranieri Guerra, <i>Roma, Italy</i>
Consigliere	Ido Iori, <i>Reggio Emilia, Italy</i>
Consigliere	Giovanni Mathieu, <i>Pinerolo (TO), Italy</i>
Consigliere	Cecilia Politi, <i>Isernia, Italy</i>

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

RASSEGNE

Gestione del paziente con sanguinamento dal tratto digestivo superiore di origine non varicosa: dall'evidenza alla pratica clinica.	1
<i>M. Zippi, C. Marzano, M. Frualdo, L. Mucci, M. Zanon, C. Cassieri, P. Gnerre, P. Crispino</i>	
La gestione del paziente con pancreatite acuta: dalle evidenze alla pratica clinica	8
<i>Gruppo Giovani: C. Cenci, T. Restuccia, P. Gnerre, I. Chiti, L. Betti Gruppo Ecografia: M. Micati, C. Tana</i>	
La gestione del paziente settico: dall'evidenza in letteratura alla pratica clinica.	34
<i>R. Gerloni, L. Mucci, C. Casati, A. Crociani, O. Para, E. Benetti, P. Gnerre, A. Bovero, E. Romagnoli, N. Tarquinio, C. Canale, D. Brancato, L. Massarelli, S. Piras</i>	
Management del paziente con osteoporosi: dall'evidenza alla pratica clinica.	63
<i>I. Ambrosino, A. Riccardo, P. Gnerre, L. Castelnovo, R. Muscariello, M. Vacante</i>	

Gestione del paziente con sanguinamento dal tratto digestivo superiore di origine non varicosa: dall'evidenza alla pratica clinica

Maddalena Zippi,¹ Chiara Marzano,¹ Mariella Frualdo,² Luciano Mucci,³ Marta Zanon,⁴ Claudio Cassieri,¹ Paola Gnerre,⁵ Pietro Crispino⁶

¹Unità di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale Sandro Pertini, Roma; ²Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza, Ospedale di Ciriè, Torino; ³Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, Ospedale Santa Croce, Fano; ⁴Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, Ospedale dell'Angelo, Venezia; ⁵Unità di Medicina, Ospedale San Paolo, Savona; ⁶Unità Operativa Complessa di Medicina Interna e d'Urgenza, Ospedale di Lagonegro, Potenza, Italia

RIASSUNTO

Un gruppo multidisciplinare composto da sette esperti ha sviluppato questo aggiornamento sulle raccomandazioni inerenti la gestione dell'emorragia digestiva del tratto gastroenterico prossimale (UGIB), a partire dalle linee guida del 2013. L'analisi è stata effettuata mediante l'utilizzo del metodo *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*. Le raccomandazioni enfatizzano sia la stratificazione precoce del rischio mediante l'utilizzo di *score* validati prognostici che l'endoscopia d'urgenza (entro 24 ore). L'emostasi endoscopica rimane l'indicazione principale per le lesioni ad alto rischio con l'ausilio di clips o termocoagulazione, da soli o in combinazione con l'iniezione di adrenalina. Il *second-look* endoscopico può essere utile nei pazienti selezionati ad alto rischio ma non è raccomandato di routine. La terapia con inibitori di pompa protonica (PPI) endovena ad alte dosi dopo emostasi endoscopica si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di risanguinamento e la mortalità nei pazienti con lesioni ad alto rischio. Nonostante alcuni pazienti selezionati possano anche essere dimessi subito dopo l'endoscopia, i pazienti ad alto rischio dovrebbero essere ricoverati in ospedale per almeno 72 ore dopo l'emostasi endoscopica. Per i pazienti con UGIB che necessitano di un farmaco anti-infiammatorio non steroideo, la terapia con PPI è preferibile per ridurre il risanguinamento. I pazienti con sanguinamento che necessitano di profilassi cardiovascolare secondaria dovrebbero iniziare a riassumere l'acido acetilsalicilico il più presto, dal momento che i rischi cardiovascolari superano i rischi gastrointestinali (di solito entro 7 giorni).

Introduzione

Il sanguinamento del tratto gastro-intestinale superiore (UGIB), rappresenta un importante problema da un punto di vista medico, economico e gestionale. Infatti l'UGIB si configura come la causa più frequente di consultazione in urgenza per un gastroenterologo/endoscopista che quella più frequente di ospedalizzazione,

comportando un notevole impatto sul carico dei ricoveri in acuto in ambiente medico. L'efficacia nel cambiamento della gestione delle UGIB, al fine di migliorarne l'esito, è stata dimostrata in diversi studi randomizzati e controllati, ma di contro, altri ampi studi osservazionali di *follow-up* non hanno riportato alcun miglioramento sul tasso di mortalità generale nel corso degli ultimi 2 decenni.^{1,2} Nonostante i progressi terapeutici, la mortalità associata all'emorragia non varicosa del tratto digestivo superiore (NVUGIH) rimane sempre significativa,³⁻⁵ anche se, una corretta gestione di questi pazienti ha dimostrato un miglioramento dell'outcome.⁶ Negli ultimi decenni, l'incidenza di NVUGIH è diminuita, grazie all'introduzione di trattamenti farmacologici efficaci (inibitori della pompa protonica, terapia eradicante per l'*Helicobacter pylori*) ed endoscopici (iniettiva, termica, meccanica), non modificando, tuttavia, il tasso di mortalità. Da un'analisi dei dati epidemiologici emersi negli anni più recenti, si evince come i pazienti con NVUGIH siano più anziani (basti pensare all'invecchiamento della popolazione generale) e presentino maggiori comorbidità di grado severo. Questo potrebbe spiegare il fallimento nel ridurre la mortalità, nonostante i miglioramenti nell'offerta terapeutica. Il sempre più diffuso utilizzo di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e dell'aspirina per il trattamento delle malattie reumato-

Corrispondente: Maddalena Zippi, Unità di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale Sandro Pertini, Via dei Monti Tiburtini 385, 00157 Roma, Italia
Tel: +39.06.41433310. Fax: +39.06.41433847.
E-mail: maddyzip@yahoo.it

Parole chiave: NVUGIB; AGREE; Raccomandazioni.

Contributo: Tutti gli autori hanno partecipato al lavoro (ideazione e progettazione, analisi ed interpretazione dei dati, stesura dell'articolo e revisione critica di importanti contenuti intellettuali; approvazione finale della versione da pubblicare).

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright M. Zippi et al., 2016

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4(4):1-7

logiche e cardiocircolatorie croniche, aumenta il rischio di UGIB da ulcera peptica di 4,8 volte.⁷ Questa classe di farmaci è, generalmente, più frequentemente assunta da soggetti anziani, in terapia polifarmacologica, cosicché diventa mandatario per essi, una valutazione del rischio di UGIB per valutare l'impiego di agenti protettivi della mucosa gastrica. Alcuni score diagnostici come il *Blatchford score* e il *Rockall score* partendo da fattori predittivi di severità delle UGIB, sono stati sviluppati al fine di facilitare il triage e l'identificazione di quei pazienti che necessitano di trattamenti endoscopici in urgenza.^{1,8} I fattori che si correlano con un'aumentata mortalità in corso di UGIB sono i seguenti: età, comorbidità, instabilità emodinamica e risanguinamento. Da tutto questo, si capisce come il NVUGIH rappresenti una condizione patologica interessante e stimolante per l'internista, che al giorno d'oggi si trova a doversi fronteggiare con pazienti anziani e pluripatologici.

La definizione di percorsi assistenziali locali, che integrano le linee guida con il contesto locale (individuando procedure, operatori, setting e tempi) potrebbero ridurre le conseguenze derivanti dall'instabilità emodinamica secondaria ad anemizzazione in corso di UGIB e dal risanguinamento, diminuendo così la mortalità per questa patologia.

Obiettivo di questa monografia, pertanto, è stato quello di analizzare criticamente le attuali linee guida disponibili, per fornire raccomandazioni evidence-based che migliorino la gestione delle UGIB, anche in considerazione del contesto demografico ed economico attuale.

Razionale ed Obiettivi

L'UGIB è una condizione che accumuna tutto il mondo, con un'incidenza annuale stimata di 40-150 casi per 100.000 abitanti.^{2,9} Frequentemente conduce ad ospedalizzazioni ed è associata a significative morbilità e mortalità, soprattutto fra gli anziani. L'UGIB è l'e-

mergenza gastroenterologica più frequente, con un'incidenza di 37-172/100.000 adulti e con una mortalità che si stima intorno all'8%.⁸ Le cause più frequenti di UGIB sono di natura non varicosa.^{2,9} Nell'80-90% dei casi le UGIB sono dovute a: ulcere peptiche duodenali (15-35%), ulcere gastriche (10-25%), erosioni gastroduodenali (8-15%), esofagiti erosive (5-15%), sindrome di Mallory-Weiss (8-15%), malformazioni artero-venose (5%). Le restanti cause sono rappresentate da altre condizioni come lesioni di Dieulafoy o lesioni neoplastiche (tumori maligni del tratto digestivo superiore) (Figura 1).^{2,9} In aggiunta, nel 16-20% dei casi di UGIB, più di una diagnosi endoscopica può essere identificata come causa di sanguinamento. Pertanto, l'obiettivo di questo documento di indirizzo *evidence-based* è quello di fornire agli operatori sanitari medici una revisione globale con raccomandazioni sulla gestione clinica ed endoscopica delle NVUGIH.

Materiali e Metodi

Il team di coordinamento (composto da due membri M.Z e P.C) ha approntato la revisione delle attuali linee guida che è stata esaminata e approvata da tutti i membri del gruppo di lavoro. Il team di coordinamento ha formato quattro sottogruppi, ognuno con un proprio coordinatore, dividendo i temi chiave/domande tra questi sottogruppi (Tabella 1). I membri dei sottogruppi comprendevano internisti, gastroenterologi ed endoscopisti. Ogni membro di ogni sottogruppo ha eseguito una ricerca sistematica della letteratura (The Ovid MEDLINE, EMBASE, Google/Google Scholar, and the Cochrane Database of Systs) per identificare le informazioni rilevante, che in seguito sono state utilizzate per stilare gli *statements evidence-based* in risposta ad ogni domanda chiave assegnata. Le nostre ricerche hanno condotto alle seguenti linee guida: i) ASGE – American Society for Gastrointestinal Endoscopy;¹⁰ ii) SIED - Società Italiana Endoscopia Digestiva;¹¹ iii) ESGE - European

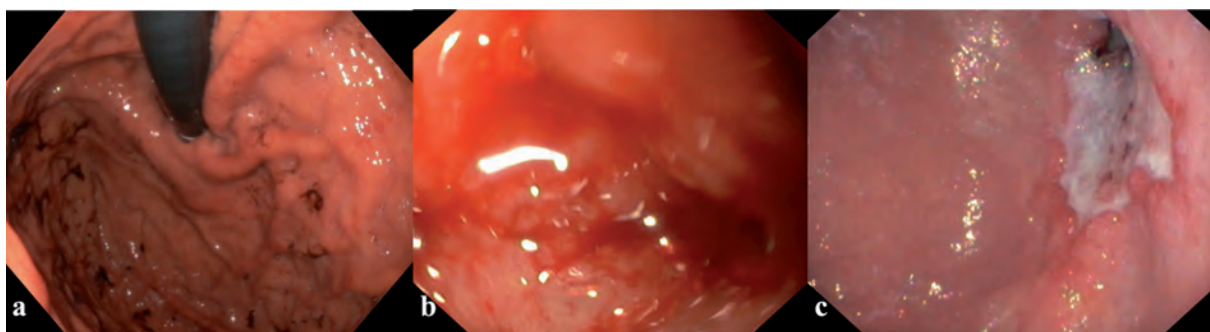


Figura 1. Immagini endoscopiche: A) gastrite erosiva del fondo gastrico; B) ulcera del bulbo con sanguinamento attivo (Forrest Ib); C) ulcera dell'antro gastrico con fibrina ed ematina (Forrest IIc).

Society Gastrointestinal Endoscopy;¹² iv) NICE Guidelines;¹³ v) International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding.¹⁴

La ricerca è stata condotta indipendentemente da sette autori, utilizzando come parole chiave: *gastro-intestinal bleeding, non-variceal upper gastro-intestinal bleeding, acute upper gastrointestinal hemorrhage, acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding*. I risultati ottenuti a parte sono stati poi confrontati e discussi insieme. Le linee guida così ottenute sono state valutate indipendentemente dai sette autori utilizzando il metodo Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation II (AGREE),¹⁵ al fine di identificare la migliore linea guida dal punto di vista qualitativo. AGREE II valuta la conformità con ventitré requisiti, individuando sei domini: spiegazione dello scopo, chiarezza, coinvolgimento di tutte le parti interessate, rigore dello sviluppo, applicabilità ed indipendenza editoriale. Ogni autore ha valutato la conformità in ogni dominio con un punteggio da 1 (completo disaccordo) a 7 (completamente d'accordo). I punteggi assegnati da ciascun autore sono stati sommati in ogni dominio e riportati con il range di valutazione in ogni dominio, sulla base del numero di requisiti inclusi e di valutatori.

Risultati

Attraverso le banche dati di cui sopra, abbiamo identificato cinque linee guida, considerando le pubblicazioni presenti in letteratura degli ultimi tre anni. Di queste, tre valutano prevalentemente la gestione endoscopica delle NVUGIH e sono state commissionate da società di endoscopia digestiva e due sono state valutate per la gestione della malattia con un approccio in generale sia medico che endoscopico, di carattere prevalentemente internistico. La qualità complessiva delle linee guida selezionate è stata valutata da sette autori utilizzando il metodo AGREE II. Alla luce di queste considerazioni e sulla base della valutazione delle linee guida all'interno dello strumento AGREE, le linee guida NICE¹³ sono risultate essere qualitativamente migliori e la loro attuazione nella pratica clinica appare auspicabile (punteggio 7). Le linee guida NICE hanno analizzato il rapporto costo-efficacia solo nella loro appendice. Le linee guida NICE sono più complete, ma sono difficili da utilizzare sia per la lunghezza che per la grande quantità di tabelle ed appendici presenti.¹³

Le linee guida ESGE¹² pubblicate su Endoscopy nel

Tabella 1. Emorragie non varicose del tratto digestivo superiore: task force e domande chiave.

Topics	Domande chiave
Valutazione iniziale dei pazienti, rianimazione emodinamica e valutazione dei rischi	Chi ha bisogno di rianimazione? Chi ha bisogno di emotrasfusioni? Quali score sono affidabili per la stratificazione del rischio?
Gestione pre-endoscopia	Come gestire pazienti che assumono antiaggreganti e/o anticoagulanti? Qual è il ruolo della terapia con inibitori di pompa protonica (PPI) prima dell'endoscopia? Qual è il ruolo della terapia con somatostatina prima dell'endoscopia? Qual è il ruolo del lavaggio o aspirazione attraverso sondino nasogastrico o oro-gastrico? Qual è il ruolo dell'intubazione endotracheale prima della gastroscopia? Esiste un ruolo per i farmaci antifibrinolitici? Qual è il timing appropriato per la gastroscopia?
Gestione endoscopica	Quale classificazione dovrebbe essere usata per descrivere i segni endoscopici di recente sanguinamento? Esiste un ruolo per l'ecografia con doppler, l'endoscopia con magnificazione o la cromoendoscopia nel sanguinamento recente da ulcera peptica? Quali tipi di ulcere necessitano di emostasi endoscopica? Terapia iniettiva? Terapia in combinazione?
Gestione post-endoscopia	Qual è la gestione medica successiva all'endoscopia? Che cosa fare in caso di risanguinamento? C'è un ruolo per un second-look endoscopico programmato? Quando coinvolgere il radiologo interventista o il chirurgo? Diagnosi e trattamento dell' <i>Helicobacter pylori</i> , quando? In quali pazienti? Come gestire il paziente con NVUGIH che assume antiaggreganti o anticoagulante nel post-endoscopia? Quando dimettere i pazienti a domicilio?

2015 sono di ottima qualità (punteggio 7), ben scritte e con molte informazioni sugli studi inerenti i vari aspetti riguardanti le NVUGIH, dalla profilassi al trattamento delle complicanze, ed accurate anche nel fornire consigli pratici ed appropriati nella scelta dei trattamenti. A volte, tuttavia, risultano un po' troppo specifiche. Le linee guida *International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding*¹⁴ sono di buona qualità (punteggio 7) e presentano una chiara espressione degli obiettivi e delle motivazioni, un buon rigore metodologico e una discreta applicabilità. Queste linee guida, inoltre, affrontano la loro applicabilità nella pratica clinica. Nelle stesse si afferma che, in un prossimo futuro, saranno stabiliti i criteri per gli indicatori di qualità e per l'analisi dei costi in un documento separato. Le altre linee guida non analizzano il rapporto costo-efficacia e la reale applicabilità.¹⁴

Le linee guida ASGE¹⁰ (punteggio 5,5) mostrano una discreta applicabilità ma sono meno chiare nello spiegare la clinica e gli aspetti medici delle NVUGIH. Inoltre, sono prevalentemente orientate sull'argomento del trattamento endoscopico. Le linee guida nazionali prodotte dalla SIED¹¹ sono di buona qualità (punteggio 4,5) ed appaiono facilmente applicabili, ma l'utilizzo della lingua italiana ne limita la diffusione. La popolazione target non è chiaramente dichiarata in tutte le linee guida: abbiamo ipotizzato che queste siano utili per i medici che sono coinvolti nella gestione delle emorragie gastro-intestinali. Dopo la loro

valutazione preliminare, il gruppo di coordinamento ha suddiviso la discussione di quattro temi descritti di seguito attraverso diverse domande chiave (Tabella 1).

Topics

Valutazione iniziale dei pazienti, rianimazione emodinamica e valutazione dei rischi

Chi ha bisogno di rianimazione?

Si raccomanda la valutazione immediata dello stato emodinamico con iniziale sostituzione del volume intravascolare utilizzando cristalloidi in caso di instabilità emodinamica.

Chi ha bisogno di emotrasfusioni?

Bisognerebbe prendere in considerazione un valore target di emoglobina compreso tra 7 e 9 g/dL, con valori più elevati in pazienti con significative comorbidità (per esempio, patologia cardiovascolare ischemica).

Quali score sono affidabili per la stratificazione del rischio?

Lo score raccomandato è quello di Glasgow-Blatchford Score (GBS) (Tabella 2).

Il punteggio è uguale a 0 se sono presenti tutte le seguenti caratteristiche: i) emoglobina >12.9 g/dL (uomini) o >11.9 g/dL (donne); ii) pressione arteriosa sistolica >109 mmHg; iii) frequenza cardiaca <100

Tabella 2. Lo Score di Glasgow-Blatchford Score per la stratificazione del rischio pre-endoscopico.

Glasgow-Blatchford Score	
Marker al ricovero	Punteggio
Urea sierica (mmol/L)[5]	
6.5-8.0	2
8.0-10.0	3
10.0-25	4
>25	6
Emoglobina (g/L) (uomini)	
12.0-12.9	1
10.0-11.9	3
<10.0	6
Emoglobina (g/L) (donne)	
10.0-11.9	1
<10.0	6
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	
100-109	1
90-99	2
<90	3
Altri markers	
Frequenza cardiaca \geq 100 (bpm)	1
Esordio con melena	1
Esordio con sincope	2
Presenza di epatopatia	2
Presenza di cardiopatia	2

bpm; iv) livelli sierici di Urea <18.2 mg/dL; v) assenza di melena o sincope; vi) anamnesi negative per epatopatie e cardiopatie.

Gestione pre-endoscopia

Come gestire i pazienti che assumono antiaggreganti e/o anticoagulanti?

Gli antiaggreganti ed i farmaci anticoagulanti dovrebbero essere interrotti e la coagulopatia dovrebbe essere corretta, tenendo conto del rischio cardiovascolare, previo consulto con un cardiologo. In base alla situazione clinica, è consigliabile ottenere un valore di INR <2,5 prima di effettuare l'endoscopia con o senza emostasi endoscopica. Per i pazienti che assumono gli anticoagulanti orali diretti, si raccomanda la sospensione temporanea previo consulto con l'ematologo e /o il cardiologo (forte raccomandazione).

Qual è il ruolo della terapia con inibitori di pompa protonica prima dell'endoscopia?

Un bolo ad alta dose di inibitori di pompa protonica (PPI) per via endovenosa seguito da PPI in infusione continua (80 poi 8 mg/ora), dovrebbe essere somministrato ai pazienti in attesa dell'endoscopia, tuttavia l'infusione di PPI non deve ritardare l'esecuzione dell'esame endoscopico in urgenza.

Qual è il ruolo della terapia con somatostatina prima dell'endoscopia?

L'utilizzo della somatostatina, o del suo analogo octreotide, non è raccomandato in questo tipo di pazienti.

Qual è il ruolo del lavaggio o aspirazione attraverso il sondino nasogastrico o oro-gastrico?

L'utilizzo routinario del lavaggio o aspirazione attraverso sondino nasogastrico o oro-gastrico non è raccomandato.

Qual è il ruolo dell'intubazione endotracheale prima della gastroscopia?

L'intubazione endotracheale prima dell'endoscopia dovrebbe essere utilizzata in pazienti che presentano ematemesi attiva in corso, encefalopatia, o stato di agitazione.

Esiste un ruolo per i farmaci antifibrinolitici?

L'uso dell'acido tranexanico non è raccomandato.

Qual è il timing appropriato per la gastroscopia?

Dopo la rianimazione emodinamica, la gastroscopia dovrebbe essere eseguita entro 24 ore. Si può considerare di effettuarla entro le 12 ore nei pazienti ad

alto rischio, come quelli con instabilità emodinamica nonostante la terapia, ematemesi attiva o aspirato naso-gastrico ematico, controindicazioni all'interruzione della terapia anticoagulante.

Gestione endoscopica

Quale classificazione dovrebbe essere usata per descrivere i segni endoscopici di recente sanguinamento?

La classificazione di Forrest è utilizzata per descrivere lesioni a basso ed alto rischio (Tabella 3).

Esiste un ruolo per l'ecografia con doppler, l'endoscopia con magnificazione o la cromoendoscopia nel sanguinamento recente da ulcera peptica?

L'ecografia con doppler, l'endoscopia con magnificazione e la cromoendoscopia non sono raccomandate nella valutazione endoscopica del sanguinamento da ulcera peptica.

Quali tipi di ulcere necessitano di emostasi endoscopica?

Le lesioni Forrest Ia, Ib e IIa dovrebbero essere trattate con emostasi endoscopica perché ad alto rischio di sanguinamento o risanguinamento. Le ulcere Forrest IIb (coagulo adeso) dovrebbero essere valutate per la rimozione endoscopica del coagulo. Una volta che il coagulo è rimosso, ogni vaso attivamente sanguinante o non dovrebbe essere sottoposto ad emostasi endoscopica.

Terapia iniettiva?

L'iniezione di adrenalina non dovrebbe essere considerata come monoterapia endoscopica.

Terapia in combinazione?

Nei pazienti con sanguinamento attivo la terapia iniettiva con adrenalina dovrebbe essere combinata con una seconda tecnica emostatica (termica di contatto, meccanica, o iniezione di un agente sclerosante).

Tabella 3. Classificazione di Forrest (mod. Soehendra).

Ia	sanguinamento attivo a spruzzo
Ib	sanguinamento attivo a nappo
IIa	vaso visibile
IIb	coagulo adeso
IIc	base ricoperta da ematina
III	base con fibrina

Soehendra N, Grimm H, Stenzel M. Injection of non variceal bleeding lesions of the upper gastrointestinal tract. Endoscopy 1985;17:129-136.

In caso di sanguinamento non controllato da terapie endoscopiche standard, bisognerebbe considerare l'uso di polveri emostatiche topiche o clip over-the-scope, se disponibili.

Gestione post-endoscopia

Qual è la gestione medica successiva all'endoscopia?

I pazienti sottoposti ad emostasi endoscopica o con coagulo adeso che non hanno ricevuto emostasi dovrebbero ricevere terapia con PPI con un bolo iniziale seguito da infusione continua (80 e a seguire 8 mg/ora) per almeno 72 ore dopo l'endoscopia.

Che cosa fare in caso di risanguinamento?

Nei pazienti con risanguinamento clinicamente evidente bisognerebbe ripetere la gastroscopia con emostasi.

C'è un ruolo per un second-look endoscopico programmato?

Il *second-look* programmato dovrebbe essere considerato solo nei pazienti ad alto rischio di risanguinamento.

Quando coinvolgere il radiologo interventista o il chirurgo?

In caso di fallimento ad un secondo tentativo di emostasi endoscopica, bisognerebbe considerare un'embolizzazione transarteriosa o la chirurgia.

Diagnosi e trattamento dell'Helicobacter pylori, quando? In quali pazienti?

In pazienti con sanguinamento secondario ad ulcera peptica, la ricerca per la presenza di *Helicobacter pylori* in fase acuta è consigliata con inizio della terapia antibiotica appropriata se presente. I pazienti con un test negativo nella fase acuta dovrebbero essere ritestati. Tuttavia, si raccomanda la documentazione del successo dell'avvenuta eradicazione.

Come gestire il paziente con emorragia non varicosa del tratto digestivo superiore che assume antiaggreganti o anticoagulante nel post-endoscopia?

In pazienti con indicazione alla terapia anticoagulante a lungo termine, questo tipo di terapia dovrebbe essere riassunta il più presto possibile, ma i tempi devono essere decisi paziente per paziente. Un precoce ripristino della terapia anticoagulante (<7 giorni dal sanguinamento), può essere preso in considerazione nei pazienti ad alto rischio trombotico. Nei pazienti trattati con aspirina a basso dosaggio per la profilassi cardiovascolare primaria che sviluppano sanguinamento da ulcera peptica, bisogna considerare insieme al cardiologo i rischi ed i benefici della terapia che do-

vrebbe essere ricominciata dopo la guarigione dell'ulcera o prima, se sussistono indicazioni cliniche. In caso di assunzione di basse dosi di aspirina come profilassi cardiovascolare secondaria, questa dovrebbe essere ripresa immediatamente dopo l'endoscopia, se il rischio di risanguinamento è basso (per esempio ulcere FIIc, FIII). Nei pazienti con ulcera peptica ad alto rischio (FIa, FIb, FIIa, FIIb), si raccomanda la reintroduzione precoce di aspirina, almeno dal terzo giorno dopo l'endoscopia. In pazienti trattati con duplice terapia antiaggregante bisognerebbe continuare solo con aspirina a basse dosi, consultare un cardiologo a proposito dei tempi circa la tempistica della reintroduzione del secondo farmaco antiaggregante, ed aggiungere in terapia un PPI.

Quando dimettere i pazienti a domicilio?

Ad oggi non esiste un periodo stabilito dopo il quale un paziente con NVUGIH possa essere dimesso, quindi si dovrebbe adottare una strategia *paziente per paziente*, anche coinvolgendo il consulto di altri specialisti (per esempio il cardiologo).

Indirizzi futuri

Il *management* del paziente con NVUGIH prevede misure terapeutiche rapide ed adeguate per correggere l'instabilità emodinamica e ridurre il rischio di risanguinamento. Attualmente, è accettato che il *management* più appropriato e costo-efficace del paziente emorragico debba basarsi su due elementi fondamentali: i) l'intervento coordinato di diverse figure specialistiche (gastroenterologo, anestesista, internista, chirurgo, radiologo interventista); ii) la scelta di un percorso clinico standardizzato, basato su prove di efficacia.

Ampio è lo spettro di possibilità di approccio endoscopico. Grazie all'applicazione delle varie metodiche ed in mani esperte, è oggi possibile ottenere l'emostasi in percentuali variabili dall'80 al 100% dei casi in base alle casistiche ed alle tecniche utilizzate. La scelta del tipo di trattamento può essere dettata da valutazioni di ordine tecnico, ma gli elementi che più incidono sulla predilezione per l'uno o per l'altro sistema sono l'esperienza dell'operatore, la severità dell'emorragia, la natura, la sede e la profondità della lesione.

Anche se sono stati compiuti notevoli progressi sia con le terapie endoscopiche sia con quelle farmacologiche per le NVUGIH, ulteriori dati sono necessari. Abbiamo in programma di facilitare la diffusione di queste linee guida in contesti come convegni o *workshop* durante le riunioni della Società, la pubblicazione delle principali raccomandazioni su siti web istituzionali e la traduzione di queste linee guida nelle riviste scientifiche nazionali e regionali della Società. Infine,

anticipiamo che queste linee guida saranno aggiornate periodicamente, sulla scorta dei nuovi dati disponibili in letteratura.

Bibliografia

1. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ* 1995;311:222-6.
2. van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1494-9.
3. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis: proton-pump inhibitor treatment for ulcer bleeding reduces transfusion requirements and hospital stay results from the Cochrane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:169-74.
4. Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK, et al. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *Am J Gastroenterol* 2010;105:84-9.
5. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:455-64.
6. Barkun A, Sabbah S, Enns R, et al. The Canadian Registry on nonvariceal upper gastrointestinal bleeding and endoscopy (RUGBE): endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1238-46.
7. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
8. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000;356:1318-21.
9. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011;60:1327-35.
10. Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T, et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2012;75:1132-8.
11. Cipolletta L, Rotondano G. La gestione delle emorragie alte non da varici. *Giornale Italiano Endoscopia Digestiva* 2012;35:17-22.
12. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47:a1-a46.
13. NICE Guidelines. Acute upper gastrointestinal bleeding Management. June 2012.
14. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-21.
15. AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II - AGREE II Instrument; May 2009. Available from: <http://www.agreetrust.org>

La gestione del paziente con pancreatite acuta: dalle evidenze alla pratica clinica

Gruppo Giovani: Cristina Cenci,¹ Tea Restuccia,² Paola Gnerre,³ Irene Chiti,⁴ Laura Betti⁵
Gruppo Ecografia: Milena Micati,⁶ Claudio Tana⁷

¹Medicina Generale Ospedale S. Matteo degli Infermi Spoleto USL Umbria; ²Medicina Interna ad orientamento cardio-metabolico Nuovo Ospedale di Prato USL Toscana Centro; ³Medicina 2 Ospedale San Paolo Savona; ⁴Unità Operativa di Medicina Interna USL Toscana Centro presidio di Pescia; ⁵Pronto Soccorso AUO Careggi ASL Firenze; ⁶Unità Operativa di Medicina Ospedale di Galatina ASL Lecce; ⁷Unità Internistica Multidisciplinare Ospedale Civile di Guastalla AUSL Reggio Emilia

Introduzione

La pancreatite acuta (PA) è un processo infiammatorio acuto del pancreas che riconosce numerose cause; ha patogenesi complessa e in parte ignota, un'evoluzione spesso imprevedibile, ed è gravata da complicanze che possono modificarne il decorso clinico. Lavorando in reparti di medicina interna, soprattutto in quegli ospedali ove non esiste un reparto di gastroenterologia, si ha spesso l'impressione che un paziente con sospetto clinico di PA, venga ricoverato dal Pronto Soccorso (PS) in reparto medico o chirurgico, in base alla disponibilità del posto letto e non secondo linee guida condivise e aderenti alle migliori evidenze disponibili in letteratura.¹ Una volta ricoverato poi, la gestione dello stesso non sempre risulta essere ottimale o quantomeno univoca a seconda che il paziente sia visto dall'internista, dal gastroenterologo o dal chirurgo, soprattutto per quanto riguarda l'approccio terapeutico.² L'idea di questa monografia, nasce proprio dal desiderio di fare chiarezza e di individuare quella che dovrebbe essere la gestione ottimale del paziente affetto da PA ricoverato in un reparto di medicina interna. A tale scopo il lavoro è stato suddiviso in una prima parte di inquadramento generale della patologia; in una seconda parte di ricerca di tutte le linee guida

disponibili e analisi delle stesse attraverso il metodo AGREE II al fine di individuare il miglior approccio clinico *evidence based* alla PA.

Epidemiologia

La PA è una delle più comuni patologie gastro-entologiche che richiedono l'ammissione ospedaliera. La sua incidenza varia dai 4,9 ai 73,4 casi per 100.000 persone con una tendenza all'incremento negli ultimi anni.³⁻⁷ Negli Stati Uniti si stima un'incidenza variabile dai 13 ai 45 casi per 100.000 persone^{8,9} con circa 270.000 ricoveri annuali responsabili di una spesa sanitaria stimata intorno ai 2,6 miliardi di dollari. L'incidenza e l'eziologia variano a seconda dei paesi conseguenza dei differenti criteri diagnostici utilizzati e dei fattori di rischio locale.¹⁰ Circa il 20-30% dei pazienti con PA ha poi successivi episodi e circa il 10% evolve verso un quadro di pancreatite cronica.¹¹ Un anamnesi di diabete incrementa il rischio di PA di 1,5-3 volte.⁹

Patogenesi

La patogenesi della PA non è completamente chiara. Tra i vari modelli animali utilizzati, i più frequenti sono stati l'uso di secretagoghi come la ceruleina un analogo della colecistochinina (responsabile usualmente di una forma di pancreatite lieve), la legatura del dotto biliare comune, la deficienza di colina e il supplemento con la dieta di etionina (responsabile di una forma emorragica di pancreatite), l'infusione di sale nel dotto pancreatico e l'iniezione di arginina intraperitoneale. Nessuno di questi modelli determina però un quadro comparabile con il quadro patologico umano. Comunque, se pur numerose condizioni sono riconoscibili come fattori di rischio per PA, solo una piccola percentuale di pazienti sviluppa poi la malattia. Ad esempio solo il 3-10% dei pazienti con calcoli biliari e il 10% dei pazienti etilisti sviluppano una PA a riprova del fatto

Corrispondente: Cristina Cenci, Medicina Generale Ospedale S. Matteo degli Infermi Via Loreto, 3, Spoleto PG, Italia.
Tel: +39.340.2639472. E-mail: criscenci73@yahoo.it

Parole chiave: Pancreatite; Linee guida; Evidenze; Gestione.

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright C. Cenci et al., 2016

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4(4):8-33

che ulteriori condizioni e meccanismi giocano un ruolo *trigger*. La fase precoce della malattia è comunque caratterizzata da un'inappropriata attivazione degli enzimi proteolitici. Nella seconda fase domina l'infiammazione intraepatica mentre nella terza fase predominano le manifestazioni extrapancreatiche. Questo schema è basato sulla classica teoria di Chiari elaborata più di 100 anni fa. La formazione di grandi quantità di tripsina a partire dal tripsinogeno determina l'autodigestione della ghiandola pancreatica. Negli ultimi anni numerosi studi hanno dimostrato il ruolo di altre citochine pro-infiammatorie nella genesi della PA quali l' NFκB, il fattore di necrosi tumorale (TNF)-α, l'interleuchina (IL) -1, IL-6, il fattore attivante le piastrine, la molecola di adesione intercellulare-1, IL-8, la proteina chemiotattica dei monociti-1 e la sostanza P.¹²

Fisiopatologia

La classificazione di Atlanta⁴ identifica due fasi della malattia: precoce e tardiva. La prima fase (entro una settimana) è caratterizzata dalla risposta infiammatoria sistemica e/o dall'insufficienza d'organo ed è classificata come lieve, moderata e severa. La seconda fase è caratterizzata dalle complicanze locali e sistemiche. Nella forma lieve, la più comune, non c'è insufficienza d'organo né complicanze locali e sistemiche ed usualmente si risolve entro una settimana. La forma moderatamente severa si caratterizza per la presenza di insufficienza d'organo transitoria, di complicanze locali o di esacerbazione di comorbidità. Come complicanze

locali si intendono la comparsa di fluido a localizzazione peripancreatica, le pseudocisti, le raccolte necrotiche, la trombosi della milza e del sistema portale, la necrosi del colon e la comparsa di disfunzioni nello svuotamento gastrico. Vengono considerate complicanze sistemiche le esacerbazioni di condizioni cliniche pre-esistenti come la broncopneumopatia cronica ostruttiva o la malattia coronarica. La forma severa è definita dalla presenza di insufficienza d'organo persistente. Lo *score* modificato di Marshall, basato sulla disfunzione di 3 organi, considera l'insufficienza d'organo presente se lo *score* è >1 (73). Questo score ha il vantaggio di essere semplice, universalmente applicabile e permette una rapida stratificazione del paziente ma ha il limite di non essere stato validato.

Eziologia

Le cause di pancreatite sono riportate nella Tabella 1.

La più comune cause di PA sono i calcoli biliari.⁹ Una revisione sistematica di 18 studi provenienti da vari paesi Europei ha confermato questi dati con l'eccezione della Danimarca e della Svezia, dove l'alcool è la causa più comune.⁷ In Italia, uno studio su 1005 pazienti ha evidenziato l'eziologia biliare nel 60% dei pazienti.¹³ Il rischio di pancreatite biliare aumenta con l'età ed è maggiore nelle donne.⁹ Altre cause di ostruzione ampollare associate a pancreatite includono l'ascariasi biliare, i diverticoli e le neoplasie periampollari e intraduttali.

Considerando i diversi stili di vita delle varie na-

Tabella 1. Cause di pancreatite acuta.

Calcolosi biliare

Alcool

Ostruzione meccanica del dotto pancreatico da causa:

- ampollare: tumori, stenosi o disfunzioni dello sfintere di Oddi
- duttale: calcoli, stenosi, masse e tumori, parassiti

Alterazioni metaboliche: ipertrigliceridemia, ipercalcemia

Farmaci

Trauma: penetrante o da contraccolpo, strumentale (in corso di ERCP o biopsia pancreatica)

Ischemia: ipotensione, arterite trombotici

Ipotermia

Infezioni: virali, batteriche, micobatteri e parassiti

Tossine e veleni (ragno)

Autoimmuni: può associarsi con varie malattie autoimmuni quali la sindrome secca, le malattie infiammatorie croniche intestinali, l'epatite autoimmune e la malattia celiaca

Genetiche (familiari, sporadiche)

Varianti anatomiche: Pancreas divisum, cisti del coledoco, diverticolo duodenale

Idiopatiche

zioni, l'incidenza della genesi alcolica varia a seconda del paese interessato. Negli Stati Uniti rappresenta il 30% dei casi,¹⁴ mentre in Europa è la seconda causa nella maggior parte dei paesi ad eccezione della Svezia e della Danimarca. In Italia la genesi alcolica è causa dell'8,5% dei casi di PA.¹³ Il meccanismo con cui l'alcool induce la PA non è ben compreso. Se infatti l'abuso etanolicò è indubbiamente un fattore eziologico, solo il 5% dei bevitori in realtà sviluppa la pancreatite, suggerendo che è un elemento che da solo non è sufficiente a determinare la malattia. Potrebbero intervenire altre condizioni aggiuntive come il fumo, una dieta ricca di grassi, l'obesità, la predisposizione genetica e gli agenti infettivi.

Le anomalie metaboliche che predispongono alla PA comprendono l'ipercalcemia e l'ipertrigliceridemia (di solito con valori >1000 mg/dL): queste sono responsabili dell'1-4% di tutti i casi di pancreatite.

La pancreatite è inoltre una complicanza relativamente comune della colangiopancreatografia retrograda per via endoscopica (ERCP). Un'indagine sistematica di studi condotti dal 1987-2003 ha rilevato come il 3,5% dei pazienti ha sviluppato una pancreatite post-ERCP. Solo nello 0,4% dei casi era una forma severa. Il tasso di mortalità è stato dello 0,11%.¹⁵

Diversi farmaci sono responsabili di PA. La pancreatite indotta da farmaci rappresenta lo 0,1-2% di tutti i casi. I farmaci possono agire inducendo una disfunzione dello sfintere di Oddi (come ad esempio gli oppioidi) oppure causare un pseudolitiasi (come il ceftriaxone), o aumentare il rischio di formazione di calcoli biliari (come gli inibitori delle reduttasi). Possono inoltre indurre la formazione di metaboliti tossici (come gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa), indurre ipertrigliceridemia (come gli estrogeni), o dare una reazione immunomediata (come i sulfamidici).¹⁶

I farmaci che inducono pancreatite sono classificati in quattro classi: Ia) almeno un caso clinico con *rechallenge* positivo e l'esclusione di tutte le altre possibili cause, quali alcol, ipertrigliceridemia, calcoli e altri farmaci. Appartengono a questa classe la codeina, la citarabina, il dapsona, l'enalapril, la furosemide, l'isoniazide, la mesalamina, il metronidazolo, la pentamidina, la pravastatina, la simvastatina, il sulfametossazolo, la tetraciclina, l'acido valproico). Ib) Almeno un caso clinico con *rechallenge* positivo, in cui però le altre possibili cause, quali alcol, ipertrigliceridemia, calcoli e altri farmaci, non siano state escluse. Appartengono a questa classe l'amiodarone, l'azatioprina, il desametasone, la lamivudina, il losartan, il premarin, il trimetoprim-sulfametossazolo. II) Sono farmaci con almeno 4 casi riportati in letteratura e un periodo di incubazione consistente ($\geq 75\%$ dei casi). Appartengono a questa classe il paracetamolo, la clozapina, l'eritromicina, gli estrogeni, il propofol, il tamoxifene.

III) Sono farmaci con almeno 2 casi riportati in letteratura ma senza un periodo di incubazione consistente e nessun *rechallenge*. Appartengono a questa classe l'alendronato, la carbamazepina, il ceftriaxone, la claritromicina, la ciclosporina, l'idroclorotiazide, la ribavirina, la metformina, la minociclina, il naprossene, il prednisone e il prednisolone. IV) Sono farmaci che non rientrano nelle precedenti classi, con un caso riportato in letteratura, senza *rechallenge*. Appartengono a questa classe l'ampicillina, il cisplatino, la colchicina, la ciclofosfamida, il diclofenac, la doxorubicina, IL-2, l'octreotide, il propofol, la rifampicina, il risperidone, la sertalina, il tacrolimus, la vincristina.

La genesi autoimmune è una rara causa di pancreatite. Si caratterizza sul piano istologico per la presenza di infiammazione a localizzazione periduttale, infiltrato di tipo linfoplasmacellulare, fibrosi periduttale ed atrofia acinare, con coinvolgimento vascolare e talvolta con estensione peripancreatica. Altra caratteristica patologica è la presenza di infiltrazione di plasmacellule IgG4 positive. Sono state individuate due tipologie con diversi modelli istopatologici. La forma di tipo 1 è caratterizzato da elevati livelli di anticorpi IgG4 ed è associata ad altre manifestazioni extrapancreatiche di malattie legate agli anticorpi IgG4. Nella forma di tipo 2, tipicamente associata alle malattie infiammatorie croniche intestinali, i livelli di anticorpi IgG4 sono invece nella norma.¹⁷

La presentazione clinica-morfologica può essere quella di una PA o cronica, con aspetto radiologico di coinvolgimento diffuso del pancreas, o di una massa pancreatica. Alcune anomalie strutturali possono predisporre alla PA. La variante anatomica più frequente è il pancreas divisum che sebbene presente nel 7-8% della popolazione bianca induce la malattia solo in pochissimi casi. In ultimo la PA può non riconoscere alcuna causa: si parla quindi di pancreatite idiopatica recentemente definita come la terza *causa* di pancreatite. Ulteriori studi sull'eziologia e sulla fisiopatologia di questa patologia dovrebbero consentire la diminuzione dei casi insoluti e quindi delle forme idiopatiche.

Diagnosi

Secondo le linee guida dell'*American College of Gastroenterology*,³ per porre la diagnosi di PA devono essere presenti due tra i seguenti tre criteri: i) dolore addominale suggestivo (tipico) di pancreatite; ii) dosaggio amilasi e/o lipasi superiore a tre volte il valore normale; iii) quadro strumentale addominale compatibile con la diagnosi di pancreatite.

La nuova classificazione della PA prevede tre gradi di severità: lieve, moderatamente severa e severa.⁴

La forma lieve è caratterizzata dall'assenza di insufficienza d'organo e complicanze locali o sistemiche. Non è richiesto approfondimento strumentale, la

mortalità è praticamente nulla e la dimissione avviene generalmente entro la settimana. La forma moderatamente severa è caratterizzata dalla presenza di insufficienza d'organo o complicanze locali o sistemici in assenza di insufficienza renale. Può risolversi senza alcun intervento o può richiedere cure specializzate prolungate e il tasso di mortalità è inferiore rispetto alla forma severa. La forma severa è caratterizzata da insufficienza d'organo persistente (>48 ore). Quando il paziente presenta un quadro di sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) ha un rischio aumentato di sviluppare un quadro di pancreatite severa con un rischio di mortalità elevato tra il 36-50%.

Presentazione clinica

La maggior parte dei pazienti con PA si presentano con un quadro clinico di dolore addominale persistente e severo localizzato in epigastrio.¹⁸ In alcuni pazienti il dolore potrebbe essere localizzato in ipocondrio destro o raramente confinato ai quadranti di sinistra. In pazienti con pancreatite biliare il dolore è ad insorgenza rapida e tipicamente ben localizzato. Diversamente nei pazienti con pancreatite dovuta a cause ereditarie, metaboliche o alcoliche il dolore è generalmente meno acuto e scarsamente localizzato. Nel 50% dei pazienti il dolore è irradiato alla colonna.¹⁹ Circa il 90% dei pazienti presentano nausea e vomito che potrebbe persistere per molte ore.²⁰

I pazienti con PA severa potrebbero avere dispnea conseguente a infiammazione diaframmatica, versamento pleurico o sindrome da distress respiratorio acuto. Circa il 5-10% dei pazienti con PA severa potrebbero non avere dolore ma presentare un'inspiegabile ipotensione (esempio in fase postoperatoria o in paziente critico, pazienti in trattamento dialitico o affetti dalla malattia dei Legionari).²¹⁻²³ Per valutare l'andamento evolutivo della pancreatite è importante la determinazione dell'esatto intervallo tra la comparsa dei sintomi e l'ospedalizzazione e nel caso di trasferimento presso un centro specializzato la valutazione dell'intervallo tra il primo ricovero e il successivo trasferimento.⁴

I reperti obiettivi dipendono dal grado di severità della pancreatite. In pazienti con PA lieve la regione epigastrica potrebbe essere minimamente resistente alla palpazione. In contrasto i pazienti con pancreatite severa potrebbero presentare aumentata resistenza in epigastrio o più frequentemente dolore diffusamente esteso a tutto l'addome. I pazienti con pancreatite biliare potrebbero presentare inoltre sub-ittero sclerale.

I pazienti con la forma severa di PA possono essere febbrili, tachipnoici e presentare ipotensione ortostatica. Nel 3% dei pazienti può inoltre rendersi evidente un'ecchimosi in regione peri-ombelicale (segno di Cullen) o lungo i fianchi (segno di Grey Turner).²³

Questi reperti sebbene non specifici sono altamente suggestivi di un sanguinamento retro peritoneale conseguente ad un quadro di necrosi pancreatica. Infine i pazienti potrebbero presentare dei quadri obiettivi secondari all'eziologia della pancreatite: un paziente con una pancreatite alcolica potrebbe avere un quadro associato di epatomegalia, un paziente con una pancreatite secondaria ad una severa dislipidemia potrebbe presentare diffusi xantomi cutanei.

Gli esami di laboratorio

I due principali enzimi che guidano alla diagnosi di PA sono l'amilasi e la lipasi. I livelli sierici dell'amilasi generalmente incrementano poche ore dopo l'insorgenza dei sintomi e si normalizzano entro 3-7 giorni. All'ingresso possono essere normali in ben 1/5 dei pazienti.^{24,25} Comparati con i livelli sierici della lipasi, i livelli sierici dell'amilasi rientrano più rapidamente entro il range di normalità. Vista la bassa sensibilità e specificità i livelli sierici dell'amilasi non confermano la diagnosi di PA. Infatti numerose condizioni cliniche possono associarsi ad aumentati livelli di amilasemia in assenza di PA: macroamilasemia (sindrome caratterizzata dalla formazione di grandi complessi molecolari tra amilasi e immunoglobuline anomale), una ridotta funzionalità renale, malattie delle ghiandole salivari, malattie addominali extrapancreatiche associate ad un quadro infiammatorio quale appendicite acuta, colecistite, ostruzione intestinale o ischemia, ulcera peptica e patologie ginecologiche. I livelli sierici di lipasi invece aumentano entro 4-8 ore dall'insorgenza dei sintomi e persistono elevati fino a 8-14 giorni successivi. Valori di lipasemia superiori a 5 volte il valore normale hanno una specificità del 100% nel confermare la diagnosi di PA. Per questo motivo la lipasemia è ad oggi considerata l'indagine di laboratorio di riferimento per la diagnosi di PA se pur i livelli ematici di lipasi valutati all'ingresso non siano predittivi della successiva evoluzione della malattia. Gli altri enzimi che possono essere elevati in corso di PA sono: il peptide di attivazione del tripsinogeno (TAP) e il TAP-2. Il TAP, un peptide a 5 aminoacidi, è scisso dal TAP per produrre tripsina attiva: poiché l'attivazione della tripsina è probabilmente un evento precoce nella patogenesi della PA, il dosaggio del TAP può essere utile sia nella diagnosi precoce di PA che come predittore della gravità della pancreatite stessa.²⁶⁻²⁹ Il dosaggio sierico ed urinario del TAP-2 livelli sono entrambi nuovi indicatori e persistono elevati anche nei successive mesi.³⁰⁻³³

In corso di PA si verifica l'innalzamento della proteina C reattiva (PCR), dell'IL-6, dell'IL-8, dell'IL-10, del TNF, e del neutrofilo polimorfonucleato elastasi.³³ Un livello di PCR superiore a 150 mg/dL entro 48 ore si associa ad un grave quadro di pancreatite.

Ulteriori prove di laboratorio che possono essere utili per la diagnosi di PA sono gli indici di necrosi e funzionalità epatica e la valutazione dell'ematocrito. Nei pazienti senza storia di consumo di alcol, la presenza di un'alanina aminotransferasi superiore a tre volte il limite superiore della norma ha un valore predittivo positivo del 95% di PA biliare³⁴ se pur indici di necrosi epatica nella norma non escludono la diagnosi di pancreatite biliare.³⁵ Un ematocrito >44% e una sua mancata riduzione entro 24 ore sono invece importanti predittori di PA severa.

L'esame ecografico convenzionale: aspetti B-mode e color Doppler

L'ecografia costituisce l'indagine di primo livello nella diagnosi della patologia pancreatica. Essa infatti possiede diversi vantaggi rispetto ad altre metodiche diagnostiche come la tomografia assiale computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) nucleare, quali basso costo, rapidità di esecuzione e può essere ripetuta senza alcun rischio di esposizione a radiazioni ionizzanti.³⁶

Nella pancreatite acuta, oltre ad avere una ottimale resa diagnostica, raggiungendo valori di sensibilità e specificità (rispettivamente 67 e 100%),³⁷ l'ecografia risulta utile anche nel *follow-up* delle possibili complicanze quali raccolte fluide peripancreatiche, necrosi, pseudocisti, ascessi, complicanze vascolari (trombosi venose e pseudoaneurismi) ed ostruzioni.

Il pancreas è, tuttavia, un organo che talvolta si presenta spesso di difficile esplorazione ultrasonografica. Il limite principale è dato dalla presenza di meteorismo intestinale, che risulta più marcato in caso di distensione digiunale (ansa sentinella) secondaria a flogosi pancreatica. Per favorire una migliore visualizzazione vengono utilizzate alcune metodiche come il riempimento dello stomaco con acqua (si consiglia spesso al paziente di assumere due o più bicchieri), il cambio di posizione (passando dal decubito supino alla posizione ortostatica) o la scansione della ghiandola dopo un atto inspiratorio iniziale. Con questi accorgimenti il pancreas può essere visualizzato nella sua totalità in una larga percentuale di pazienti.³⁸

Modificazioni morfo-volumetriche

Ad un'indagine eseguita in modalità B-mode la ghiandola può apparire diffusamente aumentata di volume o interessare in maniera focale regioni come testa e corpo. L'aumento volumetrico non è un reperto costante, in quanto può mancare o essere poco apprezzabile in corso di flogosi lieve. Un diametro anteroposteriore superiore a 24 mm, misurato in corrispondenza del corpo, viene tradizionalmente uti-

lizzato come indice suggestivo di incremento volumetrico della ghiandola.³⁹ Nonostante ciò, molti autori ritengono che l'aumento dimensionale del pancreas in corso di PA debba essere considerato relativo all'organo in condizioni normali, poiché questi può variare da soggetto a soggetto e non dovrebbe essere legato strettamente ad un valore numerico assoluto.

Quando l'edema è più marcato, si può assistere, inoltre, a compressioni degli organi adiacenti [antro gastrico, vasi venosi loco regionali, via biliare principale (VBP)]; tale dato può indirettamente suggerire l'aumento di dimensioni della ghiandola, rendendo superflua la misurazione del diametro anteroposteriore in corrispondenza del corpo. Per quanto riguarda la forma dell'organo, quest'ultima può restare invariata oppure, soprattutto in corso di flogosi più marcata, presentare alterazioni dei margini quali seghettature, mozzature localizzate o un aspetto francamente policiclico.⁴⁰

Alterazioni dell'ecostruttura

L'aspetto B-mode della ghiandola varia soprattutto in relazione alla fase clinica ed alla gravità della pancreatite. L'ecogenicità risulta infatti sovrapponibile a quella osservata in condizioni fisiologiche nelle forme lievi ed a rapida risoluzione. Al contrario, in corso di danno flogistico più marcato la ghiandola può apparire diffusamente ipoecogena nelle forme edematose o manifestarsi con disomogeneità apprezzabili focalmente nelle forme necrotico-emorragiche. Le aree necrotiche, in particolare, possono risultare ipoecogene rispetto al parenchima sano, ed il loro riconoscimento è importante perché spesso entra in diagnosi differenziale con lesioni più temibili come l'adenocarcinoma pancreatico. Un corretto inquadramento diagnostico risulta basato, pertanto, non soltanto sugli aspetti ecografici ma va necessariamente integrato con i dati clinici e laboratoristici.^{39,40} L'ecogenicità delle aree di versamento emorragico varia a seconda dello stato di aggregazione dei globuli rossi e della fase in cui viene rilevata. Nella fase acuta precoce la componente emorragica è iperecogena con aspetti simil-solidi; nelle fasi tardive, in seguito a lisi del coagulo, l'ecogenicità si riduce generando la comparsa di rinforzo di parete posteriore.⁴⁰ Per la presenza di flogosi del tessuto lasso retroperitoneale si può riscontrare talvolta un alone ipoecogeno perivascolare attorno la vena porta e la vena splenica.⁴¹

Lo studio eco-color Doppler

Lo studio Doppler è parte integrante dell'esame ultrasonografico del pancreas, in particolare nella valutazione delle strutture vascolari peripancreatiche come la vena porta, i vasi splenici, arteria e vena mesenterica superiore, aorta e vena cava inferiore.

Mentre i flussi dei vasi peripancreatici sono ben riconoscibili, in condizioni normali solamente poche strutture vascolari intraparenchimali risultano essere ben apprezzabili. L'aumento della risoluzione diagnostica di alcune apparecchiature, comunque, ha permesso una maggiore visualizzazione di vasi di minori dimensioni, sia peri che intrapancreatici. Lo studio Doppler è di fondamentale importanza, in particolare, nella valutazione di complicanze vascolari della PA quali trombosi venose e pseudoaneurismi.⁴²

I trombi portali possono essere visualizzati come aree ecogene endoluminali, in assenza, completa o parziale, di flusso a tale metodica. Lo studio Doppler è altresì fondamentale nella valutazione di sospetti pseudoaneurismi che insorgono a carico dell'arteria mesenterica e di quella splenica, provocati dallo slaminamento della tunica media indotto dalla flogosi; essi appaiono come masserelle anecogene pulsanti, dotate di una certa quantità di segnale all'apertura del box colore e di flusso arterioso all'analisi spettrale.⁴⁰

Valutazione dell'asse biliopancreatico

La valutazione ultrasonografica della PA non può prescindere dallo studio delle vie biliari. La litiasi biliare costituisce, infatti, il fattore eziologico più frequentemente implicato nella genesi della PA nel mondo occidentale; il riscontro di litiasi biliare, inoltre, può comportare una differente gestione terapeutica del paziente nei casi di flogosi severa e resistente a terapia conservativa. I calcoli della colecisti appaiono come formazioni iperecogene endoluminali, generanti cono d'ombra posteriore e mobili con le variazioni di decubito (se lungo la parete posteriore, essi generano il cosiddetto *segno della pietra rotolante*). I calcoli all'interno della RM possono essere visualizzabili con le stesse caratteristiche ultrasonografiche dei calcoli della colecisti; tuttavia, il movimento con le variazioni di decubito può essere meno facilmente apprezzabile. Lo sludge biliare, invece, può essere apprezzato con la presenza di echi lentamente mobili con le variazioni di decubito e stratificati lungo la parete posteriore della colecisti o all'interno della VBP; essi non generano tradizionalmente il cono d'ombra posteriore.⁴³

Di frequente riscontro nei casi di litiasi ostruttiva è la dilatazione delle vie biliari intra/extraepatiche, che nel primo caso determina il classico aspetto ad albero potato, ovvero di dilatazione diffusa delle vie biliari intraepatiche con aspetto ecografico irregolare, arboriforme per convergenza stellata centrale delle strutture canalicolari, secondario a calcolosi ostruente la VBP. La dilatazione della VBP può essere facilmente riconosciuta in caso di diametri superiori gli 8 mm. Un altro parametro importante da valutare è la presenza o meno di dilatazione del dotto di Wirsung, raramente presente in corso di PA non ostruttiva a

differenza delle forme croniche, e presente solitamente per compressione edematosa nei casi di PA focale della testa del pancreas; in condizioni normali il calibro non supera i 2-3 mm; dilatazioni superiori a 3 mm devono porre il sospetto di fenomeni ostruttivi e/o flogistici del viscere.^{40,42}

Occorrerà identificare anche eventuali segni di flogosi della colecisti o del coledoco. Quest'ultimo può presentare anche marcate dilatazioni dovute alla compressione da parte di raccolte fluide o pseudocisti della testa del pancreas.⁴⁰

Complicanze locoregionali ed extraghiandolari

Le complicanze della PA vengono distinte in locoregionali, se si sviluppano in stretta vicinanza della ghiandola pancreatica colpita da flogosi, o extraghiandolari, se si localizzano al di fuori del parenchima pancreatico. La presenza di essudato infiammatorio può associarsi, infatti, con la formazione di raccolte fluide che possono localizzarsi all'interno o attorno la ghiandola pancreatica, talvolta in sede sottocapsulare oppure in sede extraghiandolare negli organi adiacenti (fegato, milza e reni). L'aspetto ecografico di tali raccolte consiste in aree a margini mal definiti con ecostruttura ipanecogena che talvolta presentano rinforzo di parete dovuto più che altro alla presenza di grasso edematoso ed infiltrato. La presenza di maggiore disomogeneità ecostrutturale è solitamente dovuta alla presenza di detriti ecogeni, setti e/o liquido emorragico.⁴⁰

Le raccolte fluide sottodiaframmatiche possono propagare nel cavo pericardico, pleurico o mediastinico; in circa la metà dei casi regrediscono spontaneamente; in caso contrario, se non riassorbite, si possono organizzare in strutture meglio definite come pseudocisti. Esse si presentano all'indagine B-mode come aree disomogenee, iso-anecogene a contenuto variamente ecogeno e mobile, sono rivestite da parete ispessita con rinforzo posteriore e margini perlopiù regolari. Il letto pancreatico sul quale poggiano è irregolare con frammenti ecogeni, questi ultimi esiti del processo necrotico e di quello autolitico.⁴⁰ Solitamente non presentano segnale vascolare all'indagine CPD.

In tale contesto, l'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) può aggiungere informazioni preziose per la diagnosi differenziale con il cistoadenoma. La pseudocisti si presenta solitamente avascolare e anche l'eventuale componente ecogena intraluminal non tende ad assumere contrasto ecografico. Le pseudocisti di recente formazione possono avere una parete ipervascolarizzata, a differenza di quelle di vecchia data che presentano, invece, pareti ipovascolari.⁴⁴

Raramente le pseudocisti pancreatiche possono essere confuse con i bilomi, rare raccolte anomale di bile in sede intra o extraepatica, dovute alla rottura dell'al-

bero biliare per cause spontanee o iatrogene. L'aspetto ecografico può rendersi quasi del tutto sovrapponibile alla pseudocisti. Il sospetto diagnostico verrà posto in base all'anamnesi per pregressi traumi o interventi chirurgici dell'albero biliare, e confermato dall'imaging di secondo livello (colangio RM), che evidenzierà lo stretto rapporto di continuità della lesione con l'albero biliare.⁴⁵

Un'altra complicanza locoregionale è rappresentata dall'ascesso che deriva o dalla superinfezione di una raccolta fluida o dalla colliquazione di un'area necrotica. Essa può costituire una complicanza temibile che può portare a peggioramento clinico repentino ed essere meritevole, pertanto, di tempestiva valutazione interventistica. Deve essere sospettata in caso di segni di infezione (es. leucocitosi neutrofila e febbre) e la comparsa di dolore addominale; l'aspetto ecografico consiste in un aumento del volume della raccolta con comparsa all'interno di materiale ecogeno a tratti declive o fluttuante.

Un'altra temibile complicanza è costituita dalla necrosi pancreatica infetta. Essa non presenta aspetti ecografici caratteristici e distinguibili dalle altre raccolte fluide, e si presenta solitamente con la comparsa di fini echi di piccole dimensioni all'interno dell'area liquida, variamente mobili e flottanti.⁴⁰

Ruolo dell'ecografia con mezzo di contrasto

Nell'ultimo decennio, l'ecografia tradizionale è stata affiancata dalla CEUS, che ne ha potenziato le capacità diagnostiche grazie ad una maggiore definizione della microcircolazione dei distretti esaminati.

I mezzi di contrasto ecografici sono sostanze che possono essere infuse in circolo al fine di potenziare i segnali ecografici. Tra i vari tipi di mezzi di contrasto, quelli di seconda generazione sono i più diffusi attualmente in Europa. Essi sono composti da microbolle di esafluoruro di zolfo rivestito da una parete di fosfolipidi. Questo tipo di mezzo di contrasto (mdc), quando insonato, produce frequenze armoniche che sono multiple della frequenza trasmessa. L'introduzione, nelle apparecchiature ecografiche, di software dedicati permette la visualizzazione dei segnali provenienti dalle microbolle senza sovrapposizione degli eco fondamentali.

Lo studio CEUS deve essere condotto dopo che sia stato completato l'esame ecografico convenzionale e dopo una valutazione di tutti i dati clinici disponibili.

Nello studio della patologia pancreatica, la CEUS si è rivelata utile nel definire più precisamente lesioni già riscontrate mediante ecografia tradizionale.⁴⁶

I mezzi di contrasto ecografici di ultima generazione presentano pattern contrastografici differenti nelle diverse condizioni patologiche, a seconda che queste siano diffuse o focali, solide o liquide, tumorali o pseudo-tumorali. Le caratteristiche di distribuzione

del mdc nelle lesioni focali pancreatiche devono essere comparate con quelle del parenchima circostante. Pertanto, l'esame deve sempre comprendere la lesione oggetto di studio ed il parenchima ghiandolare circostante. Per comprenderne il significato occorre puntualizzare che la perfusione del mdc nel pancreas differisce di gran lunga da quella epatica: dal momento che l'apporto ematico al pancreas è completamente arterioso, l'*enhancement* della ghiandola pancreatica avviene precocemente e dura brevemente (picco di *enhancement* a 15-20 secondi) con un rapporto svantaggioso tra permanenza dell'*enhancement* e dismissione del mdc. La fase arteriosa è precoce (10-30 secondi) ed è seguita da una fase venosa transitoria (30-120 secondi) durante la quale è contrastato l'asse spleno-mesenterico-portale. La fase tardiva (120 secondi circa dopo l'infusione) è definita dalla captazione da parte delle vene epatiche. Queste caratteristiche rendono particolarmente difficoltoso lo studio dell'organo a fronte della possibilità di osservare in maniera continua e dinamica tutte le fasi contrastografiche al tempo reale del loro svolgimento.

Dal momento che i mezzi di contrasto ecografici hanno una distribuzione puramente intravascolare, la CEUS è particolarmente indicata nella distinzione tra lesioni solide e lesioni cistiche, nella descrizione di lesioni focali e nella differenziazione tra tessuto pancreatico circostante, fibrosi e necrosi.

La CEUS migliora la diagnosi della patologia flogistica del pancreas ed in particolare è utile nello staging della severità della PA, nell'individuazione della necrosi pancreatica e nel riconoscimento delle sue complicanze (pseudocisti).⁴⁷

La PA edematosa si presenta all'esame ecografico standard, come descritto sopra, con un aumento dimensionale della ghiandola che appare diffusamente ipoecogena. L'iniezione di mdc mostrerà una diffusa ed omogenea ipervascolarizzazione del pancreas, con differenti gradi di *enhancement*, risultante in un'aumentata ecogenicità durante le fasi dinamiche.

La pancreatite autoimmune è una condizione patologica caratterizzata dall'infiammazione periduttale sostenuta da linfociti che conduce alla fibrosi. Le caratteristiche ecografiche fornite da uno studio ecografico convenzionale sono assai simili a quelle di una PA focale: la ghiandola appare aumentata di dimensioni, ipoecogena ed il sistema duttale risulta dilatato. Gli aspetti CEUS non sono ancora chiaramente definiti: secondo alcuni autori l'*enhancement* è simile a quello del parenchima sano, altri descrivono un *wash-in* del mdc moderato-elevato seguito da una lenta dismissione.⁴⁸

La PA focale appare in ecografia tradizionale come un'area espansa del pancreas, omogeneamente ipoecogena. Talvolta immagini di questo tipo pongono seri problemi di diagnosi differenziale con neoplasie del pancreas. La principale indicazione della CEUS con-

siste appunto nella migliore caratterizzazione delle focalità pancreatiche riscontrate mediante ecografia tradizionale, nel contesto di una PA. La PA focale si evidenzia come una zona di aumentata impregnazione contrastografica durante CEUS. La necrosi pancreatica si presenta come un'area povera di echi in B-mode e priva di segnale di enhancement dopo iniezione di mdc ecografico.^{48,49}

Sebbene il *gold standard* nella diagnosi delle aree di necrosi in corso di PA sia rappresentato dalla TC, la CEUS costituisce oggi l'esame di prima scelta nel *follow-up* di questi pazienti, consentendo altresì di ridurre l'esposizione a radiazioni.⁵⁰

La CEUS risulta inoltre preziosa nel riconoscimento e nella caratterizzazione delle pseudocisti pancreatiche. Tali formazioni appaiono ad uno studio ecografico B-mode come aree disomogenee, iso-aneogene a contenuto ecogeno mobile, circoscritte da una parete ispessita a profili più o meno regolari, provviste di rinforzo posteriore. La parete si risulterà iper- o ipovascolarizzata a seconda che la raccolta sia di formazione più o meno recente, con inclusi endocistici non vascolarizzati. L'iniezione di mdc rende più agevole l'interpretazione diagnostica di tali formazioni, grazie ad una più dettagliata caratterizzazione della componente vascolare delle formazioni endocistiche. La parete della pseudocisti non risulterà contrastata dal mdc: essa risulterà completamente avascolare in tutte le fasi d'esame. La sensibilità e specificità della CEUS nella caratterizzazione delle pseudocisti raggiunge il 100%. In questo ambito, la CEUS riveste un ruolo fondamentale nella diagnosi differenziale tra pseudocisti e tumori cistici del pancreas, le cui pareti ed inclusi risultano invece captanti il mdc. Lo studio ecocontrastografico rende pertanto più facile l'interpretazione diagnostica di tali formazioni, grazie ad una più dettagliata caratterizzazione della componente vascolare degli elementi componenti la formazione cistica.

Come riportato in *The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications* gli usi raccomandati e le indicazioni della CEUS nel paziente con lesioni focali pancreatiche identificate con US sono: i) caratterizzazione dell'adenocarcinoma duttale. (Livello di raccomandazione: A; 1b); ii) diagnosi differenziale tra pseudocisti e tumori cistici. (Livello di raccomandazione: A; 1b); iii) differenziazione fra componente vascolare (solida) da avascolare (liquida/necrotica) di una lesione. (Livello di raccomandazione: A; 1b); iv) definizione di dimensioni e margini della lesione, incluse eventuali relazioni con vasi adiacenti. (Livello di raccomandazione: B; 2b); v) gestione della lesione mediante una migliore distinzione tra lesioni solide e cistiche, e quindi sulla scelta delle modalità di *imaging* successive (*i.e.* RM e/o ecoendoscopia per lesioni ci-

stiche). (Livello di raccomandazione: C; 5); vi) diagnosi nei casi indeterminati alla CT (vascolarizzazione delle lesioni solide pancreatiche; diagnosi differenziale tra pseudocisti e tumori cistici pancreatici, specialmente tumori cistici mucinosi). (Livello di raccomandazione: C;5).⁵¹

Una nuova tecnica di *imaging*, la eco-contrastografia endoscopica (CE-EUS), combina i vantaggi della US con l'amplificazione diagnostica aggiunta dai mezzi di contrasto ecografici.⁵² Dopo uno studio EUS, la CE-EUS aggiunge una maggiore caratterizzazione del microcircolo, al fine di differenziare tra masse benigne o maligne e di migliorare lo staging e la possibilità di guidare in real-time procedure diagnostiche e terapeutiche.

CE-EUS può essere condotta con un alto indice meccanico EUS e con un basso indice meccanico EUS. Questa tecnica può essere utile nella diagnosi differenziale della pancreatite autoimmune: la pancreatite autoimmune acuta e focale risulta ipervascolarizzata durante CE-EUS. Alcuni autori hanno descritto che a un basso indice meccanico CE-EUS, la pancreatite autoimmune focale e diffusa risulta ipervascolarizzata e può essere distinta dall'adenocarcinoma duttale che non capta mdc.⁵³

Ruolo dell'ecoendoscopia

L'EUS, di recente introduzione nella moderna pratica clinica, rappresenta una metodica di *imaging* mini-invasiva che combina i vantaggi dell'ecografia B-mode con quelli dell'endoscopia offrendo immagini molto dettagliate e precise delle strutture bilio-pancreatiche, e nel contempo, delle strutture extraluminali e delle pareti del tratto gastroenterico. Queste caratteristiche hanno favorito il suo diffondersi in ambito gastroenterologico.⁵⁴ Numerosi studi hanno di recente testimoniato la sicurezza, l'accuratezza e le indicazioni di questa metodica, il cui limite reale è la stretta dipendenza dall'esperienza dell'operatore.

In particolare, nella patologia flogistica acuta del pancreas, l'EUS consente: i) di identificare chiaramente l'eziologia litiasica della pancreatite in quanto individua con estrema affidabilità la litiasi biliare e/o del dotto di Wirsung; ii) il drenaggio di pseudocisti pancreatiche; iii) una corretta diagnosi differenziale tra pseudocisti pancreatiche e neoplasia biliare o pancreatiche; iv) eseguire l'agoaspirato della lesione di interesse.

Sebbene non eseguibile in corso di PA essa può essere condotta successivamente al fine di chiarire le cause del processo infiammatorio o di trattare le sue complicanze.

Litiasi della via biliare

La litiasi della via biliare principale (VBP) prevale nel 20% dei pazienti affetti da litiasi della colecisti e può

associarsi a complicanze severe quali pancreatite e colangite acute. La diagnosi di litiasi del coledoco tuttavia non è sempre agevole ed i test predittivi clinici e biochimici e la diagnostica per immagini tradizionale non sono dotati di elevata sensibilità. L'EUS, dotata di sensibilità e specificità elevate, rappresenta oggi una valida metodica diagnostica e una affidabile alternativa alla meno sicura ERCP. Il casi sospetti per litiasi della VBP in cui l'ecografia tradizionale non sia stata diagnostica richiedono l'esecuzione di colangio-RMN o di EUS. L'ecografia B-mode presenta una bassa sensibilità nella individuazione dei calcoli (22-55%); fornisce piuttosto informazioni indirette circa la presenza di litiasi attraverso la individuazione di dilatazione del sistema biliare, la cui sensibilità varia dal 77 all'87%. La sensibilità della colangio-RM nella diagnosi di litiasi della VBP va dall'85 al 92% e la specificità dal 93 al 97%, con un significativo decremento di questi valori al diminuire delle dimensioni del calcolo. L'affidabilità dell'EUS, invece, non è condizionata dalla grandezza del calcolo: l'EUS è in grado di riconoscere detriti biliari di piccolissime dimensioni spesso non individuati neanche dalla ERCP, con una sensibilità variabile tra l'89 ed il 94% ed una specificità che va dal 94 al 95%. La litiasi biliare misconosciuta rappresenta quindi la principale indicazione allo studio ecoendoscopico delle vie biliari extraepatiche. L'EUS ha pertanto ridotto largamente i casi di *pancreatite idiopatica* ed ha ristretto l'utilizzo della ERCP esclusivamente ai casi meritevoli di endoscopia terapeutica.

Lo studio dell'albero bilio-pancreatico attraverso EUS è tecnicamente limitato in caso di aereobilia, progressivi interventi di gastrectomia o gastroresezione, formazioni occupanti spazio della testa del pancreas determinanti compressione del lume duodenale. Nonostante questi limiti, L'EUS raggiunge una sensibilità del 97% ed una specificità del 100% della diagnosi di litiasi coledocica, dimostrando di essere più accurata di US e TC^{55,56} e più sicura della ERCP.⁵⁷

L'EUS inoltre fornisce utili informazioni circa le caratteristiche della litiasi (singola o multipla, dimensioni dei calcoli), le sedi di impegno dell'albero biliare e l'eventuale concomitanza di flogosi coledocica (ispessimento di parete, adenopatie adiacenti).

Drenaggio di pseudocisti

Le pseudocisti pancreatiche sono raccolte liquide intra- o extra-pancreatiche composte da secrezioni pancreatiche ed inclusi derivati dai processi infiammatori. Il tessuto di granulazione che le circoscrive (non un vero epitelio) crea una parete attorno a tali raccolte, da cui il termine di *pseudocisti*. Tali raccolte originano da una perdita dal sistema duttale pancreatico. L'eziologia può essere: necrosi secondaria ad una PA, ostruzione duttale progressiva o traumi. La maggior parte delle pseudocisti sono asintomatiche e non richiedono trattamento. Un progressivo aumento dimensionale della

pseudocisti può richiedere il suo drenaggio al fine di evitare la rottura ed i conseguenti rischi emorragici. Le pseudocisti hanno un'elevata possibilità di risolversi spontaneamente in 4-6 settimane e dovrebbero essere osservate durante questo periodo prima di intraprendere trattamenti successivi. Un drenaggio precoce è indicato quando il processo flogistico clinicamente evolve nonostante un trattamento medico aggressivo.

La pseudocisti che complica una pancreatite cronica generalmente deriva da una ostruzione al flusso delle secrezioni pancreatiche all'interno del sistema duttale a causa di calcoli, stenosi o tappi proteici. Tali pseudocisti da *ritenzione* raramente risolvono spontaneamente. Il drenaggio è pertanto indicato per ridurre i sintomi associati alla lesione occupante spazio ed alla compressione di organi circostanti quali dolore, ritenzione gastrica ed ittero. Il drenaggio è anche indicato in caso di infezione della pseudocisti o se si verifica sanguinamento intracistico.

L'impiego della guida EUS nel drenaggio delle pseudocisti attraverso la parete gastrica o duodenale migliora il successo e la sicurezza del drenaggio endoscopico. Se si usa la sola guida endoscopica, il rigonfiamento della mucosa indica il sito ottimale per pungere; tuttavia, il tessuto interposto può contenere vasi. L'EUS definisce con maggiore dettaglio le caratteristiche topografiche delle pseudocisti, del tessuto circostante e dei vasi presenti (individuabili mediante color Doppler) consentendo così una più sicura e agevole puntura delle stesse. L'utilizzo di ecoendoscopi a scansione settoriale e con canale biottico largo garantiscono una maggiore sicurezza e facilità di esecuzione. Con questa tecnica il drenaggio della pseudocisti è eseguito con guida ecoendoscopica ed avviene in un solo passaggio, con notevole riduzione di rischi operatori⁵⁸ evitando il confezionamento *alla cieca* di drenaggi interni (gastrici o duodenali).

Neoplasia bilio-pancreatiche

Le neoplasie bilio-pancreatiche sono caratterizzate da alta aggressività e la loro resecabilità chirurgica è possibile in pochi casi. Ciò determina una bassa sopravvivenza dei pazienti affetti da tali patologie. Un accurato studio delle neoplasie bilio-pancreatiche è auspicabile per selezionare i pazienti meritevoli di intervento chirurgico.⁵⁹

L'ecoendoscopia ha cambiato radicalmente lo studio dei tumori bilio-pancreatici, in quanto questa metodica si è dimostrata superiore alla tomografia nella stadiazione del tumore e delle ripetizioni linfonodali. In più permette contestualmente di effettuare l'aspirazione con ago sottile della lesione in esame e/o dei linfonodi satelliti.

A differenza della tradizionale ecografia, l'EUS consente una accurata identificazione e stadiazione

delle neoplasie ampollari e della RM, in quanto ne determina l'invasione vascolare, e rappresenta un valido test di selezione per i pazienti candidabili ad intervento chirurgico e/o a chemioterapia adiuvante.^{60,61} La sensibilità e l'accuratezza diagnostica dell'EUS raggiungono rispettivamente il 100 ed il 93%.⁶²⁻⁶⁴ Morfologicamente, il tumore ampollare appare come un'area ipoecogena in sede papillare.

L'accuratezza diagnostica dell'EUS nella diagnosi del carcinoma del dotto epatico comune e della sua biforcazione è pari all'85% in B-mode e sale fino al 91% se si utilizzano minisonde endoluminali.^{63,64} Il colangiocarcinoma della RM si presenta come una masserella sessile aggettante nel lume del coledoco o come un ispessimento della sua parete.

L'EUS è indicata nella diagnosi di neoplasia del pancreas laddove esista un forte sospetto clinico in assenza di imaging concorde. La sensibilità dell'EUS nell'individuare la neoplasia pancreaticca è pari al 90%, la specificità all'89% e l'accuratezza diagnostica all'81%.⁶⁵ La superiorità dell'EUS rispetto alla TC nella diagnosi di neoplasia del pancreas aumenta considerevolmente per lesioni inferiori ai 3 cm di diametro.⁶⁶ Morfologicamente, le neoplasie pancreaticche si presentano come formazioni ipoecogene a margini poco definiti che comprimono o impegnano la RM o il dotto di Wirsung.

Le lesioni focali pancreaticche costituiscono la principale indicazione alla biopsia EUS-guidata; la *fine-needle aspiration* ha una sensibilità del 94% ed accuratezza del 92%. Nel caso di lesioni cistiche del pancreas questa manovra permette di distinguere tra forme benigne e maligne, attraverso una analisi citologica e biochimica (amilasi ed *oncomarkers*).

Complicanze

Rispetto all'endoscopia standard i rischi di perforazione sono lievemente maggiori a causa di una maggiore rigidità dello strumento. In caso di endoscopia operativa si aggiungono i rischi di sanguinamento ed infezione. Tali complicanze risentono fortemente dell'esperienza dell'operatore.⁶⁷

Valutazione clinica e stratificazione del rischio

La corretta valutazione clinica del paziente affetto da PA risulta essere di fondamentale importanza al fine di individuare quella percentuale di pazienti (approssimativamente tra il 15-25% in diverse casistiche) che andranno incontro ad una forma grave di PA nelle ore/giorni immediatamente successivi al ricovero, dal momento che il tasso di mortalità risulta essere più elevato in questo sottogruppo di pazienti. La capacità di predire la gravità della PA permette quindi di identificare i pazienti che essendo a maggior rischio di morbilità e mortalità, si giovano di un precoce trasferimento in unità di terapia intensiva o di specifici in-

terventi invasivi. Esistono in letteratura numerosi modelli predittivi del rischio di PA severa basati su parametri clinici, valori laboratoristici, fattori di rischio radiologico, punteggi di gravità, e marcatori sierici.⁶⁸ Purtroppo questi modelli predittivi (che possono essere applicati al paziente al momento dell'accesso in PS o nelle prime 48 o 72 ore) hanno una bassa specificità che associata alla bassa prevalenza di PA grave si traducono in bassi valori predittivi positivi.⁶⁹ Di seguito per completezza verranno elencati tutti i diversi predittori di gravità della PA che possiamo ritrovare nei differenti lavori scientifici.

Predittori clinici di gravità

Giudizio clinico: è dato dall'*impressione* del medico che valuta il paziente con PA all'ingresso basandosi sui dati clinici e laboratoristici iniziali. Ha sensibilità specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo rispettivamente pari a 39, 93, 66 e 82%.⁷⁰

Età avanzata: numerosi studi hanno stabilito che l'età avanzata sia un fattore prognostico sfavorevole sebbene il limite di età considerato sia molto vario tra di essi (55-75aa).¹⁹

Sesso: non è considerato predittore di esito in molti studi.¹⁹

Alcool: è associato a un rischio aumentato di necrosi pancreaticca e necessità di intubazione in molti studi.⁷¹

Obesità: l'obesità intesa come indice di massa corporea (IMC)>30 è un fattore di rischio per PA severa in molti studi, tanto che una metanalisi⁷² che ha incluso 739 pazienti ha stimato: odd ratio (OR) 2,9 [95% confidence interval (CI) 1,8-4,6] per PA grave; OR 2,3 (95% CI 1,4-3,8) per complicanze sistemiche; OR 3,8 (95% CI 2,4-6,6) per complicanze locali; OR 2,1 (95% CI 1,0-4,8) per la mortalità.

Breve intervallo di tempo tra inizio sintomatologia e ricovero ospedaliero: un intervallo di tempo inferiore alle 24 ore è associato ad aumentata gravità della pancreatite in almeno uno studio.⁷³

Insufficienza d'organo: la presenza di insufficienza d'organo precoce e persistente è largamente considerata fattore predittivo di PA grave, aumentata mortalità e prolungata degenza ospedaliera.⁷⁴

Predittori laboratoristici e radiologici di gravità

Emoconcentrazione: gli studi che hanno valutato l'ematocrito come fattore predittivo della gravità di PA hanno prodotto risultati variabili,^{75,76} anche perchè nei diversi studi sono stati considerati come *cutoff* valori differenti determinati in tempi diversi. Nonostante queste differenze, sembra che un ematocrito normale o basso al momento del ricovero e durante le prime 24 ore sia generalmente associato ad un decorso clinico più lieve.

PCR: la PCR aumenta costantemente in relazione alla gravità della pancreatite, è poco costoso da misu-

rare, ed è rapidamente disponibile per cui si presta bene ad essere utilizzato per aiutare a predire la gravità della pancreatite, soprattutto dopo 48 ore. Valori di PCR >150 mg/L a 48 ore fanno da spartiacque tra forme lievi e forme gravi di PA.⁷⁰

Azotemia: in uno studio per coorte di ampie dimensioni⁷⁷ l'azotemia è risultata essere l'esame di laboratorio più utile nel predire la mortalità della PA. Uno studio successivo⁷⁸ basato sulla stessa coorte di pazienti ha dimostrato che un livello di azotemia maggiore o uguale a 20 mg/dL al momento del ricovero, era associato ad un aumentato rischio di morte così come ogni successivo aumento dell'azotemia che si verificava nelle 24 ore seguenti.

Creatinina sierica: una creatinina sierica elevata entro le prime 48 ore può predire lo sviluppo di necrosi pancreatiche. Questa considerazione trova conferma in uno studio su 129 pazienti, in cui valori di creatinina superiore a 1,8 mg/dL durante le prime 48 ore, avevano valore predittivo positivo del 93%.⁷⁹ Questi dati non sono stati confermati in un altro studio anche se quest'ultimo ha dimostrato che una creatinina normale ha un alto valore predittivo negativo per lo sviluppo di necrosi pancreatiche,⁸⁰ tanto che gli autori concludono che una creatinina normale in assenza di complicanze, può ovviare alla necessità di eseguire una TC addominale. La discrepanza tra i due studi potrebbe essere imputabile alla bassa prevalenza di necrosi pancreatiche nel secondo studio.

Altri marcatori sierici: tutta una serie di altri marcatori sierici sono stati variamente testati in diversi studi clinici^{81,82} (tra i quali: *TAP, procalcitonin, polymorphonuclear elastase, pancreatic-associated protein, amylase, lipase, serum glucose, serum calcium, procarboxypeptidase-B, carboxypeptidase B activation peptide, serum trypsinogen-2, phospholipase A-2, serum amyloid protein-A, substance P, antithrombin III, platelet activating factor, IL-1, 6, e 8, TNF-alpha o soluble tumor necrosis factor receptor*), per predire la gravità della PA, molti dei quali non sono nemmeno disponibili per uso quotidiano e quindi non verranno presi in considerazione data la loro non provata utilità clinica.

Radiografia del torace: la presenza di versamento pleurico o infiltrati polmonari durante le prime 24 ore può associarsi a necrosi pancreatiche e insufficienza d'organo.⁸³

TC addominale con mdc: un'analisi retrospettiva dei diversi sistemi di punteggio per la gravità della PA basati sulla TC torace, ha rilevato che nessuno era statisticamente superiore ai sistemi di punteggio clinico (APACHE II o BISAP).⁸⁴ D'altro canto una TC torace all'ingresso può risultare negativa anche in presenza di PA grave perché ci vuole tempo prima che la necrosi pancreatiche si sviluppi e si renda pertanto evidenziabile con tale metodica strumentale. Uno studio⁸⁵

ha descritto l'utilità della TC torace perfusionale nel predire la necrosi pancreatiche delle fasi precoci della PA, dal momento che di 10 pazienti su 30 con PA che avevano segni di ischemia pancreatiche alla TC perfusionale eseguita all'ingresso, 9 avevano conferma di necrosi pancreatiche alla successiva TC torace con mdc eseguita entro le 3 settimane successive.

RM addominale e RM colangiopancreatica (RMN e MRCP): uno studio⁸⁶ ha evidenziato come la RM sia affidabile per la stadiazione della gravità della PA e per predire la prognosi con meno controindicazioni rispetto alla TC. Inoltre la RMN può anche rilevare interruzioni del dotto pancreatico, che possono verificarsi nelle prime fasi di una PA.

Punteggi di gravità (scoring systems)

Molti sono i sistemi di punteggio che possono essere applicati al paziente con PA ma nessuno di essi ha dimostrato di essere perfetto^{87,88} nel predire la gravità della PA in un dato paziente. D'altro canto sono superiori al giudizio clinico nel triage dei pazienti al momento dell'accesso in ospedale, per stabilire quali siano i candidati al ricovero in terapia intensiva o quali pazienti si giovino di una terapia più aggressiva. Sono anche utili per monitorare l'evoluzione della PA nel singolo paziente al passare delle ore di ricovero ospedaliero.

Criteri di Ranson's: è stato uno dei primi score utilizzati per stabilire la gravità della PA. I primi 5 criteri sono valutati all'ingresso e stimano la severità del processo infiammatorio, mentre i successivi 6 criteri sono misurati entro le prime 48 ore ed indicano gli effetti sistemici degli enzimi e delle tossine circolanti. Sebbene i criteri di Ranson continuino ad essere utilizzati nella pratica clinica, una metanalisi di 110 studi ha dimostrato che tale score è un cattivo predittore di gravità tanto da non presentare vantaggi rispetto al giudizio clinico.⁸⁹

APACHE II score: è stato originariamente sviluppato per i pazienti critici ricoverati in terapia intensiva. Tiene conto di 14 tra parametri clinici e laboratoristici ed esistono calcolatori informatizzati che ne facilitano l'uso. È probabilmente il sistema di punteggio di gravità più ampiamente studiato nella PA. Ha un buon valore predittivo negativo e un modesto valore predittivo positivo per la previsione di PA severa e può essere eseguito quotidianamente al letto del malato. Valori decrescenti durante le prime 48 ore suggeriscono una PA lieve, mentre i valori crescenti suggeriscono una PA grave. Gli studi suggeriscono che la mortalità è inferiore al 4%, con un punteggio <8 ed è dall'11 al 18% con un punteggio >8.¹⁹

SIRS score: la presenza di SIRS (due o più delle seguenti: temperatura corporea >38,3°C o <36°C; frequenza cardiaca >90 battiti/min; frequenza respiratoria >20 atti/min o PaCO₂ <32 mmHg; globuli bianchi >12.000/mmc o <4000/mmc o forme immature >10%)

è associata ad un aumento della mortalità nei pazienti con PA. Gli studi iniziali hanno suggerito come tale score possa prevedere in modo affidabile la gravità della pancreatite e presentare il vantaggio di essere applicato facilmente al letto del paziente tutti i giorni.²⁵ Rispetto ad altri score più complicati presenta il vantaggio di essere costo-efficace e di basarsi su parametri clinici che dovrebbero essere sempre considerati in tutti i pazienti ricoverati in ambito internistico.

BISAP score: tale punteggio è stato sviluppato in un ampio studio di popolazione che comprendeva 17.922 casi di PA (anni 2000-2001) e successivamente validato in 18.256 casi di PA (anni 2004-2005), con lo scopo di poter disporre di un predittore precoce di mortalità.⁹⁰ Il maggior problema di questo come di molti altri punteggi, consiste nel fatto che non è stato validato per predire la durata della degenza ospedaliera, la necessità di ricovero in terapia intensiva, o la necessità di un intervento chirurgico. Ha la stessa capacità dell'APACHE II, dei criteri di Ranson e dell'indice di severità basato sui reperti TC, di predire la mortalità della PA⁹¹ e si è dimostrato di non così facile impiego clinico come inizialmente riportato al momento della sua pubblicazione nella letteratura internazionale,⁹² dal momento che include numerosi parametri da considerare nelle prime 24 ore: azotemia >25 mg/dL; alterato stato mentale; la presenza di SIRS (e quindi la verifica di tutti e 4 i criteri richiesti); età >60 aa; presenza di versamento pleurico. A ciascuno degli 8 parametri, se presenti, è assegnato un punteggio di 1 e la mortalità risulta del 22% se il punteggio è ≥ 5 .

Harmless acute pancreatitis score: può essere calcolato entro 30 minuti dal ricovero di un paziente con diagnosi di PA ed individuare quei casi di PA lieve che possono tranquillamente essere gestiti in un reparto a bassa intensità di cura considerando se soddisfatti tutti e tre i seguenti criteri: assenza di dolorabilità da rimbalzo o difesa addominale; ematocrito normale; creatinina sierica normale. È stato sviluppato in uno studio di prospettico comprendente 394 pazienti e validato in uno studio multicentrico di 452 pazienti⁹³ tra il 2004-2006. In entrambi gli studi il punteggio è stato capace di identificare il 98% dei pazienti con decorso lieve.

Insufficienza d'organo score: come già accennato descrivendo i predittori clinici di gravità, la presenza di insufficienza d'organo precoce e persistente per più di 48 ore, è largamente considerata fattore predittivo di PA grave, aumentata mortalità e prolungata degenza ospedaliera.⁹⁴ Esistono numerosi sistemi di punteggio che considerano la presenza di insufficienza d'organo tra cui il Goris multiple organ failure score,⁹⁵ il Marshall (or multiple) organ dysfunction score,⁹⁶ il Bernard score⁹⁷ e il sequential organ failure assessment.⁹⁸ Tutti questi score considerano il numero e il grado di disfunzione di ogni organo coinvolto e taluni anche

l'uso di agenti inotropi o vasopressori, ventilazione meccanica o dialisi.

Indice di severità basato su imaging TC (Balthazar score): il punteggio Balthazar è stato sviluppato sulla base del grado di necrosi, infiammazione, e sulla presenza di raccolte liquide evidenziate all'esame TC dell'addome.⁹⁹ In uno studio di validazione iniziale, la mortalità è stata del 23%, con qualsiasi grado di necrosi pancreatica e 0% in assenza di necrosi. Inoltre, c'è stata una forte associazione tra la presenza di necrosi >30% e la morbilità mortalità.⁹⁹ Il riscontro di pancreatite necrotizzante alla TC addome può modificare l'approccio terapeutico alla PA.¹⁰⁰ In uno studio retrospettivo su 268 pazienti con PA¹⁰¹ valutati mediante l'indice di gravità CT, è emerso come pazienti con un indice di gravità >5 avevano una probabilità di morire 8 volte maggiore, una probabilità 17 volte superiore di avere un decorso ospedaliero prolungato, e una probabilità 10 volte maggiore di subire intervento chirurgico di necrosectomia, rispetto ai pazienti con punteggio <5.

Trattamento della pancreatite acuta

Il trattamento della PA si articola in tre momenti: A) Terapia della fase acuta; B) Terapia delle complicanze; C) Terapia dei fattori predisponenti.

A) Terapia della fase acuta

Fondamentale per la terapia della fase acuta è la scelta di un *setting* assistenziale adeguato.^{3,9}

Sono indicazioni per il ricovero o il trasferimento in un setting di tipo intensivo/sub-intensivo: la presenza di ipotensione non responsiva al carico di liquidi, l'insufficienza multiorgano, la SIRS persistente, incremento dell'azotemia o della creatinina e dell'ematocrito, la presenza di gravi comorbidità cardio-polmonari.

Le indicazioni per il ricovero in terapia intensiva sono riassunte nella Tabella 2.¹⁰²

Sono indicazioni per il trasferimento in centri di riferimento per il trattamento di malattie pancreatiche la persistenza di insufficienza multiorgano e la comparsa di gravi complicanze. È dimostrato che il ricovero in un centro di riferimento è un fattore in grado di influenzare la prognosi.¹⁰³

I cardini del trattamento in questa fase sono: i) terapia idratante e sostegno del circolo; ii) controllo del dolore; iii) nutrizione; iv) controllo delle infezioni; v) controllo e correzione dell'ipossia; vi) controllo della glicemia.

Idratazione

L'idratazione è l'unica terapia che ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza nella PA.^{3,104,105}

Il primo approccio terapeutico quindi consiste in

una valutazione accurata dello stato di idratazione e dall'equilibrio emodinamico, che può essere compromesso dal vomito, dal dolore, dalla diaforesi, dall'incremento della perspiratio, dalla vasodilatazione legata al rilascio di citochine e di enzimi pancreatici capaci di alterare il microcircolo e incrementare l'edema e la perdita di liquidi extravascolari.³

La terapia idratante deve essere aggressiva nelle fasi iniziali (prime 6-12 ore) per correggere la volemia e evitare l'ipoperfusione mesenterica con il rischio di ischemia e incremento delle dimensioni della necrosi.¹⁰⁶ In questo modo l'idratazione è in grado anche di ridurre il dolore legato all'ipoperfusione.

Si definisce *aggressiva* l'infusione di 250-500 cc di cristalloidi isotonici all'ora. Si possono infondere soluzione salina fisiologica o ringer lattato, ma il ringer sembra da preferire a meno che non siamo in presenza di ipercalcemia.¹⁰⁵ Nei casi di severa deplezione di volume può essere indicato un bolo di 20 mL/kg/h per la prima ora seguito da un mantenimento a 3 mL/kg/h da diminuire a 1,5 mL/Kg/h in presenza di riduzione dell'azotemia controllando ogni 6-8 ore lo stato clinico e i parametri vitali.^{107,108}

La valutazione dello stato di idratazione e della necessità di reintegro di liquidi deve essere guidata dalla clinica e può essere facilitata da alcuni parametri di laboratorio come l'azotemia, la creatinina e l'ematocrito.

Sono da considerare indici di un'adeguata idratazione i seguenti target: FC <120 bpm, PAM tra 65 e 85 mmHg, diuresi >0,5-1 cc/kg/h, riduzione dell'ematocrito e dell'azotemia.^{107,109} In un contesto di tipo intensivistico può esser monitorata a questo fine la variazione dello stroke volume.

La scelta della velocità e del tipo di infusione deve tenere conto del grado di disidratazione, di eventuali squilibri elettrolitici (compresi Ca e Mg), della diuresi e della presenza di complicanze renali e/o cardiache e deve essere ripetutamente rivalutata ad intervalli regolari e adeguata nelle prime 24-48 ore.¹¹⁰

La reidratazione aggressiva dopo le prime 24 ore non ha dimostrato alcun beneficio e può essere controproducente perché può provocare sindrome compartimentale addominale, sovraccarico di volume ed edema polmonare.^{106,108,111} Se non si assiste ad una riduzione della azotemia si potrebbe essere in presenza di una necrosi tubulare acuta.

Controllo del dolore

Il controllo del dolore è fondamentale oltre che per il benessere del paziente anche per impedire un'ulteriore compromissione emodinamica. Può essere ottenuto in maniera efficace e sicura con gli oppioidi (meperidina, morfina e fentanil).¹¹²

Non ci sono studi che indicano la superiorità di un analgesico oppiaceo rispetto ad un altro. Si può scegliere anche una strategia di analgesia controllata dal paziente. Pazienti che ricevono dosi ripetute di oppiacei dovrebbero essere mantenuti in un setting dove venga monitorata l'ossimetria.

Nutrizione

Nelle prime 24-48 ore nei casi di pancreatite lieve moderata può bastare il reintegro dei liquidi senza nutrizione nella prospettiva di far rialimentare rapidamente il paziente per os. In questi casi la rialimentazione può avvenire appena cessa il dolore addominale, la nausea e il vomito e diminuiscono gli indici di flogosi. La dieta non deve essere necessariamente liquida o semiliquida, ma deve essere ipolipidica e povera di scorie.^{113,114}

Nei casi severi è necessaria la nutrizione artificiale; sono da preferire il posizionamento di sondino nasodigunale per via endoscopica o radiologica e la nutrizione enterale con formule ricche di proteine e povere di grassi (con un fabbisogno calorico 25 kcal/kg di peso ideale). Questa via permette, rispetto alla nutrizione parenterale totale (NPT), di mantenere integra

Tabella 2. Indicazioni al ricovero in terapia intensiva.

Frequenza cardiaca <40 bpm o >150 bpm
Pressione arteriosa sistolica <80 mmHg/ pressione arteriosa media <60 mmHg /pressione diastolica >120 mmHg
Frequenza respiratoria >35/min
Potassiemia <2,0 mmol/L o >7,0 mmol/L
pO ₂ <50 mmHg
pH<7,1 o >7,7
Glicemia >800 mg/dL
Calcemia >15 mg/dL
Anuria
Coma
Insufficienza d'organo persistente

la barriera intestinale, di ridurre il rischio di atrofia intestinale e di traslocazione batterica/fungina e di ridurre il rischio di setticemie legate all'uso di catetere venoso centrale (CVC) e NPT. In questo modo si riduce anche il rischio di infezione della necrosi.¹¹⁵

Nel caso di impossibilità di posizionamento di sondino naso-digiunale ci sono dati a favore del sondino naso-gastrico (SNG) piuttosto che della NPT: questi dati devono però essere confermati.¹¹⁶

Terapia antibiotica

A differenza di quanto comunemente viene fatto non è raccomandata la terapia antibiotica della PA di qualunque grado se non infetta e non ci sono evidenze a favore della profilassi antibiotica nella necrosi sterile.^{3,9,117,118}

È raccomandato identificare e tipizzare le infezioni di siti extrapancreatici (polmonari, urinari, biliari, CVC correlati) e curarle con terapia antibiotica mirata. Nel caso si sospetti un'infezione, nell'attesa del risultato dell'esame colturale, si può fare una terapia empirica che andrà discontinuata se gli esami colturali risultano negativi.

Nel caso di infezione legata alla necrosi pancreatica o delle raccolte la terapia antibiotica può essere empirica o guidata dall'antibiogramma nel caso sia stato eseguito un agoaspirato TAC guidato. L'agoaspirato TAC guidato non è raccomandato di routine perché non risulta più accurato della combinazione di dati clinici e radiologici. Può essere indicato nel caso di mancato miglioramento clinico dopo diverse settimane dall'esordio in mancanza di chiari segni e sintomi di necrosi infetta.¹¹⁹

Gli antibiotici di scelta sono quelli in grado di penetrare la necrosi (carbapenemici, chinolonici, metronidazolo).

Non è raccomandata la somministrazione routinaria di antifungini sia in profilassi che in terapia.¹²⁰

Altri presidi terapeutici

È necessario correggere l'ipossia con supplementi di ossigeno e se necessario anche con la ventilazione meccanica, invasiva e non. L'ipossia può essere dovuta all'ARDS, al versamento pleurico, alla reidratazione intensiva o ad infezioni sovrapposte polmonari.

L'iperglicemia può essere dovuta ad un diabete mellito pre-esistente, alla malattia pancreatica, alla situazione di stress o alla nutrizione artificiale e deve essere corretta con terapia insulinica da adeguare in base al tipo di nutrizione scelta con target glicemici 140-180 mg/dL.

L'uso degli inibitori delle proteasi, invalso nella pratica, non ha ruolo chiaro e non ci sono evidenze a suo sostegno.¹²¹

B) Terapia delle complicanze

La presenza di complicanze locali o di insufficienza d'organo sostenuta oltre le 48-72 ore impone il

trasferimento in un centro di riferimento per la terapia della PA.

Complicanze infettive

Le complicanze locali più temibili sono legate ad infezione della necrosi pancreatica, della necrosi peripancreatica, della necrosi saccata o delle raccolte fluide endoaddominali. La probabilità di sviluppare una necrosi infetta è indipendente dal grado di estensione della necrosi ed è il maggior predittore di mortalità.

L'infezione della necrosi può essere una complicanza precoce diversamente da quanto si riteneva in passato. È frequentemente sostenuta da batteri intestinali gram negativi. A differenza che in passato oggi si ritiene che nella terapia della necrosi infetta gli antibiotici rivestano un ruolo di rilievo rispetto alla chirurgia. Gli antibiotici di scelta per la terapia empirica sono già stati menzionati. Non ci sono indicazioni di efficacia per i probiotici.

In alcuni casi la terapia antibiotica da sola può essere risolutiva senza necessitare di approccio chirurgico.

Qualora questo si renda necessario, il *timing* deve essere valutato attentamente da caso a caso da un'equipe multidisciplinare con competenze gastroenterologiche e chirurgiche.

Nel caso di pazienti stabili la necrosectomia deve essere dilazionata oltre la quarta settimana, indipendentemente dalla localizzazione e dall'estensione della necrosi.

Se il paziente rimane instabile nonostante la terapia antibiotica è necessaria la necrosectomia (percutanea/endoscopica/chirurgica laparoscopica o laparotomica; se possibile è sempre da preferire l'approccio mininvasivo), da posporre comunque il più possibile per dare tempo alla necrosi di organizzarsi.¹¹⁹

Sindrome compartimentale addominale

È definita come incremento persistente della pressione endoaddominale >20 mmHg associata alla comparsa di una nuova insufficienza d'organo. Può essere dovuta all'ascite, all'occlusione intestinale, all'infiammazione peripancreatica e all'idratazione intensiva. La pressione intraddominale viene misurata a livello vescicale.

La terapia della sindrome compartimentale può essere medica o chirurgica.¹²²

La terapia medica comprende la detensione dei visceri attraverso SNG e sonda rettale, procinetici, decompressione endoscopica, ultrafiltrazione o diuretici in caso di accumulo di liquidi, analgesia e sedazione fino al blocco neuromuscolare per diminuire il tono muscolare della parete addominale.

La terapia chirurgica comprende la paracentesi, la laparostomia mediana o subcostale e la fasciotomia sottocutanea. La decompressione chirurgica può essere salvavita.

Disconnessione del dotto pancreatico

Si può manifestare con versamento pleurico, ascite, estensione delle raccolte. I sintomi possono essere la dispnea, il dolore addominale, il vomito e la dispnea.

Una disconnessione focale può essere trattata con stent posizionato per via endoscopica. Se la disconnessione avviene nel contesto di un'ampia area necrotica è necessario un approccio chirurgico specialistico.¹²³

Pseudocisti

Le pseudocisti asintomatiche non richiedono terapia indipendentemente dalla localizzazione e dalle dimensioni. La pseudocisti sintomatica è un'indicazione chirurgica.

Trombosi dei vasi splancnici

La trombosi venosa porto-spleno mesenterica si verifica nel 50% dei pazienti con pancreatite necrotico-emorragica ed è rara in assenza di necrosi. La terapia sono gli anticoagulanti. Questi sembrano sicuri ma di dubbia l'efficacia (non incrementano il sanguinamento ma non sembrano associati ad incrementi di ricanalizzazione).¹²⁴

Pseudoaneurismi

Sono rari ma possono avere conseguenze anche mortali. Sono responsabili di gravi emorragie digestive e brusche riduzioni dell'ematocrito. La terapia di scelta è l'embolizzazione arteriosa transcateretere. In caso di fallimento è necessario l'approccio chirurgico.

Complicanze sistemiche

Tra le complicanze sistemiche devono essere ricordati il diabete mellito scompensato, l'esacerbazione di comorbidità preesistenti, le infezioni extrapancreatiche, l'astinenza alcolica, l'insufficienza respiratoria dovuta ad ARDS, atelettasia o versamento pleurico: il trattamento di queste complicanze è già stato ricordato.

C) Terapia dei fattori predisponenti

Calcolosi biliare

Nel caso di coledocolitiasi con ostruzione della via biliare e pancreatica associata a pancreatite e colangite è indicata ERCP ed eventuale sfinterotomia urgente (entro 24-72 ore). Nei casi di pancreatite litiasica anche severa senza colangite l'ERCP urgente non appare di nessun beneficio.¹²⁵ Può essere effettuata a stabilizzazione del quadro clinico se persistono segni di ostruzione (incremento della bilirubina).

Per ridurre il rischio pancreatite post-ERCP si sono dimostrati utili gli stent del dotto pancreatico¹²⁶ e i FANS per via rettale soprattutto nei pazienti ad elevato rischio

di pancreatite severa e forse anche prima della procedura (indometacina 100 mg o diclofenac 100 mg).¹²⁷

L'ERCP è indicata anche in caso di calcolosi residua del coledoco dopo colecistectomia.

Le indicazioni all'ERCP in caso di PA biliare sono: i) urgente: pancreatite biliare con segni di ostruzione associata a febbre bilio-settica (entro 24-72 ore); ii) elezione: pancreatite biliare con segni persistenti di ostruzione delle vie biliari (timing non definito).

Nel caso di litiasi della colecisti è indicata la colecistectomia (anche in chi è stato sottoposto a ERCP)¹²⁸ con un timing basato sul grado di severità della pancreatite: nei casi di pancreatite lieve durante lo stesso ricovero; negli altri casi la colecistectomia deve essere rimandata a giudizio del chirurgo e del gastroenterologo.

È da effettuarsi dopo risoluzione del quadro infiammatorio acuto o comunque dopo stabilizzazione e organizzazione della necrosi. Può essere effettuata durante l'intervento di necrosectomia se questo si rende necessario.¹²⁹⁻¹³¹

La colecistectomia può essere indicata dopo due episodi di PA idiopatica se c'è incremento delle transaminasi e degli indici di colestasi (nel sospetto di microlitiasi).

Nei pazienti con multiple comorbidità o nell'anziano fragile, in cui il rischio operatorio è elevato, può essere proposta la sfinterotomia che riduce il rischio di recidiva di pancreatite ma non di colecistite.¹³⁰

Alcolismo

È indicata la prevenzione della sindrome da astinenza alcolica e il reintegro della tiamina.

Ipertrigliceridemia

I livelli di trigliceridi plasmatici devono essere >1000 mg/dL per essere considerati responsabili della PA. In questo caso oltre alla terapia di supporto per la pancreatite viene suggerito il trattamento precoce con fibrati, con aferesi, con insulina ed eparina (anche combinati).¹³²⁻¹³⁴

Ipercalcemia

Deve essere identificata e trattata la causa dell'ipercalcemia.

Per riassumere: quando è necessaria la terapia chirurgica della pancreatite acuta e delle sue complicanze?

Le indicazioni chirurgiche urgenti nella PA sono due: i) l'ostruzione biliare associata a colangite non risolta con ERCP; ii) la necrosectomia della necrosi infetta, solo nel caso di deterioramento clinico associato a segni di infezione persistenti per >48-72 ore. Laddove è possibile infatti è dimostrato il beneficio di

rimandare l'intervento in condizioni di stabilità (dopo almeno 4 settimane).

Le condizioni in cui si può rendere necessaria la chirurgia sono riassunte nella Tabella 3.

È da notare che nel caso si renda necessaria la chirurgia per sindrome compartimentale addominale, emorragie o ischemia intestinale non è raccomandata la necrosectomia della necrosi sterile perché rischia di provocare infezione della necrosi.

La gestione del paziente con pancreatite acuta: razionale e obiettivi

La PA è un'entità dinamica la cui gravità può variare durante il decorso clinico; può essere gestita da più specialisti (medicina d'urgenza, internista, gastroenterologo, chirurgo, rianimatore) che molto spesso devono agire di concerto tra di loro, per garantire che il paziente giusto sia ricoverato nell'ambiente ospedaliero più idoneo per trattare al meglio ogni possibile complicanza che può manifestarsi durante la degenza ospedaliera. Risulta quindi di fondamentale importanza utilizzare un linguaggio comune per chiarire la diagnosi, la gravità, le complicanze e per poter stratificare con precisione i pazienti a fini assistenziali, garantendo loro uno standard terapeutico, interventistico e di imaging universalmente riconosciuto. Ritenendo che l'internista possa rivestire un ruolo chiave nella gestione consapevole della PA, specie in un momento come quello attuale, dove per la continua contrazione di risorse si può correre maggiormente il rischio di incorrere in errori di malpractice, abbiamo deciso di ricercare in letteratura le migliori evidenze sulla gestione clinica della PA.

La gestione del paziente con pancreatite acuta: metodologia

Per poter fornire raccomandazioni evidence-based sulla gestione del paziente ricoverato per PA, abbiamo

come prima cosa, verificato l'esistenza di linee guida sull'argomento. Per realizzare ciò, abbiamo effettuato una ricerca bibliografica utilizzando le seguenti banche dati di linee guida: i) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); ii) Institute for Clinical Systematic Improvement (ICSI); iii) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (NHS evidence); iv) National Guideline Clearinghouse; v) Canadian Medical Association, CMA infobase; vi) New Zealand Guidelines Group; vii) Sistema Nazionale Linee Guida; viii) Clinical Practice Guidelines Portal; ix) eGuidelines.

La ricerca è stata eseguita da 4 autori, indipendentemente utilizzando le seguenti parole chiave: *pancreatitis* o *pancreas* laddove le banche dati includevano la funzione di ricerca, e negli altri casi esaminando manualmente le linee guida contenute sotto la voce *digestive system disease* o *biliary tract disease*.

Vista l'esiguità delle LG trovate, è stata quindi condotta un'ulteriore ricerca utilizzando sia il motore di ricerca Google che la banca dati generale Medline Pub Med utilizzando le seguenti strategie di ricerca: i) nel primo caso: *pancreatitis AND guidelines*; ii) nel secondo caso: *pancreatitis*[MeSH Terms] limit Guidelines e *pancreatitis*[MeSH Terms] filtro Consensus Development Conference.

I risultati così ottenuti sono stati analizzati singolarmente e discussi in gruppo. Ne è emerso che in letteratura v'erano diversi lavori^{135,136} che analizzavano le LG sulla gestione della PA con il metodo AGREE II,¹³⁷ in cui la bibliografia dei lavori considerati era fino al 2008. Per tale motivo abbiamo deciso di analizzare con lo strumento AGREE solo le LG sulla gestione della PA prodotte successivamente al 2008. Lo strumento AGREE II valuta il rispetto di 23 requisiti, riuniti in 6 domini che vanno dall'esplicitazione dello scopo alla chiarezza espositiva, dal coinvolgimento di tutte le parti interessate al rigore nello sviluppo, dall'applicabilità all'indipendenza editoriale più due con-

Tabella 3. Indicazioni chirurgiche in caso di pancreatite acuta.

Ostruzione biliare con colangite
Necrosectomia della necrosi infetta
Colecistectomia nel caso di pancreatite biliare anche se già effettuata sfinterotomia (indicata nel ricovero indice)
Sindrome compartimentale non rispondente a terapia conservativa
Emorragie da pseudoaneurismi
Ischemia intestinale
Sindrome da disconnessione del dotto pancreatico
Fistola del colon
Pseudocisti sintomatica
Difficoltà di svuotamento gastrico/ittero ostruttivo/occlusione intestinale per effetto massa

siderazioni finali di valutazione complessiva. Ciascun autore valuta il rispetto di ognuno dei requisiti con un punteggio da 1 (disaccordo completo) a 7 (accordo completo); i punteggi assegnati da ciascun autore vengono sommati all'interno dei singoli domini e rapportati con il massimo e il minimo punteggio possibile all'interno del dominio in base al numero di requisiti inclusi e al numero dei valutatori.

La gestione del paziente con pancreatite acuta: risultati

Attraverso le banche dati sopraelencate abbiamo identificato 80 linee guida: di queste 65 sono state escluse sulla base del titolo, del testo o perché non erano LG di management della PA. Le 15 LG rimanenti sono elencate nelle Tabella 4.

Dopo condivisione collegiale delle LG reperite in letteratura, abbiamo deciso di analizzare con lo strumento AGREE II, le linee guida dell'American College of Gastroenterology e quelle della IAP/APA, ritenendo che, tra tutte le LG valutate, queste due siano le più utili per la gestione clinica della PA.

Le due LG sono state valutate da 2 autori indipendentemente e i risultati della valutazione AGREE sono riportati nella Tabella 5. I domini 1 (campo di applicazione e finalità) 4 (chiarezza di presentazione) e 6 (indipendenza editoriale) hanno ottenuto il punteggio più alto; al contrario, il dominio 2 (partecipazione delle parti interessate) ha mostrato un punteggio più basso, perché il punto di vista della popolazione target non era abbastanza considerato. Entrambe le linee guida sono esaustive dal punto di vista del rigore metodologico (dominio 3), con una superiorità delle LG della IAP/APA. Infatti le linee guida ACG sono risultate inferiori a quelle IAP/APA per la valutazione della LG prima della pubblicazione da parte di esperti esterni e per la descrizione delle procedure di aggiornamento della LG. Per quanto riguarda l'applicabilità (dominio 5) entrambe le LG hanno importanti limitazioni per quanto riguarda la descrizione dei fattori che possono favorirne od ostacolarne la diffusione e degli indicatori da utilizzare per il loro monitoraggio. Nel complesso riteniamo che le linee guida IAP/APA si adattino meglio al nostro contesto clinico (ogni autore ha attribuito ad esse un punteggio di 6 vs. 5). Nella Tabella 6 sono elencate le principali differenze tra le due LG.

La gestione del paziente con pancreatite acuta: approccio clinico

La gestione clinica della PA si avvale di 4 momenti fondamentali che devono rappresentare l'ABC da avere ben chiaro in mente nel momento in cui ci avviciniamo ad un paziente ricoverato nei nostri reparti di

medicina interna con questo sospetto clinico: i) diagnosi e corretto inquadramento eziologico; ii) valutazione iniziale del paziente e stratificazione prognostica; iii) gestione iniziale del paziente: fluidoterapia, ruolo degli antibiotici e supporto nutrizionale; iv) gestione delle complicanze.

1. Diagnosi e corretto inquadramento eziologico

Per quanto riguarda la diagnosi di PA nessuna novità è emersa dall'analisi delle LG, rispetto a quanto già enunciato nella parte introduttiva a carattere generale. Ovvero due dei tre criteri sottostanti devono essere rispettati per porre diagnosi di PA: i) dolore addominale tipico; ii) amilasi e lipasi aumentate (3 volte la norma). Lipasi più specifiche. Possibile modificazione del limite da elevare in pazienti diabetici che mediamente hanno un valore di lipasi più alto dei non diabetici; iii) reperti caratteristici all'ecografia addominale. L'esecuzione di una TC addominale all'ingresso è consigliata solo in caso di pazienti soporosi, sospetto di perforazione duodenale o lungo intervallo tra la comparsa dei sintomi e il ricovero ospedaliero se gli enzimi pancreatici risultano essere nella norma.

Per quanto riguarda la diagnosi eziologica, poiché la causa più frequente di PA è la litiasi biliare e l'abuso alcolico, un esame ecografico deve essere sempre eseguito nel paziente che entra in ospedale per PA in agguato all'esecuzione di esami ematici sulla colestasi; di questi il più specifico con un valore predittivo positivo >85% si è dimostrata l'alanina aminotrasferasi con valori di solito >150 U/L nelle prime 48 ore.

In assenza di una storia clinica compatibile con abuso alcolico o litiasi biliare, deve essere condotta un'attenta valutazione anamnestica, volta ad individuare progressi episodi di PA, uso di farmaci, traumi addominali, infezioni, unitamente al dosaggio di ulteriori parametri laboratoristici (dosaggio dei trigliceridi, calcio).

La possibile eziologia tumorale deve sempre essere considerata come possibile causa di PA, soprattutto in considerazione della diminuzione dell'età media di insorgenza dell'adenocarcinoma pancreatico o di altri tumori sia maligni che benigni.

Se viene posta diagnosi di pancreatite idiopatica non v'è grande accordo se inviare direttamente i pazienti ad un centro di eccellenza o attendere la comparsa di un secondo episodio di PA.

Le linee guida IAP/APA consigliano l'esecuzione di una EUS che può permettere la diagnosi di micro litiasi <3 mm, neoplasia non riconosciuta o pancreatite cronica, seguita in caso di negatività, da una MRCP, per diagnosticare eventuali alterazioni morfologiche rare (pancreas divisum, Santorinicele, disfunzione funzione sfintere di oddi). In caso di ulteriore negatività anche di questo esame e in pazienti giovani, suggeriscono un approfondimento genetico, specie in presenza di un secondo episodio.

Tabella 4. Linee guida (LG) trovate interrogando i database di LG, la banca dati generale Pub Med e il motore di ricerca Google.

American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. 2013 Sep. NGC:010033 American College of Gastroenterology - Medical Specialty Society.	Questa recente LG utilizza per la diagnosi di PA i criteri di Atlanta modificati e dopo una prima parte in cui focalizza l'attenzione su: diagnosi eziologia e gravità della PA, si concentra sulla gestione precoce della stessa e delle sue complicanze. Le raccomandazioni (34) sono graduate secondo il metodo GRADE e comprendono 8 aspetti della PA
ACR Appropriateness Criteria® acute pancreatitis.1998 (revised 2013). NGC:010143 American College of Radiology - Medical Specialty Society	Rappresentano la revisione 2013 dei criteri originari del '98, e suddividono la condizione clinica della PA in 4 scenari, individuando quali sono le tecniche di immagine da adottare per ogni scenario. Il focus della LG è sulla diagnosi e sul successivo assesment del pz con PA. Risulta sicuramente utile perchè aggiunge informazioni sugli strumenti diagnostici in diverse condizioni di presentazione della PA
The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. 2010 Jan. NGC:008328 American Society for Gastrointestinal Endoscopy - Medical Specialty Society	LG della Società Americana di Endoscopia Gastrointestinale condotte con metodologia evidence based allo scopo di fornire indicazioni circa il ruolo della metodica endoscopica nel sospetto di coledocolitiasi
IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology 2013 (2013 e1-e15)	Rappresentano di fatto l'aggiornamento delle LG IAP/APA del 2002 e riguardano la gestione medica e chirurgica della PA. Utilizzando un approccio evidence based e i criteri di Atlanta modificati per la classificazione della PA. Le raccomandazioni fornite (38) sono graduate secondo il metodo GRADE e comprendono 12 aspetti della gestione della PA
Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013;62:102-11	Rappresenta la revisione dei criteri classificativi di Atlanta della pancreatite acuta nei pz adulti. E' un documento di consenso costruito attraverso un processo interattivo e web-based di un gruppo di lavoro costituito da 11 società scientifiche nazionali e internazionali. L'obiettivo principale è quello di fornire criteri classificativi univoci e include una valutazione clinica della gravità della PA proponendo termini oggettivi (e quindi misurabili e quantificabili) per descrivere le complicanze locali della PA. Non e' una LG sulla gestione della PA, ne' fornisce indicazioni terapeutiche della stessa ed e' inclusa nelle due LG più recenti dell ACGe IAP/APA
SEMICYUC 2012. Recommendations for intensive care management of acute pancreatitis. Med Intensiva. 2013;37(3):163-179	Riguardano prevalentemente l'approccio intensivo alla PA, ovvero la gestione multidisciplinare del pz. critico ammesso precocemente in terapia intensiva. La sezione sul ruolo del drenaggio percutaneo delle zone di necrosi è ben fatta
Clinical pathways for acute pancreatitis. Recommendations for early multidisciplinary management. Med intensiva. 2012; 36(5):351-357	Non sono vere e proprie LG ma si basano sulle raccomandazioni contenute nelle LG SEMICYUC 2005 ad indirizzo intensivistico. Utilizzano come classificazione non i criteri di Atlanta ma quelli proposti da Petrov <i>et al.</i> nel 2010
Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Up date consensus semicyuc-senpe: severe acute pancreatitis. nutr hosp 2011;26 (suppl 2):32-36	Trattano gli aspetti nutrizionali nel pz critico
Practical guidelines for acute pancreatitis (official guidelines of the italian association for the study of the pancreas regarding the medical, endoscopic and surgical management of acute pancreatitis). Pancreatology 2010;10:523-535	Il documento non è una vera e propria LG ma una revisione delle LG esistenti sulla gestione della pancreatite acuta allo scopo di adattarle alla realtà italiana usando il metodo ADAPTE. La ricerca bibliografica è stata condotta cercando tutte le LG dal 1996 al 2007 in pub med cochrane library e altri database. Le LG selezionate (da 21 ritrovate scelte 9) sono state valutate con lo strumento AGREE e il gruppo di lavoro ha concluso che tutte e 9 le LG soddisfacevano i criteri per rispondere a specifici quesiti clinici sulla pancreatite acuta
ESPEN guidelines on parenteral nutrition: pancreas clinical nutrition 28 (2009) 428-435	Trattano esclusivamente di problemi nutrizionali parenterali
AGA institute medical position statement on acute pancreatitis. Gastroenterology 2007;132:2019-2021	Raccomandazioni scritte per fornire indicazione evidence based
Practice guidelines in acute pancreatitis. American journal of gastroenterology 2006	Considerano vari aspetti della PA quali: diagnosi, valutazione dei FR e della gravità, aspetti terapeutici e di supporto, necessità di ricovero in ICU , aspetti nutrizionali e trattamento delle complicanze
ESPEN guidelines on parenteral nutrition pancreas clinical nutrition 25 (2006) 275-284	Riguardano aspetti nutrizionali
JPN guidelines for the management of acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg (2006) 13:56-60	La ricerca bibliografica è fino al 2004 e pertanto la parte inerente la terapia contiene numerosi elementi discordanti rispetto alle LG più recenti
Uk guidelines for the management of acute pancreatitis. Gut 2005;54suppl III	Rappresentano la revisione al 2003 delle precedenti LG del 1998

2. Valutazione iniziale del paziente e stratificazione prognostica

Lo stato emodinamico del paziente dovrebbe essere immediatamente valutato. Questo è vero sia per il paziente ricoverato in condizioni di stabilità clinica che per il paziente cosiddetto critico e in questa fase tutte le misure volte a mantenere il sostegno di circolo devono essere messe in pratica se necessarie.

Immediatamente dopo aver stabilizzato il paziente laddove necessario, deve essere effettuata una corretta valutazione del rischio, per stratificare lo stesso in alto e basso rischio prognostico, al fine di poter disporre degli elementi utili per assisterlo nel giusto *setting* assistenziale (forte raccomandazione, moderata qualità delle prove).

Lo score migliore per prevedere l'evoluzione verso una forma severa di PA al momento del ricovero e dopo 48 ore è verificare la presenza di SIRS. Infatti una SIRS Persistente (>48 h) è associata a insufficienza multiorgano e ad una mortalità del 25% nella PA (Grado 2B, accordo debole).

La migliore strategia per predire l'esito di PA du-

rante il ricovero, include lo score sopramenzionato, in un approccio tridimensionale che considera: i) fattori di rischio del paziente (età, comorbidità, BMI); ii) stratificazione clinica del rischio (es. SIRS persistente); iii) monitoraggio della risposta alla terapia iniziale (es. SIRS persistente, azotemia, creatinina) (Grado 2B, forte accordo).

Infatti, non essendo disponibili test diagnostici per determinare la gravità della PA, la valutazione clinica del paziente diventa di fondamentale importanza per

Tabella 5. Score.

Dominio	IAP/APA (%)	ACG (%)
1	94	92
2	58	47
3	91	67
4	97	100
5	24	0
6	100	100

Tabella 6. Differenze principali tra le due LG.

ACG	IAP/APA	
Se diagnosi di pancreatite idiopatica	Indirizzare il pz. verso un centro di riferimento specialistico per la gestione della PA; considerare l'esecuzione di test genetici nei pz giovani (<30 anni) se è presente storia familiare di patologia pancreatica; (<i>conditional recommendation</i> , bassa qualità delle evidenze)	Se l'ecoendoscopia (EUS) è negativa, eseguire la <i>risonanza magnetica colangiopancreatica</i> (MRCP) per identificare rare anomalie morfologiche Se l'eziologia rimane non nota, considerare un consulto genetico specie dopo un secondo episodio di PA. (GRADE 2C, weak agreement)
Definizione di "centro di riferimento specialistico"	Nessuna	Centro ad alto volume di assistenza che comprenda l'unità di terapia intensiva, e di chirurgia specializzata nella gestione della pancreatite necrotizzante, con accesso giornaliero alla radiologia interventistica e all'endoscopia interventistica con possibilità di eseguire EUS ed ERCP, (GRADE 2C, weak agreement)
Prevenzione della pancreatite post ERCP nei pazienti ad alto rischio	Stent del dotto pancreatico o supposte di FANS post procedura. (<i>conditional recommendation</i> , moderata qualità delle evidenze)	Nessuna
Ruolo degli antibiotici nella PA	- infezioni extrapancreatiche infection, quali colangite, infezioni CVC relate, batteriemia, infezioni urinarie, polmonite; (<i>strong recommendation</i> , <i>high quality of evidence</i>) - necrosi infetta (<i>strong recommendation</i> , <i>low quality of evidence</i>)	Nessuna
Considerare e trattare la sindrome compartimentale (ACS)	Nessuna	ACS è definite come un aumento della pressione intra-addominale >20 mmHg, associata ad insufficienza d'organo. Deve essere considerata nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica con PA grave, specialmente in presenza di deterioramento delle condizioni cliniche. Il trattamento medico consiste nella riduzione della pressione endo-addominale.

poter prevedere all'inizio, quali andranno incontro ad una forma grave di PA. Pertanto qualsiasi figura professionale sia chiamata a valutare un paziente con diagnosi di PA, dovrà tenere conto e valutare, le perdite iniziali di liquidi, la presenza di shock ipovolemico, e i sintomi di disfunzione d'organo.

La tempistica ottimale per eseguire una TAC addominale, laddove ritenuta necessaria, è di almeno 72/96 ore dall'esordio della sintomatologia (Grado 1C, forte accordo).

Un esame più precoce nei tempi, può essere utile per escludere ischemia intestinale o perforazioni intra-addominali in pazienti che si presentano con diagnosi PA e addome acuto.

Va considerata l'esecuzione di una TAC addominale (o RMN) di *follow-up* solo nei seguenti casi (Grado 1C, forte accordo): i) mancanza di miglioramento clinico; ii) peggioramento clinico; iii) necessità di intervento invasivo (nel qual caso è sufficiente eseguire la sola fase venosa portale).

In tutti e tre i casi dovrebbe essere applicato il protocollo ottimale (TAC o RMN) per rilevare la presenza di necrosi.

La ERCP e la sfinterotomia vanno prese in considerazione nei pazienti con pancreatite biliare e: i) colangite (Grado 1B, forte accordo); ii) ostruzione del dotto biliare comune (probabilmente indicato) (Grado 1C, forte accordo).

Dal momento che i tempi esatti di esecuzione di una ERCP precoce (24/72 ore) non sono noti, è ragionevole attendere l'eventuale miglioramento spontaneo dell'ostruzione biliare per 24/48 ore, prima di procedere, considerandone però l'esecuzione in urgenza (<24 ore), se v'è colangite acuta (Grado 2C, forte accordo). La tempistica ottimale di esecuzione della ERCP nei pazienti con pancreatite biliare senza colangite non è nota.

La MRCP e EUS nella pancreatite biliare possono permettere di escludere la presenza di calcoli nelle vie biliari con una sensibilità superiore all'ecografia tradizionale e di risparmiare perciò inutili ERCP. Pertanto in caso di sospetta ostruzione del dotto biliare comune in un paziente senza colangite può essere ragionevole eseguire uno dei due esami dal momento che non esiste una chiara superiorità dell'uno rispetto all'altro nella pratica clinica (Grado 2C, forte accordo). L'EUS è superiore a MRCP per escludere la presenza di piccoli (<5 mm) calcoli biliari mentre la MRCP è meno invasiva, meno operatore dipendente e, probabilmente, più ampiamente disponibile.

3. Gestione iniziale del paziente: fluido-terapia, ruolo degli antibiotici e supporto nutrizionale

La gestione iniziale del paziente affetto da PA, deve necessariamente includere la sua stabilizzazione clinica e la corretta allocazione dello stesso in base ai

criteri di gravità della PA riscontrati durante la valutazione iniziale.

Somministrazione di liquidi

La somministrazione precoce di liquidi è associata alla riduzione di SIRS persistenti e insufficienza d'organo (Grado 1C, forte accordo).

La soluzione parenterale da utilizzare per il supporto iniziale del circolo, è il Ringer lattato (Grado 1B, forte accordo) alla velocità di 5-10 mL/kg/h (250-500 mL/h) (Grado 1B, un accordo debole), a meno che non coesistano nel paziente comorbidità cardiovascolari e/o renali. Il maggior beneficio della idratazione parenterale intensiva, si ha nelle prime 12-24 ore, e decresce nelle ore successive. Una reidratazione ancora più rapida può essere necessaria in presenza di ipotensione e tachicardia secondarie a grave deplezione del volume ematico circolante. Il fabbisogno di liquidi parenterali deve essere rivalutato ad intervalli frequenti nelle prime 6 ore dal ricovero e per le successive 24-48 ore. Il target dell'iperidratazione dovrebbe essere quello di ridurre l'azotemia e per valutare la risposta clinica del paziente alla stessa devono essere considerati almeno uno o più dei seguenti parametri oggettivi (Grado 2B, accordo debole): i) parametri non invasivi: frequenza cardiaca <120/min; pressione arteriosa media tra 65 e 85 mmHg; e diuresi >0,5/1 mL/kg/h; ii) parametri invasivi: variazione della frazione di eiezione; determinazione del volume di sangue intratoracico; iii) parametri laboratoristici: ematocrito 35/44%.

I criteri per l'ammissione del paziente affetto da PA in un reparto di terapia intensiva sono sintetizzati in Tabella 7 (Grado 1C, forte accordo).

Terapia antibiotica

Gli antibiotici devono essere somministrati in presenza di un'infezione extra pancreatica, quale la colangite, le infezioni catetere-relate, una batteriemia, le infezioni del tratto urinario, la polmonite. Nei pazienti con necrosi infetta, gli antibiotici capaci di diffusione attraverso la necrosi pancreatica, come ad esempio i carbapenemici, i chinolonici e il metronidazolo, possono essere utile nel ritardare o evitare del tutto l'intervento chirurgico, riducendo così morbilità e mortalità.

Non è invece raccomandata la somministrazione di antifungini o di antibiotici come profilassi o come terapia routinaria. (raccomandazione condizionale, bassa qualità delle prove).

Supporto nutrizionale

Nei pazienti con pancreatite lieve può essere intrapresa l'alimentazione orale una volta che il dolore addominale sia scomparso e i marcatori infiammatori siano migliorati (Grado 2B, forte accordo), senza at-

tendere la normalizzazione dei livelli di lipasi e senza necessità di iniziare con una dieta liquida.

Nei pazienti con pancreatite severa che necessitano di supporto nutrizionale invece, l'alimentazione enterale rappresenta la prima scelta, sia attraverso la via naso-digunale che nasogastrica (Grado 1B, forte accordo).

Se il sondino nasodigunale non viene tollerato allora come seconda linea, si può intraprendere la nutrizione parenterale (Grado 2C, forte accordo). Non esistono formulazioni particolari di nutrizione enterali che migliorino gli outcome nella PA, per cui possono essere utilizzate sia formulazioni elementari che polimeriche.

4. Gestione delle complicanze

I pazienti con PA grave e quelli che si presentano con complicanze locali, devono essere indirizzati verso un centro specializzato (secondo le definizioni riportate nella Tabella 6).

Indicazioni all'intervento nella PA necrotizzante (radiologico, endoscopico o chirurgico)

Indicazioni comunemente accettate sono (Grado 1C, forte accordo): i) sospetto clinico di infezione o infezione documentata; ii) persistenza di insufficienza d'organo per diverse settimane dopo l'esordio della PA anche in assenza di infezione documentata.

Indicazioni meno comuni all'intervento sono le seguenti (Grado 1C, forte accordo): i) sindrome compartimentale; ii) sanguinamento acuto; iii) ischemia intestinale; iv) ostruzione gastrica, intestinale o biliare, dovuta ad effetto massa di grandi raccolte necrotiche (di solito ciò si verifica a distanza di 4/8 settimane dall'esordio della pancreatite).

Non indicata di routine, l'aspirazione percutanea delle raccolte peripancreatiche (per documentare la ne-

croci infetta) dal momento che sia la clinica (es. febbre persistente, aumento indici di flogosi) che l'*imaging* strumentale (es. gas nelle raccolte peripancreatiche) sono accurati predittori di necrosi infetta nella maggioranza dei pazienti. (Grado 1C, forte accordo).

Indicazioni all'intervento (o radiologiche, endoscopiche o chirurgiche) nella pancreatite necrotizzante non infetta

Indicazioni comunemente accettate sono (Grado 1C, forte accordo): i) ostruzione gastrica, intestinale o biliare, dovuta ad effetto massa di grandi raccolte necrotiche (di solito ciò si verifica a distanza di 4/8 settimane dall'esordio della pancreatite); ii) sintomi persistenti (es. dolore, malessere) in pazienti con necrosi organizzata senza segni di infezione (cioè accade di solito dopo 8 settimane dall'inizio della PA); iii) sindrome da disconnessione del dotto pancreatico (es. per rottura completa del dotto pancreatico a causa della necrosi pancreatica) con raccolte necrotiche persistenti sintomatiche (es. dolore, ostruzione) senza segni di infezione (di solito 8 settimane dopo l'insorgenza di PA).

La presenza di pseudocisti asintomatiche e necrosi pancreatica e/o extrapancreatica, non costituisce indicazione all'intervento (chirurgico, endoscopico o radiologico), indipendentemente dalle loro dimensioni, posizione e/o estensione.

Timing per la colecistectomia

Dopo una pancreatite biliare lieve l'intervento di colecistectomia è sicuro e addirittura consigliato durante il ricovero. Infatti il procrastinare l'intervento dopo un primo episodio di pancreatite biliare lieve, è associato ad un rischio non trascurabile di reospedalizzazione per la ricorrenza delle coliche biliari, e recidiva di pancreatite biliare. (Grado 1C, forte accordo).

Tabella 7. Criteri per l'ammissione al reparto di terapia intensiva.

Uno o più dei seguenti parametri (106)

- | |
|---|
| 1) FC <40 or >150 bpm |
| 2) pressione arteriosa <80 mmHg o pressione arteriosa media <60 mmHg o pressione diastolica >120 mmHg |
| 3) FR>35 atti/min |
| 4) sodiemia <110 mmol/L o >170 mmol/L |
| 5) potassiemia <2,0 mmol/L o >7,0 mmol/L |
| 6) paO ₂ <50 mmHg |
| 7) pH<7,1 o >7,7 |
| 8) glicemia >800 mg/dL |
| 9) calcemia> 15 mg/dL |
| 10) anuria |
| 11) coma |

Dopo una pancreatite biliare grave con raccolte peripancreatiche, la colecistectomia dovrebbe essere ritardata fino a quando le stesse non sono risolte. Qualora persistano oltre le 6 settimane, l'intervento di colecistectomia può essere eseguito in modo sicuro (Grado 2C, forte accordo).

Altra indicazione alla colecistectomia è rappresentata da pazienti con pancreatite biliare e precedente storia di sfinterotomia, dal momento che né l'ERCP né la sfinterotomia possono prevenire la colica biliare e la colecistite (Grado 2B, forte accordo).

Conclusioni

Le due linee guida analizzate sintetizzano le più recenti evidenze cliniche disponibili in letteratura per la diagnosi e cura del paziente con PA.

La loro conoscenza, diffusione ed implementazione, può permettere di uniformare la pratica clinica e migliorare gli esiti dei pazienti ricoverati, facendo sì che i diversi professionisti appartenenti a specialità differenti, parlino un linguaggio comune per ciò che concerne la diagnosi, la terapia, la stratificazione del rischio la prognosi, e da ultimo ma non per ultimo, la corretta allocazione del paziente nei giusto setting assistenziale. Quest'ultimo aspetto infatti riveste importanza cruciale in un momento come quello attuale, dove per i continui tagli in sanità si corre il rischio di ricoverare il paziente non dove realmente serve ma dove è possibile trovare un *posto letto*.

Proprio per questi motivi è importante che l'interista sappia diagnosticare, gestire e trattare questa patologia complessa e multidisciplinare, indirizzando il paziente laddove può disporre del giusto livello di assistenza clinica.

Bibliografia

1. Stevens T, Parsi MA, Walsh RM. Acute pancreatitis: problems in adherence to guidelines. *Cleve Clin J Med* 2009;76:697-704.
2. Vlada AC, Schmit B, Perry A, et al. Failure to follow evidence-based best practice guidelines in the treatment of severe acute pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2013;15:822-7.
3. Tenner S, Baillie J, De Witt J. American College of Gastroenterology Guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-15.
4. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-11.
5. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:10-24.
6. Gislason H, Horn A, Hoem D, et al. Acute pancreatitis in Bergen, Norway: a study on incidence, etiology and severity. *Scand J Surg* 2004;93:29-33.
7. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgström A. Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: is there really an increase? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:831-7.
8. Yadav D, Lowenfels A. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis. A systematic review. *Pancreas* 2006;33:323-30.
9. Working group IAP/APA Acute pancreatitis guidelines. IAP/APA evidence based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13:e1-15.
10. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013;144:1252-61.
11. Hong S, Qiwen B, Ying J, et al. Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:1136-43.
12. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996;14:141-5.
13. Bathia M, Wong FL, Cao Y, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005;5:132-144.
14. Perides G, Laukkanen JM, Vassileva G, Steer ML. Biliary acute pancreatitis in mice is mediated by the G protein coupled cell surface bile acid receptor GPBAR1. *Gastroenterology* 2010;138:715-25.
15. Clemens DL, Wells MA, Sneider KJ, Singh S. Molecular mechanisms of alcohol associated pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5:147-57.
16. Wong L, Tsai H. Prevention of post ERCP pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5:1-10.
17. Ravi Kanth VV, Nageshwar Reddy D. Genetics of acute and chronic pancreatitis: an update. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5:427-37.
18. Banks PA. Acute pancreatitis: diagnosis in pancreatitis. Lankisch PG, Banks PA eds. New York: Springer-Verlag; 1998. p 75.
19. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-400.
20. Lankisch PG, Schirren CA, Kunze E. Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked? *Am J Gastroenterol* 1991;86:322-6.
21. Lankisch PG, Müller CH, Niederstadt H, Brand A. Painless acute pancreatitis subsequent to anticholinesterase insecticide (parathion) intoxication. *Am J Gastroenterol* 1990;85:872-5.
22. Kesavan CR, Pitchumoni CS, Marino WD. Acute painless pancreatitis as a rare complication in Legionnaires disease. *Am J Gastroenterol* 1993;88:468-9.
23. Mookadam F, Cikes M. Images in clinical medicine. Cullen's and Turner's signs. *N Engl J Med* 2005;353:1386.
24. Clavien PA, Robert J, Meyer P, et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg* 1989;210:614-20.
25. Winslet M, Hall C, London NJM, Neoptolemos JP. Relation of diagnostic serum amylase levels to aetiology and severity of acute pancreatitis. *Gut* 1992;33:982-6.
26. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of

- acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999;25:195-210.
27. Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, et al. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1997;21:105-10.
 28. Huang QL, Qian ZX, Li H. A comparative study of the urinary trypsinogen-2, trypsinogen activation peptide, and the computed tomography severity index as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Hepato-gastroenterology* 2010;57:1295-9.
 29. Khan Z, Vlody J, Horovitz J, et al. Urinary trypsinogen activation peptide is more accurate than hematocrit in determining severity in patients with acute pancreatitis: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1973-7.
 30. Kylänpää-Bäck M, Kempainen E, Puolakkainen P, et al. Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen-2 test strip. *Br J Surg* 2000;87:49-52.
 31. Mayumi T, Inui K, Maetani I, et al. Validity of the urinary trypsinogen-2 test in the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas* 2012;41:869-75.
 32. Kempainen E, Hedström J, Puolakkainen P, et al. Increased serum trypsinogen 2 and trypsin 2-alpha 1 antitrypsin complex values identify endoscopic retrograde cholangiopancreatography induced pancreatitis with high accuracy. *Gut* 1997;41:690-5.
 33. Kempainen E, Hedström J, Puolakkainen P, et al. Urinary trypsinogen-2 test strip in detecting ERCP-induced pancreatitis. *Endoscopy* 1997;29:247-51.
 34. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:S15-39.
 35. Stevens T, Parsi MA, Walsh RM. Acute pancreatitis: problems in adherence to guidelines. *Cleve Clin J Med* 2009;76:697-704.
 36. Nuernberg D, Ignee A, Dietrich CF. [Ultrasound in gastroenterology. Biliopancreatic system.] *Med Klin (Munich)* 2007;102:112-26. [Article in German]
 37. Neoptolemos JP, Hall AW, Finlay DF, et al. The urgent diagnosis of gallstones in acute pancreatitis: a prospective study of three methods. *Br J Surg* 1984;71:230-3.
 38. Martínez-Noguera A, Montserrat E, Torrubia S, et al. Ultrasound of the pancreas: update and controversies. *Eur Radiol* 2001;11:1594-606.
 39. Bruno C, Minniti S, Schenal G. The role of ultrasound in acute pancreatitis. In: Balthazar EJ, Megibow AJ, Pozzi Mucelli R eds. *Imaging of the Pancreas. Acute and Chronic Pancreatitis*. Berlin: Springer; 2009. pp 33-47.
 40. Scuderi M, Sofia M, Latteri S, et al. *Pancreatite acuta. Manuale Italiano di Ecografia Internistica 2nd ed*. Milan: Delfino editore; 2013. pp 250-8.
 41. Balthazar EJ. CT diagnosis of and staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989;27:19-37.
 42. Bertolotto M, D'Onofrio M, Martone E, et al. Ultrasonography of the pancreas. Doppler imaging. *Abdom Imaging* 2007;32:161-70.
 43. Ros E, Navarro S, Bru C, et al. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991;101:1701-9.
 44. Rickes S, Wermke W. Differentiation of cystic pancreatic neoplasms and pseudocysts by conventional and echo-enhanced ultrasound. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:761-6.
 45. Tana C, D'Alessandro P, Tartaro A, et al. Sonographic assessment of a suspected biloma: a case report and review of the literature. *World J Radiol* 2013;5:220-5.
 46. Cai DM, Parajuly SS, Ling WW, et al. Diagnostic value of contrast enhanced ultrasound for splenic artery complications following acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014;20:1088-94.
 47. D'Onofrio M, Zamboni G, Faccioli N, et al. Ultrasonography of the pancreas. 4. Contrast-enhanced imaging. *Abdom Imaging* 2007;32:171-81.
 48. D'Onofrio M, Zamboni G, Tognolini A, et al. Mass-forming pancreatitis: value of contrast-enhanced ultrasonography. *World J Gastroenterol* 2006;12:4181-4.
 49. Rickes S, Uhle C, Kahl S, et al. Echo enhanced ultrasound: a new valid initial imaging approach for severe acute pancreatitis. *Gut* 2006;55:74-8.
 50. Seicean A, Badea R, Stan-Iuga R, et al. The added value of real-time harmonics contrast-enhanced endoscopic ultrasonography for the characterization of pancreatic diseases in routine practice. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010;19:99-104.
 51. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med* 2012;33:33-59.
 52. D'Onofrio M, Gallotti A, Pozzi Mucelli R. Imaging techniques in pancreatic tumors. *Expert Rev Med Devices* 2010;7:257-73.
 53. Hocke M, Ignee A, Dietrich CF. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Endoscopy* 2011;43:163-5.
 54. Ripollés T, Martínez MJ, López E, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the staging of acute pancreatitis. *Eur Radiol* 2010;20:2518-23.
 55. Fusaroli P, Vallar R, Togliuani T, et al. Scientific publications in endoscopic ultrasonography: a 20-year global survey of the literature. *Endoscopy* 2002;34:451-6.
 56. Garrow D, Miller S, Sinha D, et al. Endoscopic ultrasound: a meta-analysis of test performance in suspected biliary obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:616-23.
 57. Cennamo V, Testoni PA. Gestione endoscopica della calcolosi della via biliare. *Giornal Italian End Dig* 2012;35:71-5.
 58. Tse F, Liu L, Barkun AN, et al. EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2008;67:235-44.
 59. Harewood GC, Wiersema MJ. A cost analysis of endoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic head adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2651-6.
 60. Quirk D, Rattner D, Fernandez C, et al. The use of endoscopic ultrasonography to reduce the cost of treating ampullary tumors. *Gastrointest Endosc* 1997;46:334-7.
 61. Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1386-91.
 62. Tio TL, Reeders WA, Sie LH, et al. Endosonography in the clinical staging of Klatskin tumor. *Endoscopy* 1993;25:81-5.
 63. Tamada K, Ido K, Ichiyama M, et al. Assessment of

- portal vein invasion by bile duct cancer using intraductal ultrasonography. *Endoscopy* 1995;27:573-8.
64. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1315-22.
 65. Brugge WR, Lee MJ, Kelsey PB, et al. The use of EUS to diagnose malignant portal venous system invasion by pancreatic cancer. *Gastrointest Endoscop* 1996;43:561-7.
 66. Buscarini E, De Angelis C, Arcidiacono PG, et al. Multicenter retrospective study on endoscopic ultrasound complications. *Dig Liver Dis* 2006;38:762-7.
 67. Seifert H, Dietrich C, Schmitt T, et al. Endoscopic ultrasound-guided one-step transmural drainage of cystic abdominal lesions with a large-channel echo endoscope. *Endoscopy* 2000;32:255-9.
 68. Windsor JA. Search for prognostic markers for acute pancreatitis. *Lancet* 2000;355:1924-5.
 69. Chauhan S, Forsmark CE. The difficulty in predicting outcome in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:443-5.
 70. Beger HG, Warshaw AL, Buchler MW, et al. Assessment of clinical severity and prognosis. In: Beger HG, Warshaw AL, Buchler MW, Carr-Locke DL, Neoptolemos JP, Russel C, Sarr MG eds. *The Pancreas*. Oxford: Blackwell Science; 1998. p 489.
 71. Papachristou GI, Papachristou DJ, Morinville VD, et al. Chronic alcohol consumption is a major risk factor for pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2605-10.
 72. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, et al. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology* 2006;6:206-9.
 73. Lankisch PG, Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Severe acute pancreatitis: when to be concerned? *Pancreatology* 2003;3:102-10.
 74. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas* 2001;22:274-8.
 75. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000;20:367-72.
 76. Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G, Robles-Díaz G. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005;11:7018-23.
 77. Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2009;137:129-35.
 78. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Arch Intern Med* 2011;171:669-76.
 79. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, et al. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:164-70.
 80. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. High serum creatinine in acute pancreatitis: a marker for pancreatic necrosis? *Am J Gastroenterol* 2010;105:1196-200.
 81. Forsmark CE, Baillie J, AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:2022-44.
 82. Papachristou GI, Whitcomb DC. Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33:871-90.
 83. Talamini G, Uomo G, Pezzilli R, et al. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1999;177:7-14.
 84. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:612-9.
 85. Tsuji Y, Yamamoto H, Yazumi S, et al. Perfusion computerized tomography can predict pancreatic necrosis in early stages of severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1484-92.
 86. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004;126:715-23.
 87. Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU, et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012;142:1476-82.
 88. Wang X, Xu Y, Qiao Y, et al. An evidence-based proposal for predicting organ failure in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2013;42:1255-61.
 89. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, et al. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med* 1999;27:2272-83.
 90. Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008;57:1698-703.
 91. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:435-41.
 92. Windsor JA. A better way to predict the outcome in acute pancreatitis? *Am J Gastroenterol* 2010;105:1671-3.
 93. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, et al. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:702-5.
 94. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004;53:1340-4.
 95. Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrère JS. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985;120:1109-15.
 96. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638-52.
 97. Bernard GR, Doig G, Hudson L, et al. Quantification of organ failure for clinical trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:A323.
 98. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.

99. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331-6.
100. Tenner S, Sica G, Hughes M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997;113:899-903.
101. Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg* 2000;179:352-5.
102. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1999;27:633-8.
103. Singla A, Simons J, LiY, et al. Admission volume determines outcome for patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2009;137:1995-2001.
104. Nasr JY, Papachristou GI. Early fluid resuscitation in acute pancreatitis: a lot more than just fluids. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:633-4.
105. Wall I, Badalov N, Baradian R, et al. Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas* 2011;40:547-50.
106. Takeda K, Mikami Y, Fukuyama S, et al. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:40-9.
107. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patient with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:710-7.
108. Mao EQ, Fei J, Peng YB, et al. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J* 2010;123:1639-44.
109. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Increased serum creatinine is associated with pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1451-2.
110. Eckerwall G, Olin H, Andersson B, et al. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have we learned and how can we do better? *Clin Nutr* 2006;25:497-504.
111. De Madaria E, Soler-Sala G, Sanchez Paya J, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis; a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1843-50.
112. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD009179.
113. Jacobson BC, Vander Vliet MB, Hughes MD, et al. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:946-51.
114. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, et al. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery—a randomized clinical study. *Clin Nutr* 2007;26:758-63.
115. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane database Syst Rev* 2010;1:CD002837.
116. Singh N, Sharma B, Sharma M, et al. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis; a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas* 2012;41:153-9.
117. Wittau M, Mayer B, Scheele J, et al. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:261-70.
118. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD002941.
119. Freeman MF, Werner J, van Santvoort HC, et al. Intervention for necrotizing pancreatitis. Summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas* 2012;8:1176-94.
120. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Intra-abdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1188-92.
121. Seta T, Noguchi Y, Shimada T, et al. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1287-93.
122. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013;39:1190-206.
123. Varadarajulu S, Noone TC, Tutuian R, et al. Predictors of outcome in pancreatic duct disruption managed by endoscopic transpapillary stent placement. *Gastrointest Endosc* 2005;61:568-75.
124. Harris S, Nadkarni NA, Naina HV, Vege SS. Splanchnic vein thrombosis in acute pancreatitis: a single-center experience. *Pancreas* 2013;42:1251-4.
125. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD009779.
126. Choudary A, Bechtold ML, Arif M, et al. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis; a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc* 2011;40:809-14.
127. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012;366:1414-22.
128. Heider TR, Brown A, Grimm IS, Behrns KE. Endoscopic sphincterotomy permits interval laparoscopic cholecystectomy in patients with moderately severe gallstone pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1-5.
129. Van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg* 2012;255:860-6.
130. Bakker OJ, van Santvoort HC, Hagenaars JC, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis. *Br J Surg* 2011;98:1446-54.
131. Nealon WH, Bawduniak J, Walser EM. Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. *Ann Surg* 2004;239:741-9.
132. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:83-177.

133. Mikhail N, Trivedi K, Page C, et al. Treatment of severe hypertriglyceridemia in nondiabetic patients with insulin. *Am J Emerg Med* 2005;23:415-7.
134. Jain D, Zimmerschied J. Heparin and insulin for hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: case report. *ScientificWorld Journal* 2009;9:1230-2.
135. Loveday BP, Srinivasa S, Vather R, et al. High quantity and variable quality of guidelines for acute pancreatitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1466-76.
136. Pezzilli R, Zerbi A, Di Carlo V, et al. Practical guidelines for acute pancreatitis. *Pancreatology* 2010;10:523-35.
137. AGREE Next Steps Consortium The AGREE II Instrument 2009. Available from: <http://www.agreetrust.org>

Non-commercial use only

La gestione del paziente settico: dall'evidenza in letteratura alla pratica clinica

Riccardo Gerloni,¹ Luciano Mucci,² Carlotta Casati,³ Andrea Crociani,³ Ombretta Para,³ Elisabetta Benetti,⁴ Paola Gnerre,⁵ Anna Bovero,⁶ Elisa Romagnoli,⁷ Nicola Tarquinio,⁸ Clelia Canale,⁹ Davide Brancato,¹⁰ Laura Massarelli,¹¹ Salvatora Piras¹²

¹Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Cattinara, Trieste; ²Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, Fano; ³Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze; ⁴Pronto Soccorso Ospedale San Bassiano, Bassano del Grappa, Vicenza; ⁵Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale San Paolo, Savona; ⁶Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure, Savona; ⁷Unità Operativa di Medicina Interna, Ospedale di Pavullo nel Frignano, Modena; ⁸Unità Operativa di Medicina Interna, Ospedale S.S. Benvenuto e Rocco, Osimo, Ancona; ⁹Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, AO BMM, Reggio Calabria; ¹⁰Unità Operativa di Medicina Interna, Ospedale Civico di Partinico, Palermo; ¹¹Unità Operativa di Medicina Interna, Ospedale C. Massaia, Asti; ¹²Unità Operativa di Medicina Interna, ASL 1 Sassari, Alghero, Italia

Introduzione

Si definisce sepsi la presenza (probabile o accertata) di un'infezione associata alla positività di alcuni indicatori di infezione generalizzata. Si utilizza il termine di sepsi severa per definire la sepsi quando accompagnata da disfunzione d'organo e il termine di shock settico quando accompagnata ad ipotensione nonostante adeguato riempimento volemico (Tabella 1, 2).¹

La sepsi e la sepsi severa sono importanti problemi di sanità pubblica. Infatti la sepsi severa è la prima causa di morte negli Stati Uniti e la più frequente causa di morte nelle terapie intensive non coronariche.²

La sepsi rappresenta circa il 2-4% dei ricoveri nei paesi evoluti^{3,4} e nella maggior parte di questi stati la sepsi severa presenta un'incidenza di 50-100 casi per 100.000 abitanti.⁵ L'incidenza della sepsi è in continuo aumento in tutti i paesi del mondo ove sono stati condotti studi epidemiologici. Un lavoro che ha analizzato

i ricoveri negli Stati Uniti nelle ultime 2 decadi, ha dimostrato un aumento dell'incidenza di sepsi tra i pazienti ricoverati pari a 8,7%/anno.⁶⁻¹⁰ Questo andamento probabilmente si manterrà, stante il continuo incremento dell'età media, delle comorbidità, dell'utilizzo di farmaci immunosoppressori, chemioterapici, procedure invasive e trapianti.¹¹ La mortalità dei pazienti settici dipende dalla quantità di organi coinvolti e varia dal 6 al 65% quando 4 organi sono coinvolti.¹² Anche il tipo di microrganismo responsabile della sepsi è un importante determinante dell'*outcome* del paziente.¹³ I batteri gram-positivi sono sempre più causa di sepsi e attualmente sono quasi tanto frequenti quanto i batteri gram-negativi. Tale aspetto trova spiegazione nel sempre più gran numero di procedure invasive e di infezioni ospedaliere.¹⁴

Nelle ultime due decadi si è assistito ad un crollo della mortalità grazie al progresso nel support al paziente critico e la miglior comprensione della fisiopatologia della sepsi.¹ Anche se la mortalità per sepsi è in decremento, il numero complessivo di morti per sepsi aumenta per il continuo incremento dell'incidenza di tale malattia. Ciò che dobbiamo prefiggerci è far diagnosi il prima possibile per mettere in opera un'adeguata terapia. Machiavelli dichiarò *la febbre settica all'inizio è difficile da riconoscere, ma facile da curare; se non colta in tempo diviene facile da diagnosticare, ma difficile da curare*. Sono passati 500 anni eppure questa affermazione è ancora valida.

Corrispondente: Riccardo Gerloni, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale di Cattinara, strada di Fiume 447, Trieste, Italia. Tel: +39.0403994217. Fax +39.0403994060.

Parole chiave: Paziente settico; Sepsis.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano che non sono presenti conflitti di interesse.

La versione originale inglese del presente lavoro è in pubblicazione su Italian Journal of Medicine 2016; volume 10.

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright R. Gerloni et al., 2016
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4(4):34-62

Gli strumenti diagnostici nella sepsi

Nell'iniziale inquadramento diagnostico della sepsi, le Linee Guida raccomandano l'esecuzione di almeno 2 emocolture, raccolte prima della antibioti-

coterapia, ciascuna con kits per batteri aerobi ed anaerobi, con almeno 1 prelievo percutaneo e 1 prelievo da ciascun accesso vascolare inserito da più di 48 ore. Se clinicamente indicati, dovrebbero essere raccolti altri campioni biologici (es. urine, liquor, escreato, ecc.). Nella sepsi severa la raccolta del materiale per gli esami colturali non deve ritardare l'inizio della terapia antibiotica oltre i 45 minuti.¹

Il successo dell'emocoltura dipende da fattori molteplici e complessi.

Il prelievo di campioni ematici andrebbe eseguito 60-90 minuti prima della comparsa della febbre, orien-

tandosi con la clinica là dove possibile (comparsa di brivido, marezzatura, alterazione dello stato neurologico, ecc.).¹⁵

Il campione dovrebbe essere costituito da almeno 10 mL per flacone¹⁶ e viene definito positivo se sono presenti almeno 3 unità formanti colonia (UFC).

In caso di infezioni ematiche da catetere intravascolare (CRBSI)¹⁷ il prelievo da catetere intravascolare viene eseguito per verificarne la colonizzazione batterica; in questo caso la diagnosi viene posta qualora sia dimostrata: la crescita dello stesso microrganismo da colturale della punta del catetere e da

Tabella 1. Criteri diagnostici di sepsi (Tratti da Dellinger et al.).¹

Infezione accertata o sospetta ed alcuni dei seguenti:

Segni generali

- Febbre (>38,3°)
- Ipotermia (<36,0°)
- Frequenza cardiaca >90/m o più di 2 deviazioni standard rispetto al valore normale per età
- Tachipnea (>20/m)
- Alterato stato mentale (letargico o aggressivo)
- Iperglicemia da stress

Indicatori di infiammazione

- Leucocitosi (GB>12000 μ L) or leucopenia (GB<4000 μ L)
- Proteina C reattiva elevate
- Procalcitonina elevate

Indicatori emodinamici

- Ipotensione arteriosa (PAS<90 mmHg, PAM<70 mmHg o diminuzione della PAS>40 mmHg negli adulti o >2 deviazioni standard rispetto a quella di riferimento per età)

Indicatori di disfunzione d'organo

- Ipossiemia arteriosa (PaO₂/FiO₂<300)
- Oliguria acuta (diuresi<0,5 mL/kg/h per almeno 2 ore nonostante adeguato riempimento volemico) o aumento della creatinina
- Anormalità di coagulazione (INR>1,5 o aPTT>60 s) o iperbilirubinemia
- Ileo paralitico
- Trombocitopenia (piastrine <100000/ μ L)

Indicatori di perfusione tissutale

- Iperlattacidemia
- Riempimento capillare rallentato

PAM, pressione arteriosa media; PAS, pressione arteriosa sistolica; GB, globuli bianchi; INR, rapporto internazionale normalizzato; aPTT, tempo di tromboplastina parziale attivato.

Tabella 2. Criteri diagnostici di sepsi severa (Tratto da Dellinger et al.).¹

Infezione che comporta almeno uno dei seguenti:

Ipotensione

Acido lattico elevato

Diuresi <0,5 mL/kg/h per più di 2 ore nonostante adeguato riempimento volemico

Creatinina >2 mg/dL

Danno acuto polmonare con PaO₂/FiO₂<250 in assenza di polmonite come causa infettiva

Danno acuto polmonare con PaO₂/FiO₂<200

Iperbilirubinemia

Conta piastrinica <100000 μ L

Alterazioni della coagulazione (INR>1,5)

emocoltura di campione prelevato per via percutanea o la contemporanea positività delle emocolture prelevate da catetere intravascolare e per via percutanea, con positività del campione da catetere intravascolare più rapida e/o maggiore rispetto al campione da vena periferica. In caso di sepsi severa i cateteri intravascolari dovrebbero essere rimossi, valutando l'effettivo costo-beneficio di un trattamento di salvataggio.

Qualora sia sospettata una candidiasi invasiva le Linee Guida consigliano il dosaggio dell'1-3 beta-D Glucano e/o del mannano e Ab anti mannano.¹ In questa condizione le emocolture risultano spesso falsamente negative o si positivizzano troppo tardi.

Gli anticorpi anti candida sono inaffidabili poiché i pazienti sono spesso immunocompromessi, e dunque potrebbero risultare falsamente negativi, o potrebbero essere falsamente positivi essendo questo micete un normale colonizzatore del tratto gastrointestinale. Per questo si è cercato di individuare test che rilevassero in maniera diretta gli Ag del micete.¹⁸ L'1,3-beta-D-glucano è un componente della parete cellulare della candida e in corso di candidiasi invasiva se ne riscontrano alte concentrazioni ematiche. Questo test non è specifico per la candida, ma può risultare positivo in altre infezioni funginee (aspergillosi invasiva, polmonite da *Pneumocystis jirovecii*),¹⁹ sempre con un alto valore predittivo negativo.²⁰ In caso di infezioni funginee invasive, il rilievo di elevati valori di 1,3-beta-D-glucano ha mostrato una buona capacità diagnostica sia nei pazienti non neutropenici, (sensibilità 80-90% in caso di candidiasi)²¹ sia nei pazienti neutropenici.²²

Il mannano è un polisaccaride, componente della parete cellulare della candida; la presenza di questo Ag nel sangue correla con una candidiasi invasiva.²³ La ricerca di Ab anti-mannano ha migliorato considerevolmente le possibilità diagnostiche di candidiasi invasive: in pazienti con candidiasi la sensibilità diagnostica del test positivo per ricerca di mannano ed Ab anti mannano è maggiore dell'80%.²⁴

Oltre agli esami laboratoristici le Linee Guida sulla sepsi raccomandano la rapida esecuzione di esami strumentali, per individuare la possibile origine dell'infezione.¹

In questo caso il giudizio clinico risulta dirimente nello scegliere gli esami con maggior rapporto costo-beneficio, considerandone anche la disponibilità e i rischi connessi allo spostamento di un paziente critico; in questo contesto l'ecografia bedside può giocare un ruolo rilevante.

In corso di infezioni e sepsi batteriche le endotossine, le esotossine e alcune citochine [Il 1-beta, fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), interferone gamma (IFN- γ)] stimolano la produzione di procalcitonina (PCT), principalmente da parte dei leucociti (macrofagi e monociti) e delle cellule neuroendocrine di pol-

mone e intestino; la stessa proteina plasmatica, in normali condizioni metaboliche, viene sintetizzata dalle cellule C della tiroide.

In presenza di infezione batterica la PCT: può essere rilevata in circolo entro 2-6 ore, raggiunge valori di picco dopo 12-48 ore; ha un'emivita di circa 20-35 ore con valori che diminuiscono in pochi giorni in assenza di ulteriore stimolo.²⁵

Per la sua farmacocinetica la PCT può essere considerata un importante *biomarker* di infezione batterica (gli elevati livelli di PCT sono rapidamente rilevabili, perdurano quanto il processo infiammatorio, tendono a correlare con l'outcome di malattia), tuttavia può aumentare anche in corso di: interventi chirurgici maggiori, shock cardiogeno prolungato, anomalie di perfusione di organo severe, microcitoma polmonare, carcinoma midollare delle cellule C, politraumi, ustioni.

Nel paziente con infezioni batteriche la PCT: contribuisce alla diagnosi in tempi rapidi, fornisce informazioni prognostiche, orienta le scelte terapeutiche.

Diversi *trial* hanno tentato di validare un algoritmo decisionale correlato ai valori di PCT. Nei pazienti con sospetta sepsi la terapia antibiotica empirica va iniziata indipendentemente dai valori di PCT ed eventuali valutazioni seriate potrebbero indirizzare una sospensione dell'antibiototerapia;²⁶ seppure questo approccio può essere utile nelle scelte decisionali, al momento sono necessari ulteriori studi per individuare uno specifico algoritmo, con *cut-off* di PCT condivisi.²⁷

Terapia antibiotica

La somministrazione endovenosa della terapia antibiotica deve avvenire il più presto possibile (*golden hour*: entro 1 ora) dalla diagnosi di sepsi severa con o senza shock. Ogni ora di ritardo nell'inizio della somministrazione è associata a un incremento della mortalità in numerosi studi.²⁸⁻³⁰ Quando la sepsi è determinata da una chiara infezione di un organo, vanno considerate le linee guida più recenti pubblicate sull'argomento.³¹⁻³⁹ La terapia empirica dovrebbe essere composta da 1 o più farmaci con spettro d'azione mirato a coprire tutti i probabili germi responsabili e con adeguata penetranza tissutale. Nella scelta della terapia empirica sono inoltre da considerare: la storia clinica del paziente, la sua provenienza (infezione di comunità o nosocomiale), recenti terapie antibiotiche assunte (nei 3 mesi precedenti), i dati sulle eventuali resistenze antibiotiche locali e la presenza di particolari patogeni che hanno precedentemente colonizzato o sono stati fonte d'infezione per il paziente stesso.⁷ Ogni paziente deve ricevere la dose in relazione alla funzionalità renale ed epatica e per alcuni antimicrobici è opportuno il monitoraggio della concentrazione sierica.^{10,40,41}

I più comuni patogeni che causano shock settico nei pazienti ospedalizzati sono i Gram positivi seguiti da Gram negativi e da un'etiologia polimicrobica. Altri patogeni meno frequenti sono da considerare in determinate categorie di paziente, per esempio i neutropenici.⁴² Una terapia empirica di combinazione è consigliata nei pazienti neutropenici con sepsi severa e in pazienti con infezione *difficult-to-treat*, in particolare da batteri multiresistenti, come *Acinetobacter* e *Pseudomonas* spp. Il clinico, inoltre, deve considerare la possibilità di utilizzare antimicotici, quando vi sono importanti fattori di rischio per l'infezione da candida, tra cui l'immunosoppressione, un precedente prolungato trattamento antibiotico e la colonizzazione in siti multipli. La scelta dell'antifungino dovrebbe essere personalizzata a seconda della specie di Candida prevalente e dell'eventuale recente esposizione alla terapia antimicotica.⁴³ Le recenti linee guida IDSA raccomandano di utilizzare il fluconazolo o una echinocandina (Tabella 3) sempre tenendo in considerazione il pattern locale di resistenza ad alcuni agenti antifungini.

Nei casi di sepsi severa o shock settico di sospetta origine virale è indicato iniziare una terapia antivirale il più presto possibile. Le raccomandazioni prevedono l'uso precoce dell'antivirale in caso di influenza severa o in pazienti ad alto rischio per complicanze da influenza.^{44,45}

Per quanto riguarda il Citomegalovirus e altri herpesvirus non è ancora ben noto il loro ruolo nei pa-

zienti con sepsi.⁴⁶⁻⁴⁸ Per il momento le linee guida non raccomandano alcun trattamento. In alcuni pazienti con infezione da virus della varicella-zoster severa o generalizzata e in rari pazienti con infezione disseminata da herpes simplex, l'utilizzo di un agente antivirale, come l'aciclovir, può risultare altamente efficace se iniziato nella fase precoce dell'infezione.⁴⁹

Il trattamento antimicrobico dovrebbe essere rivallutato quotidianamente per effettuare una possibile *de-escalation* al fine di ridurre lo sviluppo di resistenze, la tossicità, i costi e lo sviluppo di superinfezioni da altri patogeni od organismi resistenti come candida, *Clostridium difficile* o *Enterococcus faecium* vancomicina resistente. Comunque in alcuni casi (*Pseudomonas* spp, sensibile solo ad aminoglicosidi; nell'endocardite da enterococco; *Acinetobacter* spp sensibile solo a polimixine) è consigliato continuare con una combinazione di antimicrobici.¹¹

La durata della terapia antibiotica varia a seconda della risposta clinica alla terapia, alla presenza di foci di infezione non drenabili, al tipo di infezione (batteriemia da *Staphylococcus aureus*, alcune infezioni micotiche e virali o nei casi di immunodeficienza, inclusa la neutropenia).

È importante ricercare sempre nel più breve tempo possibile la fonte dell'infezione e mettere in atto delle misure (anche chirurgiche) per controllarla entro le 12 ore dalla diagnosi. L'intervento effettivo per il controllo della fonte d'infezione dovrebbe essere quello che crea il minor insulto (es. drenaggio percutaneo

Tabella 3. Terapia della candidemia (Adattato da Pappas et al.).²¹

	Prima scelta	Alternativa	Commenti
Paziente non neutropenico	Fluconazolo 800 mg (12 mg/kg) in dose da carico, poi 400 mg/die (6 mg/kg) i giorni successivi oppure echinocandina (anidulafungin: 200 mg dose da carico poi 100 mg/die; caspofungin: 70 mg dose da carico, poi 50 mg/die; micafungin: 100 mg/die)	Amfotericina B (Lipid oppure AmBd Formulation-LFAMB) 3-5 mg/kg/die; (d=desossicolato) 0.5-1 mg/kg/die; o voriconazolo 400 mg (6 mg/kg) 2 volte/die per 2 dosi e successivamente 200 mg (3 mg/kg) 2 volte/die	Scegliere echinocandina in condizioni di grave compromissione e per pazienti recentemente esposti a terapia con azoli. Durata del trattamento: 14 giorni dopo il riscontro della prima emocoltura negativa e risoluzione di segni e sintomi di candidemia. Esame oftalmologico è raccomandato in tutti i pazienti. Rimuovere tutti i cateteri intravascolari, se possibile
Paziente neutropenico	Echinocandina (anidulafungin: 200 mg dose da carico poi 100 mg/die; caspofungin: 70 mg dose da carico, poi 50 mg/die; micafungin: 100 mg/die) oppure Amfotericina B (Lipid Formulation-LFAMB) 3-5 mg/kg/die	Fluconazolo 800 mg (12 mg/kg) in dose da carico, poi 400 mg (6 mg/kg) i giorni successivi; oppure voriconazolo 400 mg (6 mg/kg) 2 volte/die per 2 dosi (e successivamente 200 mg (3 mg/kg) 2 volte/die	Echinocandina o amfotericina B (LF) sono preferite nella maggior parte dei casi. Fluconazolo è raccomandato per i pazienti che non sono stati recentemente trattati con azoli e non sono critici. Voriconazolo è raccomandato quando si desidera un'ulteriore copertura per altri miceti (Aspergillo). Rimozione di cateteri intravascolari è consigliata ma ancora controversa.

versus il drenaggio chirurgico di un ascesso). Se la sospetta fonte d'infezione di sepsi severa o shock settico è un catetere intravascolare, dovrebbe essere prontamente rimosso dopo che è stato assicurato un altro accesso vascolare.

Ruolo dell'eco-beside nel paziente con sepsi

In corso di sepsi l'individuazione della sede di origine di infezione è fondamentale: permette infatti di mirare lo spettro antibiotico ed eseguire eventuali manovre interventistiche diagnostico-terapeutiche. Non sempre sintomi e segni clinici sono però sufficienti per giungere ad una diagnosi eziologica e spesso è necessario ricorrere ad un approccio integrato clinico-laboratorio-strumentale.

L'utilizzo degli ultrasuoni al letto del paziente da parte del medico internista ha cambiato radicalmente il *modus operandi* nella gestione del paziente in fase acuta. L'ecografia è un'indagine di estrema utilità, rapida ed efficace e la metodica bedside in corso di sepsi ha indubbi vantaggi. Caratteristiche fondamentali di questo approccio sono sia l'immediatezza (*real time*: l'esame viene eseguito nel momento in cui si pone un sospetto diagnostico, nel luogo in cui si stanno prestando le prime cure) sia la centralità dell'operatore (lo stesso medico che conosce anamnesi ed esame obiettivo del paziente e che può interpretare ed integrare i dati dell'esame ultrasonografico).

In maniera schematica, possiamo suddividere il contributo dell'esame ecografico nella gestione del paziente settico in due componenti principali (spesso sovrapposte o consecutive una all'altra): i) componente *diagnostica* (verifica l'ipotesi della sede di infezione); ii) componente *di monitoraggio* (della terapia in fase iperacuta ed acuta).

Da un lato la stretta correlazione con la valutazione clinica permette all'esame ecotomografico di dare ri-

sposte semplici e di supporto per la risoluzione di uno specifico quesito clinico e dall'altro essendo una metodica poco costosa, non invasiva, ripetibile e facilmente eseguibile al letto del paziente, garantisce una rivalutazione in caso di variazioni cliniche significative del malato, con la possibilità di un monitoraggio costante non invasivo.

Ricerca di focolai settici

Studio degli organi addominali

La metodica ecografica presenta la massima sensibilità e specificità nello studio del fegato, delle vie biliari e degli organi pelvici. Solo nel caso in cui l'ecografia sia negativa o non-diagnostica si dovrà ricorrere ad immagini di secondo livello [in primis tomografia computerizzata (TC)].

Studio del rene e delle vie urinarie

I reni sono organi pari retroperitoneali facilmente accessibili in ecografia. La tecnica è semplice e non necessita di utilizzo di mezzi di contrasto nefrotossici, spesso controindicati in caso di patologia del sistema escretore. La Tabella 4 mostra gli aspetti da ricercare per un esaustivo studio ecografico del rene e delle vie urinarie.

Per escludere una sepsi a partenza renale e delle vie urinarie andranno ricercate la presenza di idronefrosi e di pielonefrite acuta.

L'idronefrosi è un'alterazione anatomica della via escretore renale caratterizzata da dilatazione dei calici e della pelvi renale (ed eventualmente dell'uretere) con possibili ripercussioni sul parenchima renale. L'idronefrosi può essere determinata da litiasi, coaguli, neoplasie e compressioni ab estrinseco. Può facilmente predisporre ad infezione ed in tutte le situazioni il rapido riconoscimento e risoluzione dell'ostruzione è fondamentale per il controllo dello stato settico.⁵⁰ La

Tabella 4. Aspetti da ricercare nello studio ecografico dei reni e delle vie urinarie.

Presenza dei reni a livello delle rispettive logge
Dimensioni renali e simmetria (principale parametro è il diametro longitudinale pari a 10-12 cm più o meno 1 cm per le altezze estreme; una disparità superiore a 1,5 cm tra i 2 reni è da considerarsi sempre patologica)
Valutazione del profilo renale e morfologia
Ecostruttura del rene (normalmente presente una corticale ecogena (v.n. 1,5-2 cm) e una midollare ipo-ecogena; alterazioni della corticale si possono osservare in caso di nefropatia cronica o stati infiammatori)
Eventuale presenza di distensione della pelvi e dei calici (idronefrosi)
Eventuale presenza di distensione dell'uretere (ureteronefrosi)
Eventuale presenza di litiasi
Eventuale presenza di lesioni spazio occupanti (cisti, ascessi, neoplasie)
Valutazione della vascolarizzazione renale (vasi renali, vascolarizzazione intraparenchimale, Indici di Resistenza)
Valutazione della vescica e del riempimento vescicale

litiasi è la causa principale di ostruzione pelvica o ureterale: i calcoli sono normalmente visibili per dimensioni superiori a 3-4 mm con tipica immagine ipercogena e cono d'ombra posteriore. La loro visibilità non è influenzata dalla natura chimica, ma dalle dimensioni e dalla posizione anatomica (visibili nella via escrettrice intrarenale, nell'uretere prossimale, terminale intramurale e nella vescica).

I calcoli renali possono essere identificati attraverso differenti modalità diagnostiche, incluse radiografie dirette, urografia, ecografia e TC. Se il *gold standard* è comunque rappresentato dall'urografia endovenosa la crescente preoccupazione per i rischi connessi alle radiazioni ionizzanti ha favorito la combinazione della radiografia diretta e dell'ecografia per la ricerca di calcolosi renale. La TC viene riservata a quei pazienti con dolore severo in cui le dimensioni e la localizzazione del calcolo non sono noti e in pazienti la cui ecografia iniziale sia negativa o equivoca.

L'ecografia è altamente sensibile nel riconoscere l'idronefrosi. Ecograficamente è infatti evidenziabile come aree dilatate anecogene comunicanti tra loro nel seno pelvico (calici, pelvi e collettori dilatati e contenenti urina).

Viene distinta ecograficamente in tre gradi: i) una forma lieve che si caratterizza per la dilatazioni dei calici e della pelvi (Figura 1); ii) una forma moderata che si caratterizza per dilatazione più evidente dei calici e della pelvi con spessore della pelvi conservato (Figura 2); iii) una forma severa che si caratterizza per una marcata dilatazione del seno pelvico con compressione e riduzione del parenchima renale (Figura 3).

Per quel che riguarda la dilatazione ureterale essa è facilmente riconoscibile nel tratto prossimale e nel tratto distale. E' invece ostacolata nel tratto medio dalla presenza delle anse intestinali (in tale situazioni occorre spesso l'utilizzo di metodiche diagnostiche alternative, di solito uro-TC).⁵¹

I reperti ecografici in corso di pielonefrite acuta sono frequenti ma aspecifici. L'ecografia, incluso l'uso del Doppler, è meno sensibile della TC e della risonanza magnetica nell'identificare la pielonefrite acuta. Rimane comunque una metodica appropriata per la diagnosi, il monitoraggio e il *follow-up* delle complicanze sempre perché facilmente eseguibile e meno costosa.

Nella maggior parte dei casi i reni sono normali ma è possibile trovare un aumento di dimensione del rene, un aumento di spessore della corticale con compressione e riduzione del seno renale, un'anormalità dell'ecostruttura del parenchima con disomogeneità ed aree ipo-ipercogene, un riscontro di aree focali ascessualizzate (aree a contorni netti ipo-anecogene con rinforzo di parete posteriore e possibile echi in sospensione o setti interni) e al color Doppler riduzione del colore in sede focale o diffusa (Figura 4, 5).

La vescica è facilmente studiabile in ecografia per via sovrapubica. È visualizzabile se repleta di urina come formazione anecogena a contorni netti e regolari, simmetrici. Con l'ecografia si può facilmente evidenziare il grado di riempimento vescicale e la presenza di ritenzione urinaria. Sono inoltre possibili



Figura 1. Idronefrosi lieve.



Figura 2. Idronefrosi moderata.



Figura 3. Idronefrosi severa.

altri reperti patologici: diverticoli, litiasi vescicale, sedimento-coaguli intravesicali, ispessimento delle pareti, neoformazioni, ricerca del jet ureterale (segno di ostruzione ureterale: ricerca con Color Doppler del fisiologico passaggio di urina dall'uretere alla vescica visibile come banda di colore.⁵¹ Fisiologicamente si osservano 2-5 jets/min della durata di 1-3 sec. Il jet è assente o demodulato in caso di ostruzione ureterale).

Studio della colecisti e delle vie biliari

La valutazione ecografica della colecisti e delle vie biliari è una delle più appropriate e sensibili applicazioni dell'ecografia. La natura cistica della colecisti e delle vie biliari, soprattutto se dilatate, crea infatti un naturale e ottimale contrasto con i tessuti adiacenti.⁵²

La TC è notevolmente meno sensibile nella diagnosi sia di colelitiasi sia di litiasi delle vie biliari. La colangi-risonanza magnetica (RM) e l'ecoendoscopia hanno sovrapponibile sensibilità e specificità all'esame ecografico ma con costi ed invasività ben superiori.

La colecisti può essere visualizzata in ecografia nella quasi totalità dei pazienti, soprattutto se distesa per digiuno o idrope. Si presenta come un organo anecogeno a parete sottile di forma variabile. Il diametro longitudinale della colecisti è generalmente <10 cm, il diametro trasversale <4 cm e lo spessore di parete <2-3 mm a digiuno e <5 mm nel *post-prandium* (parete anteriore).⁵³

Il coledoco si presenta come una struttura ovalare anecogena a pareti ecogene. È studiabile lungo l'asse portale, ma non sempre seguibile in tutto il suo decorso fino alla papilla di Vater a causa del meteorismo o della mancanza di una adeguata finestra acustica.

Le vie biliari intraepatiche non sono invece normalmente visibili ecograficamente a meno di una dilatazione patologica. I calcoli della via biliare si presentano come immagini iperecogene che però più raramente danno origine al cono d'ombra posteriore. Diagnostico è spesso il segno indiretto di dilatazione a monte dell'albero biliare.^{52,53}

L'infiammazione acuta della colecisti (*colecistite*) generalmente si caratterizza ecograficamente per la presenza di litiasi colecistica. Nel 90% dei casi infatti si possono reperire una o più immagini mobili iperecogene endoluminali con cono d'ombra posteriore (Figura 6). Nei casi in cui la colecisti sia completamente occupata da calcoli, il quadro ecografico è rappresentato dalla sua mancata visualizzazione sostituita da una linea marcatamente iperecogena con ampio cono d'ombra posteriore. È possibile trovare anche il reperto di *sludge biliare*, (Figura 7) cioè una raccolta di fini echi di intensità medio-bassa senza cono d'ombra che si stratificano al variare del decubito del paziente. In corso di colecistite inoltre la colecisti appare distesa (diametro longitudinale >10 cm e trasversale >4 cm) con pareti edematose, ispessite (>3 mm), slaminate e con uno strato ipoecogeno all'interno (Figura 8). Il

segno di Murphy ecografico è presente in circa il 95% dei casi. Può associarsi la presenza di liquido pericolicistico ed un'aumentata vascolarizzazione all'ecocolore doppler.

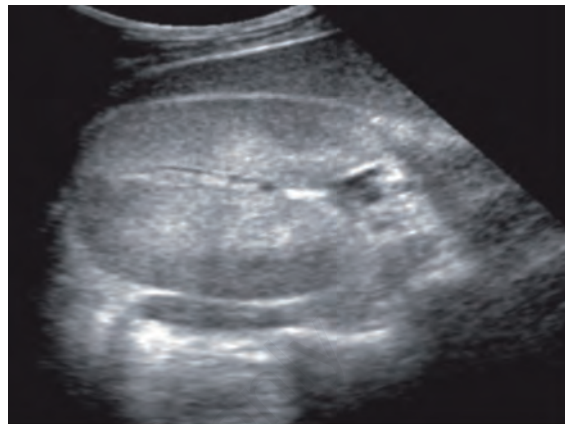


Figura 4. Aumento dimensionale del rene.

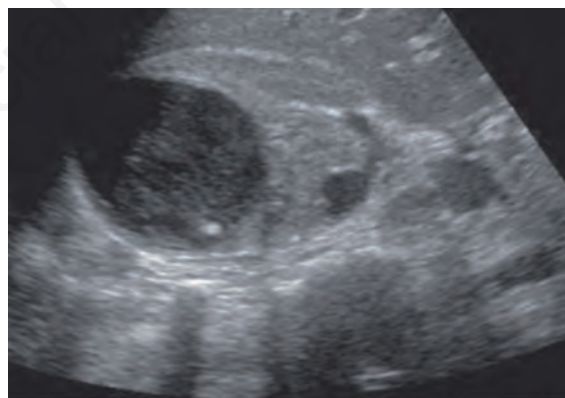


Figura 5. Area focale ascessualizzata renale.



Figura 6. Litiasi della colecisti.

In corso di *colangite* ecograficamente si possono invece evidenziare ispessimento delle pareti e dilatazione della via biliare principale, materiale all'interno della via biliare (litiasi, fango), aerobilia e ascessi intraepatici.⁵⁴

Raccolte ascessuali

L'ecografia riveste un ruolo di primo ordine nella diagnosi di raccolte ascessuali, ma anche un ruolo terapeutico attraverso la possibilità di drenaggi per via percutanea. È l'esame di primo livello nello studio dei

tre principali organi, fegato, milza e rene possibili sede di ascessualizzazione. La TC con mdc o la RM dovrebbero essere riservate a selezionati pazienti, per completare la diagnosi, valutare le complicanze o in caso di dubbio diagnostico.

Gli *ascessi epatici* si presentano come lesioni nodulari uniche o multiple all'interno del parenchima epatico con ecogenicità e margini variabili in base al tipo di infezione ed alla fase evolutiva. In Tabella 5 sono mostrate le principali caratteristiche degli ascessi batterici e micotici (Figura 9-11).

Gli *ascessi splenici piogenici* si presentano eco-



Figura 7. Fango biliare.

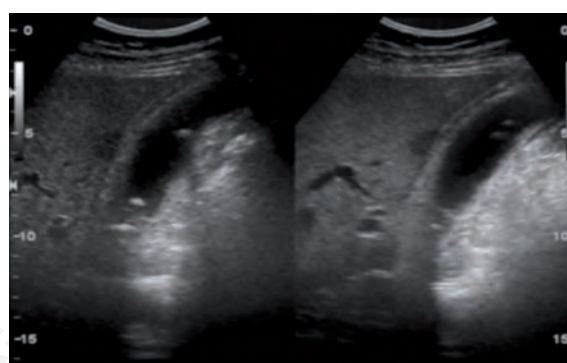


Figura 8. Pareti ispessite e slamate in corso di colecistite acuta.

Tabella 5. Aspetti ecografici degli ascessi epatici batterici e micotici.

Ascessi batterici

Lesioni uniche o multiple di dimensioni variabili (da <1cm a più grandi e confluenti)

Di solito prevalenti al lobo destro.

Aspetti ecografici:

Fase iniziale (presuppurativa):

- Iso-ipoecogeni, irregolari e sfumati.
- Lieve rinforzo di parete posteriore
- Vascularizzazione lievemente aumentata (Figura 9)

Fase suppurativa:

- Ipo/anecogeni con echi in sospensione o declivi, irregolari
- Forte rinforzo di parete posteriore
- Vascularizzazione aumentata in periferia (Figura 10)

Risoluzione:

- Ipo/iperecogeno fino a cicatrice calcifica, più regolari.
- Vascularizzazione ridotta/assente (Figura 11)

Ascessi micotici

Aspetti ecografici:

Fase iniziale:

- Aspetto a *ruota dentro la ruota* con area centrale ipoanecogena, anello ecogeno intermedio e zona ipoecogena esterna

Possibile evoluzione:

- Lesioni a bersaglio ipoecogene o iperecogene.

graficamente come lesioni grossolanamente tondeggianti ipo-anecogene, uniche o multiple, di dimensioni variabili a margini irregolari.

Gli *ascessi splenici micotici* sono lesioni di solito multiple, tondeggianti, di dimensioni non elevate a margini netti con aspetto variabile ipoecogeno o iperecogeno.

L'*ascesso renale* di solito si presenta come una lesione unica, tondeggiante, ipoecogena o anecogena con echi interni mobili o sepimenti, delimitata da una parete netta, talvolta contenente gas all'interno con tipico aspetto di riverberazione posteriore. Al doppler si osserva ipervascolarizzazione perilesionale e assente all'interno della lesione (immagine di minus).

Versamento addominale

Il peritoneo e la cavità peritoneale non sono normalmente visualizzabili in ecografia, così come normalmente non si osserva liquido libero nel cavo addominale (se non minima falda fluida nel Douglas nel sesso femminile).⁵⁵

L'ecografia ha elevata sensibilità e specificità nell'identificare anche piccole quantità di liquido libero endoperitoneale. Tale liquido può essere localizzato attorno a sedi elettive di infezione o disporsi liberamente nel cavo addominale (Tabella 6). Inoltre l'ecografia può caratterizzare il tipo di liquido: anecogeno se trasudatizio corpuscolato in presenza se sangue, pus o di natura neoplastica.

In corso di *appendicite* l'appendice si evidenzia ecograficamente come struttura tubulare a fondo cieco (*a cul de sac* in longitudinale ed a bersaglio in trasversale), originante dalla base del cieco, aperistaltica, mal comprimibile, con lume ripieno di echi ecogeni. Possibile inoltre versamento periappendicolare con linfonodi locoregionali ingranditi soprattutto se il quadro di appendicite si complica (forma cancrenosa, ascesso e/o perforazione).

In corso di *diverticolite* ecograficamente si possono apprezzare ispessimenti di tratti più o meno lunghi di intestino (soprattutto colon sinistro) con aspetto ipoecogeno e scomparsa della normale stratificazione intestinale.

Malattia infiammatoria pelvica e scrotale

Nel sesso femminile la pelvi può essere studiata ecograficamente attraverso la via transaddominale

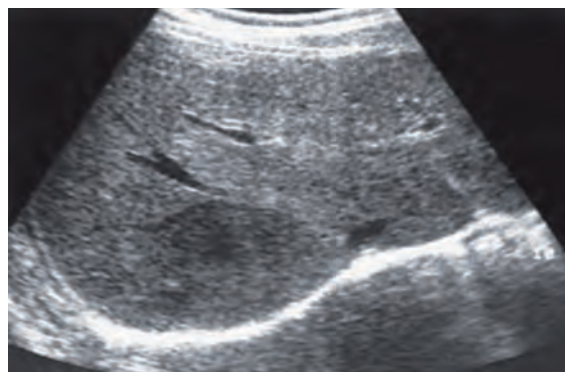


Figura 9. Fase pre suppurativa.



Figura 10. Fase suppurativa.



Figura 11. Risoluzione.

Tabella 6. Sedi dove ricercare liquido libero endoaddominale.

Finestra epigastrica: (versamento pericardico)

Finestra intercostale dx tra 10-12°costa: tasca epato-renale del Morison e cavo pleurico dx

Finestra intercostale sin tra 9-11°costa: spazio perisplenico e recesso spleno-renale (versamento pleurico sinistro)

Ipogastrio pochi cm sopra la sinfisi pubica: (versamento nel cavo del Douglas)

Liquido libero tra le anse

(previa distensione vescicale e creazione di una adeguata finestra acustica) o transvaginale.⁵⁶

L'ecografia rappresenta l'esame di prima scelta e TC ed RM sono di solito necessarie in un secondo tempo quando l'ecografia non sia diagnostica o sia necessaria una stadiazione o una valutazione dell'estensione della malattia specie in presenza di lesioni neoplastiche.

Possono essere evidenziate per via transaddominale quadri di salpingiti, ovariti, endometriti, ascessi pelvici e pelviperoniti. In corso di *ovariti*⁵⁷ le ovaie appaiono ecograficamente ingrandite ed arrotondate, con margini sfumati e con multiple cisti. In caso di *salpingiti*^{56,57} le tube appaiono dilatate e distese da liquido (idrosalpinge) o materiale purulento (pio-salpingite) fino ad evoluzione ad ascesso tubo-ovarico che si presenta ecograficamente come una massa complessa pelvica pluri-concamerata con margini irregolari indistinti con zone fluide interne e livelli interni idro-aerei. Frequente in entrambi i casi si associa la presenza di versamento libero nel Douglas.

Nel sesso maschile ecograficamente sono facilmente evidenziabili le patologie infettive a carico del sacco scrotale, dei testicoli e degli epididimi. L'ecografia è infatti per questi organi l'esame diagnostico di primo livello con elevatissima sensibilità e specificità e con rapida possibilità di diagnosi differenziale (in primis lesioni neoplastiche e vascolari).

Ecograficamente in caso di epididimite si evidenzia un epididimo ispessito e di dimensioni aumentate, in caso di orchite un testicolo ipoecogeno, disomogeneo e di dimensioni aumentate. In entrambi i casi la vascolarizzazione al Color Doppler è nettamente aumentata.

Il polmone CAUSA della sepsi

Consolidamento polmonare. Nel corso di processi flogistici, gli spazi aerei distali si riempiono di materiale liquido o perdono parte del loro contenuto aereo: in questi casi l'ecografia mostra un'area ipoecogena che

viene definita consolidamento (espressione di incremento di densità e riduzione dell'aereazione),⁵⁸⁻⁶⁰ fino ad assumere un aspetto simile a quello del parenchima epatico (Figura 12). L'area consolidata⁶¹ è facilmente visualizzabile quando è periferica e raggiunge la linea pleurica, ovvero il cosiddetto *paradosso del polmone* per cui questo organo poco esplorabile in condizioni normali, mostra invece significative finestre acustiche. Gli addensamenti polmonari⁶² flogistici raggiungono la linea pleurica nel 98,5% dei casi: l'ecografia ha un'alta sensibilità e specificità (entrambe 96,5%) nell'individuare lesioni pleuro-parenchimali radio-occulte (sensibilità della radiografia del torace 66%).

Ecograficamente le polmoniti appaiono come aree ipoecogene più o meno estese, a margini irregolari e di forma varia (da configurazioni triangolari con base proiettata alla superficie pleurica a morfologie caratterizzate da contorni irregolari e mal definibili) con rinforzo ecogeno posteriore, riduzione-assenza dello sliding.^{63,64}

L'ecostruttura del consolidamento^{65,66} è disomogenea in quanto all'interno possono essere presenti immagini dovute alla presenza di aria o liquido intrappolata nelle vie aeree, definite rispettivamente broncogrammi aerei o fluidi.^{67,68} Nel primo caso si tratta di bronchi areati all'interno dell'area addensata (spot ipercogeni, riverberanti ed arborescenti) (Figura 13), nel secondo, di bronchi a contenuto fluido (ipo-anecogeno) con assente aerazione della regione addensata, espressione quindi di un'ostruzione bronchiale. I broncogrammi aerei, a loro volta, possono essere di tipo statico o dinamico: solo nei broncogrammi aerei dinamici l'artefatto aereo si muove consensualmente agli atti respiratori (elemento valutabile sfruttando la dinamicità dell'ecografia quale esame *real time*) e la presenza di broncogramma aereo dinamico permette di escludere un'atelectasia). I processi infettivi polmonari parenchimali presentano nel 70-97% dei casi broncogramma



Figura 12. Consolidamento polmonare.



Figura 13. Broncogramma aereo dinamico.

aereo dinamico: tale elemento di semeiotica ecografica costituisce pertanto un valido strumento per la definizione eziologica del consolidamento integrandolo con i sintomi, esame obiettivo e dati bioumorali del paziente. Il broncogramma aereo statico è invece espressione di intrappolamento di aria all'interno del bronco.

Sindrome interstiziale. La sindrome interstiziale⁶⁹ è espressione di incremento dell'acqua extra vascolare: si presenta con un quadro ecografico caratterizzato da un numero eccessivo di linee B che possono essere localizzate in una singola regione, *Sindrome Interstiziale Focale*, in tutti i campi polmonari, *Sindrome Interstiziale Diffusa Omogenea*, o in più di 2 campi per ogni emitorace, *Sindrome Interstiziale Diffusa Disomogenea*.

La *Sindrome Interstiziale Focale* può essere presente in diversi processi patologici polmonari: polmonite, atelectasia, contusione, infarto, neoplasie, patologia pleurica: l'integrazione del quadro ecografico con i dati anamnestico-obiettivo-bioumorali risulta quindi mandatoria al fine di giungere ad un corretto inquadramento diagnostico; nella polmonite le linee B compaiono nelle prime fasi del processo flogistico infettivo, si dispongono nelle regioni periferiche del consolidamento, sostituiscono il consolidamento quando è in fase di risoluzione.

Il caso più frequente in cui si osservano una *Sindrome Interstiziale Diffusa Omogenea* è rappresentato dall'edema polmonare cardiogeno. La metodica ecografica è in grado di riconoscere molto precocemente un sovraccarico polmonare con una sensibilità del 100% (superiore alla sensibilità del 65% della radiografia del torace). Un quadro ecografico polmonare normale esclude l'edema polmonare fin dalla sua fase interstiziale.

La specificità delle linee B per l'edema polmonare cardiogeno non è assoluta: quadri relativamente simili

possono essere osservati in tutte le patologie interstiziali polmonari quali la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), le polmoniti interstiziali e le malattie parenchimali diffuse del polmone, quali la fibrosi polmonare.

Un esempio di *Sindrome Interstiziale Diffusa Disomogenea* è rappresentato dal quadro ecografico di ARDS. Si evidenziano infatti linee B diffuse bilateralmente ma con distribuzione disomogenea e presenza di aree di risparmio. Altri elementi ecografici che possono orientare verso la diagnosi di ARDS sono la presenza di piccoli consolidamenti subpleurici, assenza o riduzione dello sliding e anomalità della linea pleurica che appare ispessita ed irregolare.

Versamento pleurico. Il versamento pleurico^{70,71} appare all'ecografia come uno spazio anecogeno subpleurico (versamento libero) o uno spazio ipo-anecogeno con aree ecogene (versamento organizzato). Ecograficamente le scansioni toraciche basali posteriori sono le più utili per rilevare o escludere la presenza di versamento. In assenza di versamento, alle basi polmonari si crea un'immagine tipica caratterizzata dai movimenti di discesa del polmone areato sugli organi ipocondriaci che vengono parzialmente coperti (*curtain sign*). In presenza di versamento, invece, esso si interpone come immagine anecogena tra la parete toracica e/o il diaframma ed il parenchima polmonare. L'aspetto ecografico del versamento può essere indicativo della natura della raccolta: generalmente i trasudati hanno aspetto omogeneamente anecogeno, versamento libero, (Figura 14), mentre gli essudati, tipo empiema o versamenti emorragici, hanno sempre aspetto disomogeneo con aree ipo-iperecogene (versamento organizzato) (Figura 15).

In corso di polmoniti, nel 34-61% dei casi si associa un versamento libero basale, nel 9-42% dei casi invece il versamento è localizzato (perilesionale).

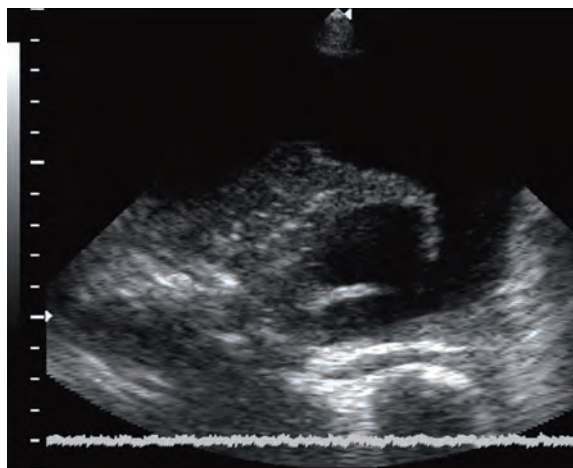


Figura 14. Versamento libero.

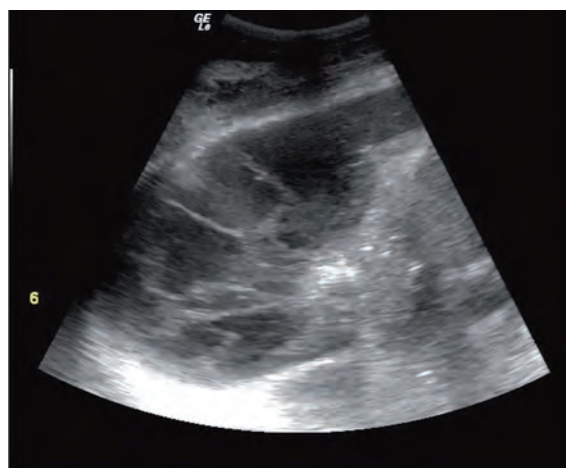


Figura 15. Versamento organizzato.

Nella diagnostica dei versamenti pleurici, l'ecografia toracica ha un'accuratezza molto elevata, superiore al 90%, con sensibilità e specificità >90%. Rilevante è il suo utilizzo in terapia intensiva⁷² (pazienti costantemente in posizione supina) dove ha un'accuratezza del 93% nella diagnosi di versamento pleurico, decisamente maggiore rispetto all'esame clinico (61%) ed alla radiografia del torace (47%).

Il polmone VITTIMA della sepsi

Controlli ecografici del torace eseguiti nel paziente settico a partenza infettiva NON polmonare possono mostrare nel tempo la comparsa di elementi patologici: il polmone diviene quindi VITTIMA della sepsi.

Il dato di semeiotica ecografica di maggior riscontro è la comparsa di Sindrome interstiziale diffusa, dovuta fondamentalmente a 3 processi: i) permeabilizzazione: mediata dalla secrezione di Prostaglandina PGE₂; ii) danno della membrana alveolo-capillare (incremento della permeabilità vascolare e perdita della capacità di diffusione. Tale alterazione si presenta con un quadro clinico-ecografico ARDS-like, comune anche nei traumi, ustioni, trasfusioni multiple, pancreatite, uremia, coagulazione intravascolare disseminata; iii) disfunzione miocardica sepsi-correlata: fattori depressivi miocardici [TNF- α e interleuchina (IL)-1b] determinano dilatazione biventricolare, aumento del volume telediastolico, decremento della frazione di eiezione, ridotta risposta al carico di fluidi o alle catecolamine anche con portata cardiaca inalterata o incrementata (circolazione iperdinamica).

Valutazione dello stato emodinamico e monitoraggio

Nel paziente settico la valutazione dello stato emodinamico si fonda su: i) valutazione ecocardiografica del cuore (in particolare volumi e dimensioni delle camere cardiache, funzione sistolica del ventricolo sinistro, distensione del ventricolo destro, identificazione di versamento pericardico, valutazione delle valvole); ii) valutazione del riempimento volemico: studio della vena cava inferiore e della pressione di incuneamento capillare.

Ciò permette una rapida diagnosi di shock, delle sue possibili cause ed un costante monitoraggio del paziente.

Ruolo dell'ecocardiogramma

Lo studio ecocardiografico^{73,74} ci fornisce misure statiche (spessori della parete ventricolare, dimensioni delle camere cardiache, presenza di versamento pericardico, alterazioni valvolari) e dinamiche (indici di contrattilità, flussi).

Tali informazioni andranno integrate tra loro e con la clinica ad identificare patologie cardiache di base (esempio eventuali cardiopatie ipocinetiche limitanti

il riempimento volemico), disfunzioni ventricolari acute, complicanze cardiache acute col fine ultimo di ottimizzare la terapia del paziente.

Funzione globale del ventricolo sinistro

Nel paziente critico le variabili pressione, resistenza e flusso si legano tra loro secondo precise equazioni matematiche. In particolare le resistenze vascolari sistemiche (RSV) hanno un valore compreso tra 900 e 1300 (Figura 16): i) RSV<900, indicative di basse resistenze, ad esempio in corso di sepsi, shock anafilattico, shock spinale, insufficienza surrenalica, ipertermia; ii) RSV>1300, alte resistenze, ad esempio grave insufficienza cardiaca e shock cardiogeno, uso di vasopressori, ipotermia

$$RSV = \frac{(PAM - Pressione \text{ atrio destro}) \times 79,9}{CO}$$

PAM: pressione arteriosa media (mmHg).

PAD: pressione atriale destra (mmHg) corrispondente alla pressione venosa centrale (PVC) e stimabile ecograficamente con il calibro e l'indice di collassabilità della vena cava inferiore (vedi).

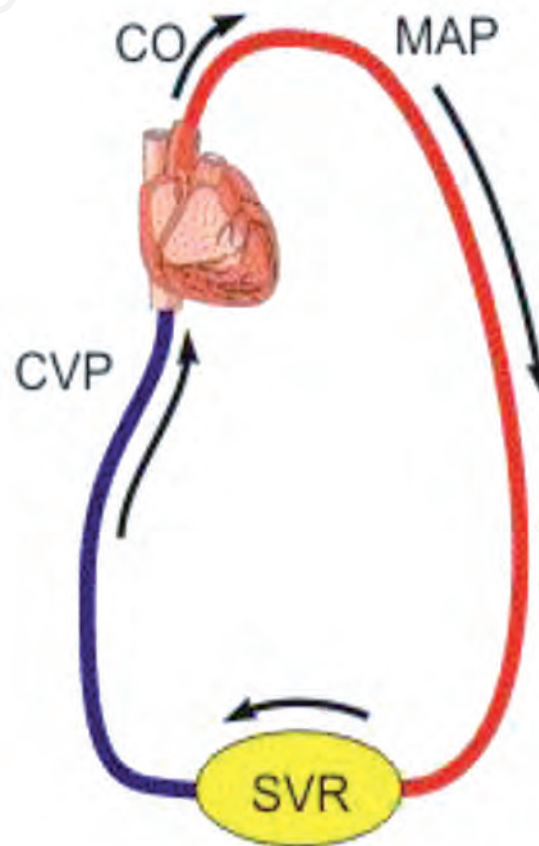


Figura 16. Variabilità fisiologica nel paziente critico.

CO: portata cardiaca (litri/minuto): valutabile ecograficamente attraverso vari metodi più o meno precisi in base alle conoscenze ecocardiografiche di base.

Una prima grossolana stima della portata cardiaca e della contrattilità può essere fatta osservando il volume ed il grado di variazione del ventricolo sinistro in sistole e diastole (Figura 17): un ventricolo con buona contrattilità ha pareti che quasi arrivano al contatto durante la sistole. Tale dato si osserva facilmente soprattutto in scansioni parasternali e apicali.

Il metodo più utilizzato per la stima della portata cardiaca⁷⁵⁻⁷⁶ è il calcolo della frazione di eiezione (FE) in proiezione apicale. La FE viene definita come

$$\frac{100 \times (\text{Volume telediastolico } V_{\text{sin}} - \text{Volume telesistolico } V_{\text{sin}})}{\text{Volume telediastolico } V_{\text{sin}}}$$

Versamento pericardico

Normalmente il sacco pericardico è solo uno spazio virtuale; in presenza di versamento i due foglietti sono separati da liquido di solito anecogeno o ipoecogeno (possibile versamento corpuscolato, disomogeneo o settato in base all'eziologia).

Il versamento è di solito visibile prima posteriormente al ventricolo sinistro, poi anteriormente ed infine a disposizione circonferenziale (ben visibile in proiezioni parasternali ed apicali).

All'aumentare del versamento circonferenziale (Figura 18, 19) il cuore viene compresso e si assiste al tamponamento cardiaco con alterazioni dell'emodinamica severa. Segni ecografici classici sono: i) lo spostamento del setto interventricolare a sinistra con compressione del ventricolo sinistro in inspirazione (equivalente del polso paradossico clinico dovuto all'aumento del ritorno venoso e del volume del ventricolo destro in ispirazione); ii) il collasso delle camere cardiache in diastole (prima atrio poi ventricolo destro, ma possibile anche del ventricolo sinistro); iii) la dilatazione della vena cava inferiore con minime variazioni di calibro durante gli atti respiratori.

L'ecografia nuovamente in tale situazione ha un ruolo diagnostico e terapeutico guidando l'eventuale esecuzione di una pericardiocentesi.

Valvole cardiache

Lo studio delle valvole permetterà di evidenziare la presenza di stenosi o insufficienze pre-esistenti, ma non dovrà in corso di sepsi dimenticare l'eventuale ricerca di foci settici.

È infatti possibile evidenziare attraverso l'esame transtoracico sia l'insorgenza di nuovi difetti valvolari, sia la presenza di immagini iperecogene sulla superficie libera dei foglietti valvolari suggestive per endocardite (di solito per dimensioni >2 mm) (Figura 20).

La sensibilità e specificità non è elevata (40-60%);

pertanto un esame negativo transtoracico non permette di escludere la diagnosi e impone uno studio transesofageo, a tutt'oggi gold standard per lo diagnosi di endocardite. In tale situazione è possibile riconoscere masse

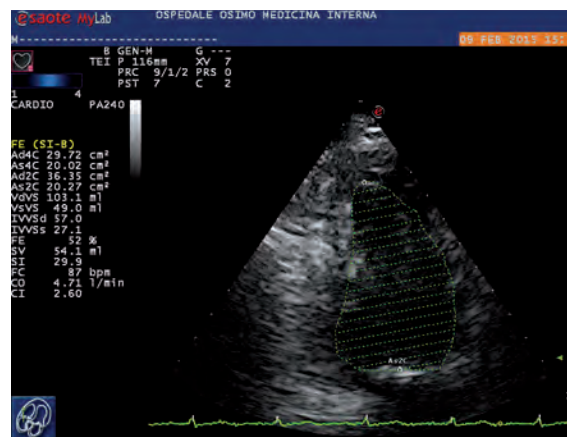


Figura 17. Scansione del ventricolo sinistro in proiezione apicale per il calcolo della frazione di eiezione.

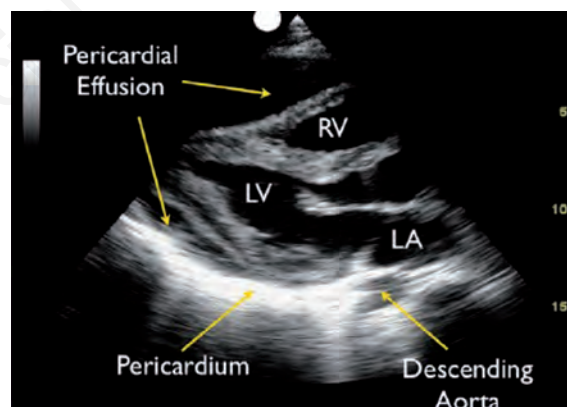


Figura 18. Versamento pericardico.

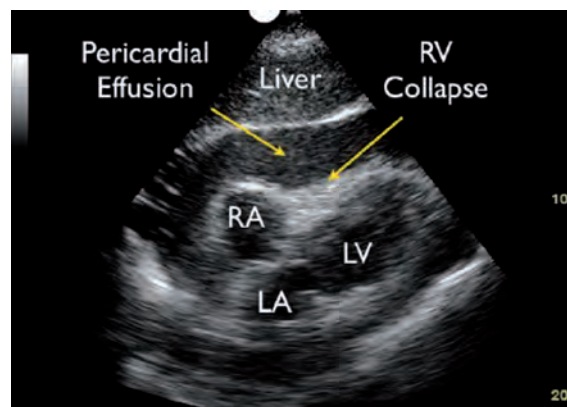


Figura 19. Tamponamento cardiaco.

vegetanti anche di piccole dimensioni, eventuale interessamento extravalvolare, ascessi valvolari (aree perivalvolari ispessite ed irregolari con aspetto ipoecogeno).

In caso di forte sospetto di endocardite ma con esame transtoracico e transesofageo negativo le indagini andranno ripetute a 7-10 giorni per evidenziare eventuali quadri evolutivi.

Valutazione della pressione venosa centrale (pre-carico)

In corso di sepsi la metodica ecografica ci permette di valutare e di monitorare in modo semplice, rapido, affidabile, facilmente riproducibile e poco costoso lo stato volêmico del paziente attraverso lo studio del calibro della vena cava inferiore e dell'indice della sua collassabilità (Tabella 7). La sensibilità è estremamente elevata in corso di ipovolemia meno attendibile in corso di ipervolemia. Infatti, un diametro >2 cm non sempre si associa ad ipervolemia o comunque ad una *volemia efficace* (paziente pieno): è necessario valutare anche la funzione sistolica ventricolare destra (disfunzione sistolica acuta, embolia polmonare con disfunzione destra, infarto del ventricolo destro, versamento pericardio tamponante): il ridotto output destro in queste condizioni determina ipertensione cavale per ridotto scarico, che di per sé non ha nulla a che fare con un'ipervolemia o un eccesso di liquidi infusi.^{77,78}

La vena cava inferiore (VCI)^{79,80} è una vena di grosso calibro altamente collassabile il cui diametro correla strettamente con lo stato volêmico del paziente. Il vaso si contrae ed espande ad ogni ciclo respiratorio e le variazioni di diametro forniscono una stima affidabile della pressione atriale destra e quindi della pressione venosa centrale (Figura 21). Tecnica-

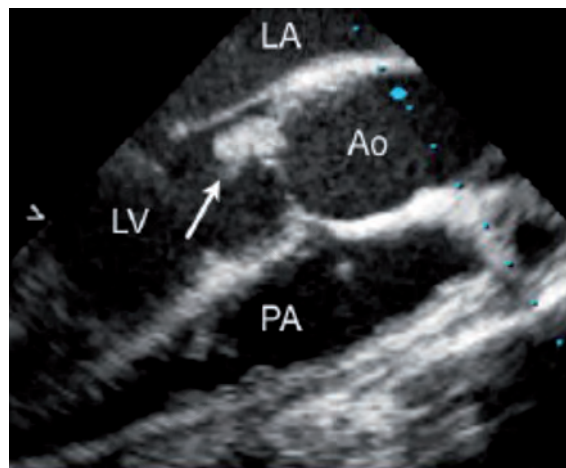


Figura 20. Immagine di vegetazione endocarditica.

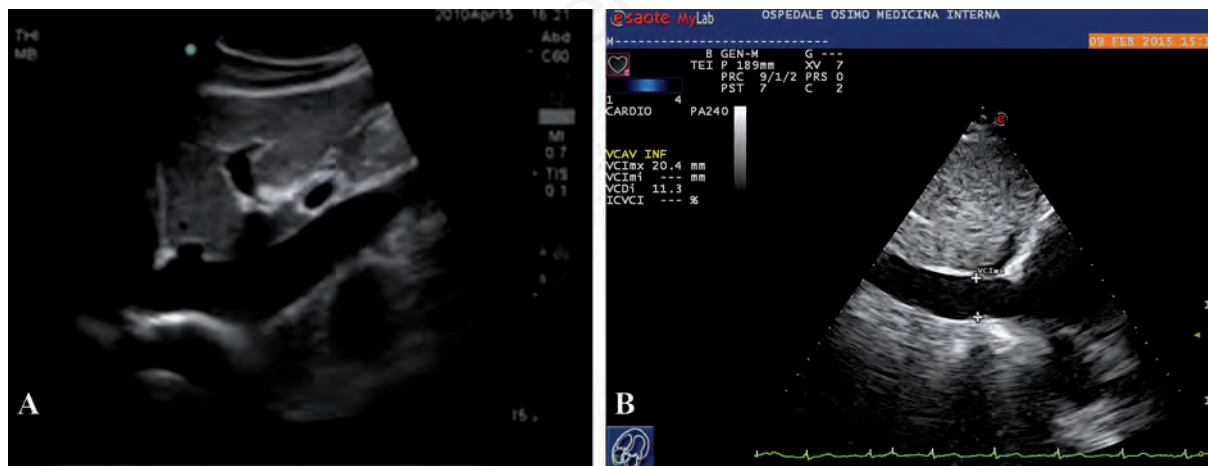


Figura 21. Vena cava inferiore e corretto rilevamento del suo calibro in b-mode.

Tabella 7. Vena cava: misure ecografiche in relazione all'assetto emodinamico.

Misura AP (cm)	Riduzione inspiratoria (%)	PVC (mmHg)	Stato volêmico
<1,5	Collasso	0-5	Iповolemia netta
1,5-2	>50	5-10	Ipo-normovolemia
1,5-2	33-50	10-15	Normovolemia
2-2,5	0-33	15-20	Iповolemia
>2,5	Assente	>20	Iповolemia netta

mente lo studio prevede la misurazione in sezione longitudinale del diametro della vena cava inferiore in fase inspiratoria ed espiratoria⁸¹ a livello della sbocco in atrio destro (giunzione vena epatica e cava inferiore o se non visibile a 2-3 cm dallo sbocco in atrio destro). Sono possibili misurazioni seriate all'ingresso del paziente ed in corso di terapia reidratante fino al raggiungimento di una risposta terapeutica ottimale (stimata nel collasso della vena cava del 30%).⁸²

Valori normali: diametro inferiore a 2-2,5 cm, riduzione di calibro in inspirazione (circa 30-40%).

Le variazioni del diametro della vena cava inferiore sono calcolate col Caval Index.

Caval index = $100 \times (\text{diam. espiratorio} - \text{diam. inspiratorio}) / \text{diam. espiratorio}$

Valutazione non invasiva della pressione di incuneamento capillare polmonare (pressione in atrio sinistro)

La pressione d'incuneamento capillare polmonare (PCWP) è un altro parametro emodinamico nella valutazione del paziente settico e critico in generale: esso

rappresenta sostanzialmente lo stato di *congestione polmonare* del paziente e lo stato di riempimento e di tolleranza ai liquidi. Non rappresenta altro che l'equivalente della PVC sul versante polmonare, ed equivale alla pressione vigente in atrio sinistro

Questo indicatore è normalmente utilizzato dai rianimatori e misurato in maniera invasiva con il catetere di Swan-Ganz.

È possibile misurare questo parametro in maniera semplice e ripetibile a letto del paziente attraverso l'ecografia, ricorrendo alla metodica doppler tissutale (TDI).

Il TDI si basa su un particolare (Figura 22) tipo di doppler pulsato e misura direttamente la velocità di escursione della porzione laterale dell'anello mitralico.

I parametri valutati sono due: la velocità di picco dell'onda Em (v.n. >10 cm/sec) e il rapporto tra la velocità di picco dell'onda E del flusso transmitralico e l'onda Em (rapporto E/Em). Questo rapporto è normalmente <8, anormale tra 9 e 14, patologico >15.

E' stato ampiamente dimostrato come questo rapporto E/Em correli in maniera lineare con la PCWP misurata in maniera invasiva (Tabella 8).

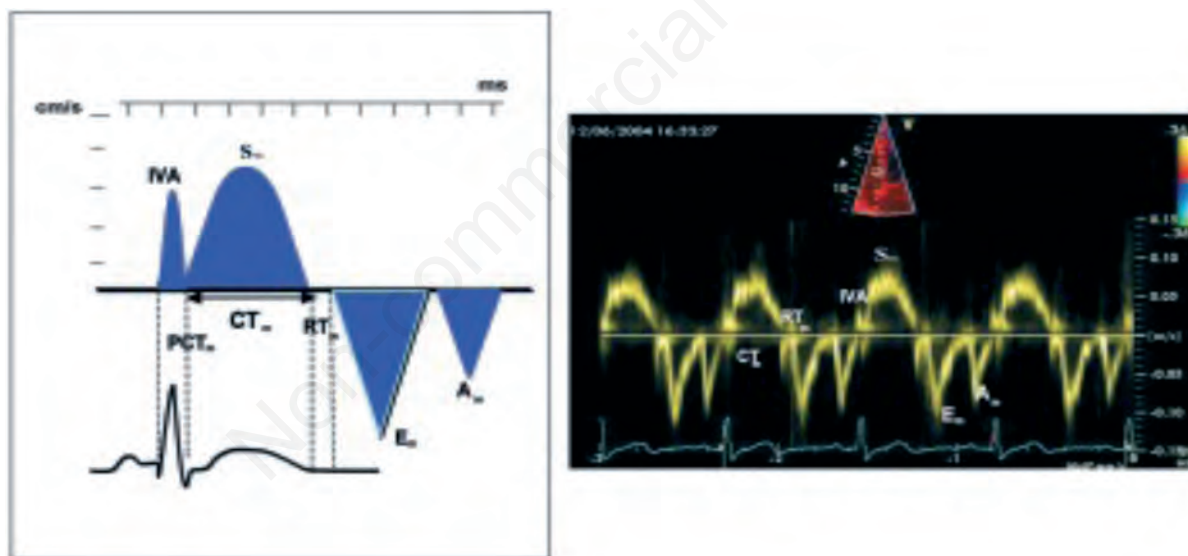


Figura 22. Schema di pattern Doppler tissutale pulsato (a sinistra) ed equivalente pattern registrato a livello dell'anello mitralico laterale (a destra).

Tabella 8. Rapporto tra la velocità di picco dell'onda E del flusso transmitralico e l'onda Em che correla in maniera lineare con la pressione d'incuneamento capillare polmonare misurata in maniera invasiva.

E/Em	PCWP	Valutazione
<10	<14 mmHg	Normale
10-14	15-18 mmHg	Anormale
>15	>18 mmHg	Elevato

E/Em, rapporto tra la velocità di picco dell'onda E del flusso transmitralico e l'onda Em; PCWP, pressione d'incuneamento capillare polmonare.

Possiamo pertanto concludere che il tipico pattern del paziente affetto da sepsi/shock settico è costituito da: i) VCI totalmente collassata e non identificabile, o comunque di diametro <1 cm e VCI index >50%; ii) atrio sinistro piccolo; iii) ventricolo sinistro caratterizzato da normali volumi telediastolici, ipercinetico, con volume telesistolico fortemente ridotto (segno del *kissing ventricle*, le pareti ventricolari collassano e si toccano in telesistole); iv) assenza di linee B all'ecografia polmonare; v) rapporto E/Em < 8 al doppler tissutale dell'anello mitralico laterale (ridotte PCWP

Shock settico: fisiopatologia e supporto emodinamico

Il microcircolo rappresenta un elemento di fondamentale importanza nella patogenesi della sepsi e dello shock settico⁸³⁻⁸⁸ e la sua disfunzione risulta associata ad un incremento della mortalità.^{83,89,90} La fisiopatologia dello shock settico non è ancora del tutto chiara, ma sembra essere correlata a vari fattori tra cui il patogeno responsabile (carica e virulenza) e l'ospite (caratteristiche genetiche e comorbidità). Le reazioni proinfiammatorie sembrano giocare un ruolo fondamentale nel danno tissutale tipico della sepsi severa, così come nella disfunzione dell'endotelio vascolare associata alla morte cellulare e alla perdita dell'integrità di barriera, con conseguente edema del tessuto sottocutaneo e delle cavità corporee.⁹¹ Vi sono poi numerosi altri fattori (ipotensione, riduzione della deformabilità cellulare e trombosi del microcircolo) che contribuiscono alla riduzione del trasporto di ossigeno

nello shock settico.⁹² È ormai assodato che le principali modifiche fisiopatologiche che si riscontrano nei pazienti con sepsi severa e shock settico includono lo shock vasoplegico (shock distributivo), la depressione miocardica, l'alterazione del flusso microvascolare e il danno diffuso a livello endoteliale.^{93,94}

Secondo le linee guida della Surviving Sepsis Campaign (SSC),¹ tra i principali punti chiave della gestione iniziale dello shock settico vi è il supporto cardiocircolatorio, che richiede l'utilizzo di fluidi intravenosi e vasopressori (Tabella 9, 10, 11). Gli esatti componenti ideali per un corretto supporto emodinamico (scelta e quantità del fluido, tipo e intensità del monitoraggio emodinamico) risultano ancora l'oggetto di discussione nella comunità scientifica e di trials clinici.

Nessuna delle soluzioni utilizzate attualmente possono essere considerate fisiologiche o *bilanciate*: I colloidi sono più efficaci nel garantire l'espansione del volume intravascolare e mantenere la pressione colloidale osmotica, ma sono costosi e non utilizzabili per praticità come liquidi per il reintegro volumico.⁹⁵ L'albumina può essere utilizzata nella sepsi severa e nello shock settico nel paziente che richiede alti dosaggi di cristalloidi¹, ma dovrebbe essere evitata nel paziente con trauma cranico.^{95,96} Inoltre, nonostante il teoretico beneficio nel paziente settico,^{97,98} lo studio SAFE non ha mostrato una differenza significativa tra la soluzione salina e l'albumina nei pazienti ricoverati in terapia intensiva.⁹⁶

I colloidi semisintetici come le soluzioni a base di

Tabella 9. Raccomandazioni per la rianimazione iniziale (Adattato da Dellinger et al.).¹

- 1) Una rianimazione secondo protocollo dei pazienti con ipoperfusione causata da sepsi (definite come una ipotensione persistente dopo l'iniziale somministrazione di fluidi o una concentrazione di lattati ≥ 4 mmol/L. Gli obiettivi durante le prime 6 ore di rianimazione:
 - a) Pressione venosa central di 8-12 mmHg
 - b) Pressione arteriosa media (MAP) ≥ 65 mmHg
 - c) Diuresi ≥ 0.5 mL/kg/hr
 - d) Saturazione venosa central (dalla vena cava superior) o saturazione dell'ossigeno mista rispettivamente 70% o 65% (grado 1C di evidenza)
- 2) Nei pazienti con valori elevati di lattati mirare all'ottimizzazione della lattacidemia (grado 2C)

Tabella 10. Raccomandazioni della Surviving sepsis campaign (Adattata da Dellinger et al.).¹

Da effettuare entro le prime 3 ore

- 1) Misurare i valori di lattati sierici
- 2) Prelevare le emocolture prima della somministrazione di antibiotici
- 3) Somministrare antibiotici a largo spettro
- 4) Somministrare 30 mL/kg in presenza di ipotensione o di lattati sierici ≥ 4 mmol/L

Da effettuare entro 6 ore

- 5) Somministrare vasopressori (in caso di ipotensione che non risponde alla somministrazione del bolo iniziale di liquidi) per mantenere la pressione arteriosa media (MAP) ≥ 65 mmHg
- 6) In caso di persistenza di ipotensione arteriosa nonostante la terapia reidratante (shock settico) o lattati sierici iniziali ≥ 4 mmol/L (36 mg/dL):
 - Misurare la pressione venosa centrale (CVP)*
 - Misurare la saturazione venosa centrale dell'ossigeno (ScvO2)*

amido idrossietilico dovrebbero essere evitate a causa dell'incremento della mortalità e del rischio di necessità di una terapia renale sostitutiva.^{1,99,100}

I cristalloidi sono poco costosi e ampiamente disponibili ed hanno un ruolo ormai consolidato, anche se non chiaramente dimostrato, come prima linea nella terapia reidratante nel paziente critico. La salina isotonica è il tipo di cristalloide più utilizzato, ma la somministrazione di elevati volumi di soluzione salina possono portare ad un'acidosi metabolica ipercloremica^{101,102} che si associa ad un maggior rischio di insufficienza renale.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Alcuni autori suggeriscono che l'acidosi ipercloremica diluizionale risulta correlabile con le ampie quantità di soluzione salina che viene somministrata e che l'effetto rimane in genere moderato o comunque relativamente transitorio.¹⁰⁵ Sebbene non esista ancora una chiara risposta a quale sia la migliore scelta tra i vari liquidi a disposizione per la terapia reidratante nella sepsi,¹⁰⁶ dati recenti^{102,107-109} sembrano suggerire che le soluzioni isotoniche bilanciate potrebbero essere la scelta più adeguata per la maggior parte dei pazienti critici e che la soluzione salina dovrebbe essere considerata nei pazienti con ipovolemia e alcalosi.⁹⁵ A tal proposito le nuove linee guida GIFTAHO NICE raccomandano la misurazione del cloruro sierico ogni volta che viene utilizzata una soluzione contenente più di 120 mmol/L di cloruro.¹¹⁰ Non esistono chiare indicazioni sull'obiettivo ottimale che la terapia reidratante dovrebbe raggiungere, ma si raccomanda comunque di evitare il sovraccarico idrico: molti studi hanno infatti dimostrato come un accumulo eccessivo di liquidi successivo alla fase reidratante sia associata ad un peggioramento dell'outcome.¹¹¹ Nei pazienti settici e con insufficienza renale inoltre, la somministrazione di eccessive quantità di fluidi, nonostante la stabilità

emodinamica e l'utilizzo di alte dosi di diuretici, si può associare ad un peggioramento dello scambio dei gas¹¹² e può peggiorare l'insufficienza renale.¹¹³

La terapia con vasopressori è raccomandata per il sostegno vitale e per mantenere la perfusione (Tabella 7-8-9). Il target iniziale della pressione media arteriosa (MAP) in corso di terapia con vasopressori è 65 mmHg. La noradrenalina è raccomandata come prima scelta¹ a causa delle sue proprietà alfa adrenergiche ed il suo effetto beta-adrenergico modesto che aiuta a mantenere l'output cardiaco. I *trial* più recenti non hanno mostrato alcun vantaggio, rispetto alla noradrenalina, nell'utilizzo della dopamina, il cui impiego risulta tra l'altro associato ad un incremento della mortalità nei pazienti con shock settico.^{114,115} La dopamina dovrebbe essere infatti considerata con cautela solo nei pazienti con un basso rischio di aritmia, in caso di grave disfunzione sistolica sinistra nota o di bradicardia.^{1,92} La terapia con inotropi, come l'infusione di dobutamina fino a 20 mcg/kg/min, dovrebbe essere utilizzata o aggiunta alla terapia con vasopressori in caso di disfunzione miocardica (presenza di elevata pressione di riempimento cardiaco o basso output cardiaco) o in caso di presenza di segni di ipoperfusione nonostante un adeguato volume intravascolare ed un'adeguata MAP.¹ Sebbene le attuali linee guida per la gestione dello shock settico sottolineino l'importanza del monitoraggio della pressione venosa centrale e della saturazione dell'ossigeno venoso centrale, dati più recenti potrebbero cambiare questa pietra miliare. Nel *trial* proCESS infatti,¹¹⁶ i pazienti trattati senza protocolli presentavano lo stesso outcome di quelli trattati secondo gli attuali protocolli. Un precedente studio ha inoltre dimostrato come la misurazione seriata dei lattati sierici risultava non-inferiore rispetto alla misurazione della saturazione venosa centrale.¹¹⁷

Tabella 11. Raccomandazioni sull'uso dei vasopressori (Adattato da Dellinger et al.).¹

- 1) Si raccomanda un target iniziale della MAP con l'utilizzo dei vasopressori di 65 mmHg (grado 1 C)
- 2) Si raccomanda l'uso della noradrenalina come prima scelta tra i vasopressori (grado 1B)
- 3) Si suggerisce l'utilizzo dell'adrenalina (in aggiunta e potenzialmente in sostituzione della noradrenalina) quando è necessaria l'aggiunta di un ulteriore farmaco per mantenere un'adeguata pressione sanguigna (grado 2B)
- 4) La Vasopressina (fino a 0,03 U/min) può essere aggiunta alla noradrenalina con l'obiettivo di innalzare la MAP o ridurre il dosaggio della noradrenalina (UG).
- 5) Basse dosi di vasopressina non sono raccomandate come prima scelta per il trattamento dell'ipotensione in corso di sepsi ed il dosaggio di vasopressina superiore a 0,03-0,04 U/min dovrebbero essere utilizzate solo come terapia di salvataggio.
- 6) Si suggerisce l'utilizzo della dopamina come vasopressore alternativo alla noradrenalina solo in pazienti altamente selezionati (cioè pazienti con basso rischio di tachiaritmie e bradicardia assoluta o relativa) (grado 2C)
- 7) Fenilefrina non è raccomandata nell'utilizzo del trattamento dello shock settico ad eccezione delle seguenti circostanze: (a) l'utilizzo della noradrenalina è associata ad aritmie minacciose, (b) L'output cardiaco è alto e la pressione arteriosa persistentemente bassa o (c) come terapia di salvataggio quando la terapia combinata inotropo/vasopressore e basse dosi di vasopressina hanno fallito nel raggiungimento del target della MAP (grado 1C).
- 8) Si raccomanda di non utilizzare basse dosi di dopamina per la protezione renale (grado 1A).

Questi risultati ad ogni modo devono essere interpretati con cautela, volendo anche in questo caso sottolineare l'importanza di un riconoscimento precoce della sepsi e della somministrazione rapida della terapia antibiotica, oltre che il raggiungimento di un adeguato volume di liquidi, per garantire il supporto cardiocircolatorio.¹¹⁶

Ventilazione non invasiva, bicarbonato, steroidi ed immunoglobuline nella sepsi

Il polmone è un organo bersaglio che contribuisce spesso sia alla morbidità che alla mortalità nei pazienti con sepsi.¹¹⁸ Inoltre, la maggior parte dei pazienti con sepsi grave e shock settico richiede intubazione e ventilazione ed il 50% di essi sviluppa una lesione acuta polmonare e/o un quadro di sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS).¹¹⁹ Nell'ambito della ventilazione la limitazione del volume corrente a 6 cc/kg¹²⁰ si è rivelata utile per prevenire il barotrauma e ridurre la mortalità nei pazienti ventilati con ARDS. La precedente e diffusa convinzione di dover normalizzare la pressione parziale del diossido di carbonio (PCO₂) è stata soppiantata dalla teoria dell'*ipercapnia permissiva*, che determinerebbe un minor danno polmonare.¹²¹ La gestione degli squilibri acido-base mediante la diminuzione della PCO₂ o la somministrazione di bicarbonato ha perso consensi.¹²² Al contrario, l'obiettivo dovrebbe essere quello di correggere l'acidosi metabolica sottostante garantendo un'adeguata perfusione ed ossigenazione dei tessuti. La frazione di ossigeno inspirato (FiO₂) può essere inizialmente elevata, ma dovrebbe essere ridotta il prima possibile per evitare la tossicità correlata all'ossigeno.¹¹⁹ La pressione positiva di fine espirazione (PEEP) consente di mantenere aperti gli alveoli alla fine dell'espirazione e la sua impostazione ottimale dipende sia dalla conformazione che dal volume toracico.¹²³ La PEEP può diminuire la gittata cardiaca nei pazienti dipendenti dal precarico.¹²⁴ La posizione del corpo supina può essere presa in considerazione nei pazienti con ipossiemia¹²⁵ dopo aver ottimizzato i parametri di ventilazione. La ventilazione non invasiva (NIV) applicata come intervento di prima linea nell'ARDS è stata in grado di evitare l'intubazione nel 54% dei pazienti trattati in centri specializzati. Un Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) >34 ed in mancato miglioramento del rapporto contenuto di ossigeno nel sangue (PaO₂)/FiO₂ dopo 1 ora di NIV sono stati considerati fattori predittivi di fallimento della metodica.¹²⁶ La NIV non è indicata nei pazienti con stato di depressione mentale, shock settico, segni di stanchezza, scarsa ossigenazione o in cui è necessaria la protezione delle vie aeree.^{121,126} Le più recenti linee guida sulla sepsi non raccomandano l'uso di sodio bicarbonato in pazienti con acidosi lattica indotta dall'ipoperfusione con pH \geq 7,15, poiché la som-

ministrazione di bicarbonato è associata a sovraccarico di sodio e liquidi, aumento di lattati e PCO₂, ed alla diminuzione del calcio ionizzato sierico. Nessun studio ha esaminato l'effetto della somministrazione di bicarbonato in relazione all'*outcome*.¹ I pazienti con ipotensione refrattaria a fluidoterapia e vasocostrittori dovrebbero ricevere steroidi.^{1,127} Una grande meta-analisi di Annane e colleghi ha dimostrato come il trattamento con basse dosi di steroidi per 7 giorni abbia ridotto la mortalità nella sepsi grave e nello shock settico.¹²⁸ Tuttavia Sprung in un ampio studio controllato non ha evidenziato alcuna differenza di mortalità nei pazienti trattati con steroidi che avevano ricevuto vasopressori.¹²⁷ Gli stessi autori, tuttavia, in un sottogruppo in cui erano stati presi in considerazione gli stessi criteri di inclusione di Annane e colleghi¹²⁸ (periodo più lungo di ipotensione e somministrazione di vasopressori, maggiore mortalità generale), hanno riscontrato gli stessi benefici sulla mortalità della terapia steroidea. Nello studio di Sprung e coautori, 300 degli 800 soggetti (necessari per un progetto con un potere dell'80% di dimostrare una riduzione del 10% della mortalità) sono stati persi.¹²⁷ L'uso di corticosteroidi come immunosoppressori (dosi maggiori di 300 mg/die di idrocortisone) non si è dimostrato efficace nei pazienti con sepsi.¹²⁸ Alcuni autori hanno suggerito l'aggiunta di un mineralcorticoide, come 0,05-0,2 mg di fludrocortisone, anche se è probabilmente sufficiente l'idrocortisone alla dose di 200 mg che ha proprietà equivalenti a 0,05 mg di fludrocortisone.¹²⁷ Altri mineralcorticoidi vengono somministrati per via orale con un assorbimento variabile. Il trattamento aggiuntivo con immunoglobuline per via endovenosa nel paziente con sepsi era stato considerato promettente da una meta-analisi Cochrane di studi clinici di piccole dimensioni, in cui erano però presenti alcuni difetti metodologici. L'unico grande studio in merito non ha mostrato alcuna effetto.¹²⁹ Pertanto l'utilizzo delle immunoglobuline per via endovenosa non è suggerito nella sepsi grave o nello shock settico.^{1,130}

Terapia di supporto

Supporto nutrizionale

L'alimentazione precoce per via enterale possiede vantaggi teorici (come il miglioramento delle difese immunitarie e del quadro metabolico, il mantenimento dell'integrità della barriera intestinale), che, però, non sono stati valutati nel paziente settico. Tuttavia l'alimentazione per via enterale dovrebbe essere preferita rispetto a quella parenterale. Quest'ultima appare essere legata ad un maggior rischio di complicanze infettive.¹³¹⁻¹³³ Seppur le recenti linee guida della Surviving Sepsis Campaign¹ suggeriscano l'alimentazione a basso contenuto calorico (es. 500 kcal/die) per

la durata della prima settimana, la forza della raccomandazione è debole (2C) e altri lavori contraddicono questo approccio, suggerendo dosi maggiori.¹³⁴

Profilassi del tromboembolismo venoso

Le linee guida più recenti¹ consigliano la profilassi giornaliera della trombosi venosa profonda nel paziente con sepsi severa. Particolare attenzione deve essere posta riguardo la presenza di un'eventuale compromissione della funzione renale, per valutare la scelta del farmaco più idoneo (es. eparina non frazionata per un filtrato glomerulare ≤ 30 mL/min). Pazienti con controindicazioni al trattamento anticoagulante dovrebbero essere sottoposti a trattamento con calze a compressione graduata o pneumatica. Le controindicazioni al trattamento farmacologico dovrebbero essere rivalutate quotidianamente.

Controllo glicemico

L'iperglicemia è un reperto di frequente riscontro nel paziente critico. Condizioni di stress, terapie con cortisonici o di supporto nutrizionale in pazienti con un alterato metabolismo glicidico possono portare a elevati valori sierici di glucosio. La riduzione della mortalità associata a strategie di riduzione della glicemia è stata dimostrata da studi condotti in terapia intensiva.^{135,136} Il trattamento insulinico dovrebbe essere cominciato per valori di glicemia ≥ 180 mg/dL avendo come obiettivo 140-180 mg/dL, dal momento che valori < 140 mg/dL sono associati ad un maggior rischio di complicanze connesse all'ipoglicemia. L'adozione di algoritmi informatizzati dovrebbe essere incoraggiata dal momento che essi si sono mostrati in grado di ridurre significativamente il rischio di ipoglicemia.¹³⁷

Emoderivati

Nonostante vi sia incertezza riguardo la soglia sotto cui trasfondere,¹³⁸ il protocollo fornito dall'Early Goal Directed Therapy¹³⁹ suggerisce di procedere all'emotrasfusione per valori di ematocrito $< 30\%$ con il fine di ottenere un'adeguata perfusione tissutale.

Una volta ripristinata un'adeguata perfusione e se in assenza di altre indicazioni (es. sanguinamento attivo, cardiopatia ischemica) la trasfusione è consigliata per valori dell'emoglobina < 7 g/dL con obiettivo 7,0-9,0 g/dL.

Secondo le linee guida¹ le piastrine dovrebbero essere trasfuse: i) come profilassi per valori $\leq 10000/\text{mm}^3$; ii) come profilassi se $\leq 20000/\text{mm}^3$ nel paziente ad alto rischio di sanguinamento (es. $\text{TC} > 38^\circ\text{C}$, sanguinamento minore recente, coagulopatia); iii) con obiettivo $\geq 50000/\text{mm}^3$ in caso di sanguinamento attivo o in vista di procedure invasive pianificate.

Il plasma fresco congelato dovrebbe essere impiegato unicamente per correggere anomalie della coa-

gulazione in presenza di sanguinamento attivo o in vista di procedure invasive.

La gestione del paziente con sepsi

Razionale e obiettivi

La sepsi rappresenta una sfida per gli internisti dal momento che spesso si fonda su un sospetto diagnostico che va chiarito e trattato al più presto. La gestione della sepsi richiede rapidità ed accuratezza, capacità di lavorare in un team multidisciplinare, di rapportarsi con vari specialisti al fine di migliorare la prognosi del paziente.¹ In questo contesto e soprattutto all'inizio, quando la diagnosi non è ancora stata chiarita, gli Internisti hanno il ruolo principale. Quindi l'obiettivo prioritario di questa trattazione è di aumentare la consapevolezza della gestione ottimale della sepsi, soffermandosi in particolare sugli aspetti diagnostici e terapeutici.

Metodologia

Nell'intento di trovare raccomandazioni *evidence-based* per la gestione dei pazienti con sepsi, siamo andati a ricercare quali fossero le linee guida pubblicate sull'argomento. Nel far questo abbiamo utilizzato i seguenti database inerenti linee guida: i) Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (SIGN); ii) ICSI; iii) NICE, (NHS, Evidence); iv) National Guideline Clearinghouse; v) Canadian Medical Association, CMA Infobase; vi) New Zealand Guidelines Group; vii) National System Guidelines; viii) Clinical Practice Guidelines Portal; ix) Eguidelines.

La ricerca è stata condotta indipendentemente da 6 autori, utilizzando i termini *sepsi* ed *infezione* come parole chiave, quando il database era fornito della funzione di ricerca, altrimenti veniva ricercata l'ultima linea guida proposta relativamente alle malattie infettive. I risultati ottenuti così dai singoli autori venivano confrontati e discussi e le linee guida venivano valutate secondo il metodo AGREE¹⁴⁰ da ogni autore separatamente. AGREE II consta di 23 valutazioni che abbracciano 6 domini tra cui spiegazione degli obiettivi, chiarezza, coinvolgimento dei portatori di interesse, il rigore nella stesura, la applicabilità e l'indipendenza editoriale. Ogni autore valutava ogni singolo aspetto attribuendoli un punteggio da 1 (completamente disaccordo) a 7 (completamente d'accordo). Alla fine la valutazione della singola linea guida derivava dalle valutazioni dei domini di ogni singolo autore.

Risultati

Utilizzando i database di cui si accennava, abbiamo identificato 6 linee guida che abbiamo valutato con metodo AGREE (Tabella 12). Altre pubblicazioni sono state escluse in quanto troppo specifiche e poco utili al nostro intento. Abbiamo analizzato 3 linee guida che si

concentravano su aspetti specifici come la gravidanza, i pazienti neutropenici con cancro e le infezioni delle vie urinarie.^{2,39,141} Secondo il metodo AGREE le linee guida sui neutropenici sono risultate le migliori, poiché descrivono in maniera eccellente la popolazione target, gli obiettivi e gli scopi della pubblicazione, gli aspetti economici di una strategia, non dimenticandosi di considerare le preferenze della popolazione in oggetto. Ovviamente, essendo queste linee guida incentrate su un setting specifico di pazienti, trascurano di trattare alcuni aspetti emodinamici di grande importanza. Quindi sono linee guida incomplete che non possono risultare esaustive da sole per le necessità di aggiornamento del medico. Invece le linee guida SSC¹ non dimenticano gli aspetti essenziali della sepsi, che corroborano con una bibliografia estremamente ricca. I messaggi sono chiari e diretti, facilitati da molte tabelle a rapida consultazione. Tuttavia gli aspetti economici e gli ostacoli alla implementazione della linea guida non sono trattati a sufficienza. Le linee guida Canadesi¹⁴² sono facili da consultare e schematiche. Manca qualche chiarificazione dei concetti espressi e sono povere di valutazioni economiche. Le linee guida NHS¹⁴³ non sono proprio linee guide, ma assomigliano più a un consensus, uno strumento utile per la diagnosi e la gestione della sepsi. La linea guida sulla sepsi in gravidanza analizza alcuni particolari aspetti delle gravide con sepsi, rifacendosi per il resto alle linee guida SCC. Mancano spesso di citazioni bibliografiche, anche se la letteratura non è ricca di lavori su questo particolare setting di pazienti. Per ultima la linea guida sulle infezioni delle vie urinarie è veramente completa su ogni aspetto correlato, schematica e ben organizzata, ricca di bibliografia. Manca di alcuni aspetti importanti, ma alla fine di ogni capitolo vi sono riferimenti per approfondire il tema.

La sepsi è un capitolo importante della patologia

medica e necessita continui aggiornamenti. Infatti anche le recenti linee guida SCC contengono alcune parti che andrebbero aggiornate.¹¹⁶ Per questo motivo nello scrivere questo capitolo della monografia siamo ricorsi anche all'analisi di altri articoli apparsi in letteratura.

Approccio clinico al paziente con sepsi

Diagnosi e stadiazione

L'aspetto più importante è facilmente intuitivo: il rapido riconoscimento del paziente settico. Si parte ovviamente dal sospetto clinico, frutto di un'anamnesi attenta e dettagliata e un esame obiettivo completo (Tabella 13). La procalcitonina e altri markers di infiammazione sono importanti ed utili, ma vanno interpretati nel contesto dell'anamnesi e dell'esame obiettivo.¹⁴⁴ Dopo esser scaturito un sospetto di sepsi, i clinici devono immediatamente stadiare la gravità (Tabella 14).¹⁴⁵ L'alterazione dei parametri emodinamici come la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca sono solo alcuni predittori di shock settico. Altri segni come la frequenza respiratoria, la saturazione di

Tabella 12. Valutazione delle linee guida sulla sepsi utilizzando il metodo AGREE.

Linea guida	Valutazione AGREE
Neutropenic sepsis ¹⁰⁹	6
Surviving Sepsis Campaign ¹	5
Urological infections ³⁹	4
Canadian Association Of Emergency Physicians ¹¹⁰	4
Bacterial Sepsis in Pregnancy ¹⁰⁸	4
NHS ¹¹¹	2

Tabella 13. La diagnosi di sepsi.

Anamnesi	Esame obiettivo	Laboratorio
Symptoms (onset, duration)	Segni di localizzazione	PCR
Travel	Febbre	Procalcitonina
Recent invasive procedure	Frequenza cardiaca	Lattacidemia
Immunosuppression	Tachipnea	Glicemia, creatinina
Altered mental status	Riempimento capillare	Piastrine
Pressione arteriosa		Globuli bianchi

Tabella 14. Stratificazione della sepsi.

SEPSI	
Insufficienza di uno o più organi	Sepsi severa
Ipotensione refrattaria al riempimento volemico	Shock settico

ossigeno, il livello di coscienza, il riempimento capillare, la diuresi e il livello di acido lattico sono altri importanti segni che possono essere identificati rapidamente.¹⁴⁶ La frequenza respiratoria e il riempimento capillare sono poco specifici, ma molto sensibili nell'identificare i pazienti a rischio. Ovviamente vanno considerati nel contesto clinico e nella valutazione complessiva del paziente.

Supporto emodinamico

È il tema più spinoso ed è ancora oggi alla base di discussioni. Indiscutibilmente dimostrata la sua utilità nel paziente con sepsi severa e shock settico (Tabella 9, 10, 11),¹³⁹ il supporto emodinamico si basa su un carico di 30 mL/kg di cristalloidi nel paziente settico ipoteso.¹ L'albumina e i colloidi sono stati definitivamente abbandonati. Le amine vanno utilizzate solamente nello shock settico e va preferita la noradrenalina.^{99,100,147} La dopamina trova spazio nei pazienti bradicardici e la dobutamina in quelli con disfunzione ventricolare sinistra. L'adrenalina, la vasopressina e la fenilefrina possono venir considerate in caso di fallimento della noradrenalina.¹

Riconoscimento del focolaio settico

Il ruolo fondamentale dell'intervento precoce è stato riconosciuto e viene etichettato con il termine *ore dorate*, essendo correlato alla gestione di condizioni

minacciose per la vita.¹³⁹ Per un trattamento efficace della sepsi e particolarmente dello shock settico, l'eliminazione del focolaio settico così come la rianimazione sono egualmente importanti (Tabella 15). Le emocolture vanno eseguite prima della somministrazione antibiotica in numero di almeno 2, di cui una percutanea e una da ogni accesso vascolare che sia stato sistemato da almeno 48 ore.¹ Se clinicamente indicato ogni liquido, possibile sede di infezione (tra cui il liquor, l'urina, l'espettorato, ecc.) dovrebbe essere raccolto e inviato per coltura. In caso di sospetta candidiasi la ricerca dell'1,3beta-D-glucano, del mannan e dei suoi anticorpi dovrebbero essere eseguiti. Gli esami radiologici mirati a confermare un potenziale focolaio settico vanno eseguiti rapidamente.

Terapia antibiotica

Il successo del trattamento dei pazienti settici ad alto rischio di morte dipende dall'aggressiva e precoce terapia antibiotica.²⁸ Dovrebbe venir somministrata entro 1 ora nei pazienti con sepsi severa.¹ La somministrazione precoce della terapia antibiotica, il riconoscimento del focolaio settico e la rianimazione del paziente dovrebbero venir fatte parallelamente (Tabella 16). Se il focolaio settico non viene riconosciuto, la terapia antibiotica dovrà essere ad ampio spettro. La terapia di combinazione è incoraggiata in caso di pazienti neutropenici con sepsi severa o con infezioni da germi multi-

Tabella 15. Strumenti per localizzare il focolaio.

Strumento	Sospetto clinico
Cultura di liquido	Sepsi
3beta-D-glucan, mannan, anti-mannan	Infezione micotica
Radiografia del torace	Broncopolmonite
Ecografia del polmone	Broncopolmonite
Ecografia addominale	Ascesso addominale, Colecistite, globo vescicale da possibile infezione urinaria Idronefrosi
Ecocardiografia	Endocardite
TC addome	Ascesso retroperitoneale

Tabella 16. Terapia antibiotica in corso di sepsi.

Sepsis ad origine sconosciuta
Antibiotico a largo spettro
Aggiungi un secondo antibiotico se: Neutropenia in sepsi severa Batteri multiresistenti: <i>Pseudomonas</i> e <i>Acinetobacter</i> spp
Aggiungi antimicotico se: Fattori di rischio presenti
Aggiungi terapia antivirale se: Sepsi severa da influenza

resistenti come *Acinetobacter* e *Pseudomonas*. Nei pazienti con neutropenia e sepsi non severa, piperacillina-tazobactam è sufficiente.¹⁴⁸ Se il focolaio settico è stato determinato, la terapia antibiotica può essere quella suggerita dalla linea guida sull'argomento.³¹⁻³⁹ Se l'agente microbiologico viene riscontrato, è opportuno procedere con la *deescalation therapy* e utilizzare l'antibiotico più appropriato tra quelli suggeriti dall'antibiogramma.¹ La terapia deve essere prolungata per 7-10 giorni o per tempi maggiori se il paziente presenta una risposta clinica lenta, è affetto da ascessi non drenabili, presenta batteriemie da *S. aureus* o alcuni miceti o virus, è immunodeficiente. La procalcitonina può aiutare a decidere quando smettere la terapia antibiotica nei pazienti settici, ma non è chiaro ancora quale sia il *cut-off* da prendere come riferimento.³³ Può contribuire a decidere di smettere una terapia antibiotica in un paziente che inizialmente sembrava settico, ma che poi non si è dimostrato tale. Le echinocandine o i triazoli dovrebbero essere somministrati tutte le volte che una candidemia è stata sospettata.¹ In caso di sepsi severa è preferibile utilizzare le echinocandine, tenendo tuttavia presente le specie di candida più frequenti a livello locale e la pregressa esposizione a terapia antifungina (Tabella 3). La terapia antivirale dovrebbe essere iniziata il più precocemente possibile nei soggetti con sepsi severo o shock settico di origine virale.^{1,44-49}

Altre misure

I clinici dovrebbero tenere a mente tutta una serie di misure discusse negli anni recenti (Tabella 17). In merito all'ARDS la NIV può rappresentare un'alternativa valida alla intubazione.¹²⁶ Gli internisti dovrebbero pensarci, ma la scelta va discussa con i rianimatori, in quanto un ritardo nell'intubazione può aumentare la mortalità. Gli steroidi dovrebbero essere utilizzati solo nei pazienti con shock settico senza risposta alle amine e le immunoglobuline non hanno dati sufficienti in letteratura per poterle consigliare.¹

L'insulina riduce la mortalità se somministrata adeguatamente nei soggetti diabetici o con stress iperglicemico.¹³⁶ Suggestivo mantenere la glicemia tra 140 e 180 mg/dL.¹³⁷ Il supporto nutrizionale dovrebbe venir considerato nei pazienti settici e la nutrizione enterale è preferibile a quella parenterale. Attualmente non è possibile fare raccomandazioni riguardo le dosi e i tempi di somministrazione.³³⁻¹³¹ La profilassi della trombosi venosa profonda va sempre incoraggiata. Le trasfusioni di sangue e piastrine sono lasciate all'opinione degli esperti e a poca valida letteratura. I clinici dovrebbero essenzialmente concentrare la propria attenzione sulle condizioni cliniche dei pazienti.

Casi particolari

Nelle donne gravide il parto indotto dovrebbe venir considerato se giova a madre o nascituro o entrambi.¹⁴¹ La decisione su come espletare il parto va presa da uno specialista esperto dopo aver discusso con la gravida, se le condizioni di questa lo permettano.

Clinical governance e la gestione della sepsi: un audit allargato sull'appropriatezza della terapia antibiotica

Non possiamo più pensare che l'efficacia dei trattamenti derivino da un problema professionale isolato: se puntiamo alla qualità, dobbiamo considerare il servizio sanitario un mosaico composto da differenti elementi, ognuno dei quali contribuisce in maniera significativa all'obiettivo qualità. La *clinical governance* rappresenta un approccio sistematico e strutturato al tema, capace di coinvolgere i punti di vista dei professionisti, pazienti e di tutti quelli coinvolti nel sistema.¹⁴⁹

L'audit clinico è una componente della *clinical governance* e offre uno strumento utile per saggiare la qualità delle cure. In breve l'audit clinico è una sistematica revisione del percorso assistenziale ed è basato su un paragone dello stesso con quello identificato come modello e circoscritto da criteri ben esplicitati; da

Tabella 17. Altre misure in corso di sepsi.

Misure	Circostanze
NIV	Può sostituire l'intubazione nell'ARDS. Non insistere se non funziona
Steroidi	In caso di shock settico non responsivo alle amine
Insulina	Per mantenere una glicemia tra 40 e 180 mg/dL
Profilassi del TEV	Incoraggiare sempre
Nutrizione	Possibilmente enterale
Trasfusione di emazie	Considera la complessità clinica del paziente
Trasfusione di piastrine	Considera la complessità clinica del paziente
Parto indotto	Considera i benefici alla madre o al bambino

NIV, ventilazione non invasiva; ARDS, sindrome da distress respiratorio acuto; TEV, tromboembolismo venoso profondo.

questo paragone è facile individuare le differenze e mettere in atto interventi capaci di implementare il cambiamento. L'audit clinico è descritto come un ciclo continuo per esprimere che non dobbiamo mai fermarci nel processo di miglioramento delle cure (Figura 23).

Il *what* è l'obiettivo, derivato da criteri ben esplicitati, validamente accettati e applicabili alla pratica clinica, che possono essere riconosciuti come raggiunti o meno nella realtà testata. Se l'obiettivo non è raggiunto, il *why* rappresenta la differenza dal modello ideale, che andrebbe colmata. Quindi *doing* è l'intervento necessario per mettere in pratica il cambiamento e raggiungere così l'obiettivo. E poi il cerchio può ripartire.

Per concretizzare il cerchio e definire chiaramente la sequenza di interventi da applicare alla metodologia, abbiamo bisogno di un modello che da un lato definisca il metodo e dall'altro riconosca i ruoli (Figura 24).

Il progetto dei giovani FADOI è crescere usando il metodo dell'audit, rivalutare l'appropriatezza della gestione clinica confrontandosi con l'evidenza in letteratura, stimolare la creazione di un ambiente capace

di mettere in pratica i necessari cambiamenti e capace di amalgamare persone che sono accomunate da un obiettivo comune. Questo progetto, basato appunto sull'audit clinico, è volto a testare l'appropriatezza della terapia antibiotica.

Le linee guida SSC sulla gestione della sepsi severa e lo shock settico forniscono chiare raccomandazioni sui parametri da tenere in considerazione e l'approccio diagnostico terapeutico da mettere in pratica, con chiari riferimenti sui tempi e modalità d'azione.¹

I *pacchetti* di raccomandazioni proposti da SSC possono rappresentare una lista di azioni da raccomandare, si tratterà di fare un confronto tra l'attività clinica quotidiana e le raccomandazioni di tali linee guida (Tabella 10).

L'unico limite di tali raccomandazioni è in relazione alla terapia antibiotica empirica.

Tuttavia le seguenti considerazioni riscontrano evidenze sostanziali in letteratura: la tempistica: la terapia antibiotica deve essere somministrata entro un'ora dal riconoscimento della sepsi severa o shock settico; la



Figura 23. Il ciclo dell'audit clinico (da: Gerloni et al., Ital J Med 2016; 10 - In press).

terapia centrata: questa deve essere efficace sin dall'inizio poiché il paziente con shock settico ammette uno scarso margine di errore; la complessità della scelta terapeutica che deve essere messa in relazione a: i) l'agente patogeno (tutti i probabili patogeni: batteri e/o miceti o virus). Ciò implica la conoscenza dei patogeni più frequentemente coinvolti nei differenti tipi di infezione, la loro suscettibilità alle varie classi di antibiotici, l'importanza e la frequenza dell'antibiotico-resistenza; ii) la concentrazione del patogeno nel tessuto, presunto focolaio di infezione. La conoscenza della farmacocinetica e farmacodinamica, in particolar modo nel paziente settico, dove spesso vi è insufficienza epatica e renale e largo volume di distribuzione causato dalla generosa somministrazione di liquidi, risulta particolarmente importante; iii) numerosi altri elementi tra cui: storia di allergie, recente utilizzo di antibiotici (entro tre mesi), comorbidità e terapie croniche per immunodeficienze, fattori di rischio per patogeni multiresistenti (domicilio in strutture assistenziali, presenza di devices, emodialisi).

Gli antibiotici sono gli unici farmaci che hanno effetto oltre che sul paziente anche sull'ambiente. Questo aspetto dovrebbe responsabilizzare enormemente i prescrittori: nel 2010 l'Organizzazione Mondiale della Sanità considerava l'antibiotico-resistenza come una delle tre grandi minacce per la salute dell'essere umano.

Quindi l'intento di questo progetto è quello di creare programmi di *stewardship* antibiotica: creare programmi di intervento strutturato, teso a migliorare l'appropriatezza della terapia antibiotica, andando ad

incidere sulla scelta corretta dell'antibiotico, la migliore via di somministrazione, il dosaggio più idoneo e la durata ottimale della terapia.¹⁵⁰ L'obiettivo principale di questo lavoro quindi è quello di migliorare gli *outcomes* clinici, cercando di ridurre le conseguenze nocive di un utilizzo sconsiderato della terapia antibiotica, tra cui la tossicità, la selezione di patogeni come *Clostridium Difficile* e l'antibiotico-resistenza; obiettivo secondario è la riduzione dei costi sanitari.

Nelle linee guida dell'IDSA¹⁵¹ due raccomandazioni sono proposte con livello di evidenza IA: i) audit di antibiotico-terapia con coinvolgimento diretto degli interessati possono favorire un uso sempre più appropriato della terapia antibiotica; ii) lo sviluppo di linee guida costruite sulla medicina basata sulle evidenze, che tengano conto della microbiologia locale con le loro resistenze possono favorire un utilizzo appropriato della terapia antibiotica.

Inoltre, in marzo 2014, il dipartimento di formazione FADOI ha sviluppato un questionario per comprendere quali siano le esigenze di formazione dei soci FADOI. In giugno 2014 il questionario è stato mandato a tutti i 1810 soci; il 30% di questi ha risposto. La sepsi e l'antibiotico-terapia (157 e 141 rispettivamente) risultavano al primo e secondo posto dei bisogni formativi. Il più dei soci ha espresso non solo il tema su cui vorrebbe essere anche aggiornato, ma anche lo strumento educativo migliore, richiedendo un approccio pratico al problema; per esempio, nel contesto delle infezioni: protocolli specifici di terapia antibiotica, scelte razionali di antibiotico-terapia nella

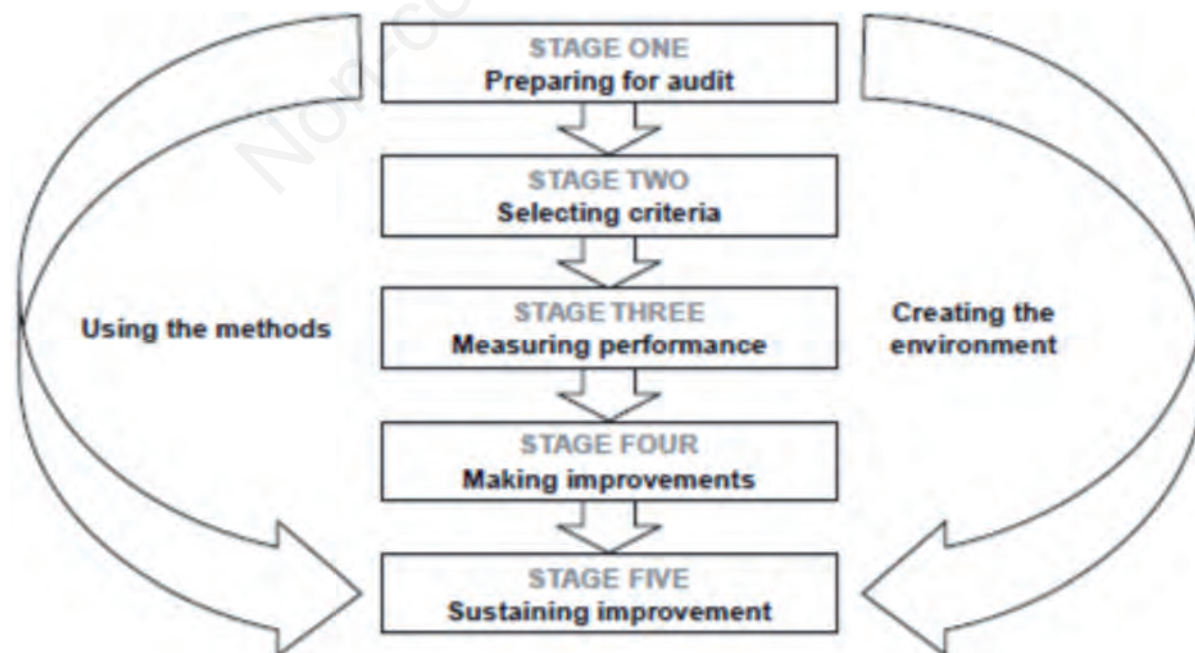


Figura 24. La sequenza di passaggi dell'Audit Clinico (da: Gerloni et al., Ital J Med 2016; 10 - In press).

sepsi, protocolli di terapia empirica nelle infezioni nosocomiali.

Quindi i nostri obiettivi sono: i) realizzare una ricerca approfondita delle linee guida esistenti sulla terapia antibiotica empirica, analizzando separatamente le infezioni dei vari sistemi coinvolti; ii) valutare con il metodo AGREE le varie linee guida trovate; iii) raffrontare, utilizzando pure gli score del metodo AGREE, gli schemi terapeutici suggeriti dalle varie linee guida; iv) costruire uno schema di terapia antibiotica per ogni sistema coinvolto; v) inviare quanto creato ad un esperto di terapia antibiotica per validazione.

Attualmente stiamo raccogliendo dati sulla prescrizione di terapia antibiotica empirica. La raccolta è retrospettiva; vengono raccolti dati di pazienti afferiti al reparto nell'arco di un mese e trattati con terapia antibiotica empirica. Si valutano poi quanto questi si discostino dallo standard ideale.

Bibliografia

- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-1.
- Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:701-6.
- Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007;35:1284-9.
- Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: recent advances. *Curr Infect Dis Rep* 2005;7:329-34.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al. Facing the challenge: decreasing case fatality rates in severe sepsis despite increasing hospitalizations. *Crit Care Med* 2005;33:2555-62.
- Sundararajan V, Macisaac CM, Presneill JJ, et al. Epidemiology of sepsis in Victoria, Australia. *Crit Care Med* 2005;33:71-80.
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007;35:1244-50.
- Kumar G, Kumar N, Taneja A, et al. Milwaukee initiative in critical care outcomes research group of investigators. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* 2011;140:1223-31.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
- Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, et al. New method of classifying infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 2004;32:1510-26.
- Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998;26:2078-86.
- Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care* 2013;17:R81.
- Conti A, De Rosa R. Quality assurance della emocoltura. *RIMeL - IJLaM* 2008;4:3-S1.
- Cockerill FR, Wilson JW, Vetter EA, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004;38:1724-30.
- Marmel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.
- Siew F. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:465-84.
- Wright WF, Overman SB, Ribes JA. (1-3)-B-D-Glucan assay: a review of its laboratory and clinical application. *Lab Med* 2011;42:679-85.
- Ahmad S, Khan Z. Invasive candidiasis: a review on non-cultural based lab diagnostic metho. *Ind J Med Microb* 2012;30:264-9.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by infectious disease society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
- Senn L, Robinson JO, Schmidt S, et al. 1,3-Beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2008;46:878-85.
- Girmania C, Martino P, De Bernardis F, et al. Assessment of detection of candida mannoproteinemia as a method to differentiate central venous catheter-related candidemia from invasive disease. *J Clin Microbiol* 1997;35:903-6.
- Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, et al. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in leukemia. *Critical Care* 2010;14:R222.
- Caramello P, Giusti M. Procalcitonina, uno strumento utile alla cura delle infezioni. Roma: Alpes Italia; 2014.
- Schuetz P, Chiappa V, Briel M, et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011;171:1322-31.
- Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock; a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2013;17:R291.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
- Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al. Edusepsis study group: effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J*

- Respir Crit Care Med 2009;180:861-6.
30. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, García-Astudillo LA, et al. Impact of the surviving sepsis campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 2010;38:1036-43.
 31. Ki V, Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: a review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19:173-84.
 32. Garau J, Ostermann H, Medina J, et al. REACH study group: current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010-2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E377-85.
 33. Falcone M, Venditti M, Shindo Y, et al. Healthcare-associated pneumonia: diagnostic criteria and distinction from community-acquired pneumonia. *Int J Infect Dis* 2011;15:e545-50.
 34. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis* 2013;57:e22-e121.
 35. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Joint taskforce of the European respiratory society and European society for clinical microbiology and infectious diseases: guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-summary. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1-24.
 36. Levy ML, Le Jeune I, Woodhead MA, et al. Primary care summary of the British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: 2009 update. Endorsed by the Royal College of General Practitioners and the Primary Care Respiratory Society UK. *Prim Care Respir J* 2010;19:21-7.
 37. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Joint task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC)¹; European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.
 38. Bhimraj A. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults: an evidence-based review. *Cleve Clin J Med* 2012;79:393-400.
 39. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al. Guidelines on urological infections. Update March 2011.
 40. Ali MZ, Goetz MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24:796-809.
 41. Amsden GW, Ballow CH, Bertino JS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th edition. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. pp 297-307.
 42. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21:v252-6.
 43. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Infectious Diseases Society of America: clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
 44. Smith JR, Ariano RE, Toovey S. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med* 2010;38:e43-e51.
 45. Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60:1-24.
 46. Kalil A. A silent killer: cytomegalovirus infection in the non-immunocompromised critically ill patient. *Crit Care Med* 2008;36:3261-4.
 47. Ziemann M, Sedemund-Adib B, Reiland P, et al. Increased mortality in long-term intensive care patients with active cytomegalovirus infection. *Crit Care Med* 2008;36:3145-50.
 48. Hotchkiss RS, Opal S. Immunotherapy for sepsis—a new approach against an ancient foe. *N Engl J Med* 2010;363:87-9.
 49. Miller GG, Dummer JS. Herpes simplex and varicella zoster viruses: forgotten but not gone. *Am J Transplant* 2007;7:741-7.
 50. Terris MK, Klaassen Z. Office-based ultrasound for the urologist. *Urol Clin North Am* 2013;40:637-47.
 51. Martino P, Galosi AB, Bitelli M, et al. Practical recommendations for performing ultrasound scanning in the urological and andrological fields. *Arch Ital Urol Androl* 2014;86:56-78.
 52. Goldenberg E, Gilbert BR. Office ultrasound for the urologist. *Curr Urol Rep* 2012;13:460-6.
 53. Wills M, Harvey CJ, Kuzmich S, et al. Ultrasound of the gall bladder and biliary tree. 2014;75:318-24.
 54. Popescu A, Sporea I. Ultrasound examination of normal gall bladder and biliary system. *Med Ultrason* 2010;12:150-2.
 55. Spence SC, Teichgraeber D, Chandrasekhar C. Emergent right upper quadrant sonography. *J Ultrasound Med* 2009;28:479-96.
 56. Williamson K, Aldeen AZ. Emergent evaluation of pelvic inflammatory disease. *ACEP News* 2010. Available from: <https://www.acep.org/clinical—practice-management/focus-on—emergent-evaluation-and-management-of-pelvic-inflammatory-disease/>
 57. Mitchell C, Prabhu M. Pelvic Inflammatory disease: current concept in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 2013;27:793-809.
 58. Lee DC, Swaminathan AK. Sensitivity of ultrasound for the diagnosis of tubo-ovarian abscess: a case report and literature review. *J Emerg Med* 2011;40:170-5.
 59. Moore CL, Copel JA. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med* 2011;364:749-57.
 60. Solomon SD, Saldana F. Point-of-care ultrasound in medical education—stop listening and look. *N Engl J Med* 2014;370:1083-5.
 61. Picano E, Frassi F, Agricola E, et al. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocard* 2006;19:356-63.
 62. Durant A, Nagdev A. Ultrasound detection of lung hepaticization. *West J Emerg Med* 2010;11:322-3.

63. Sperandeo M, Carnevale V, Muscarella S, et al. Clinical application of transthoracic ultrasonography in patients with pneumonia *Eur J Clin Invest* 2011;41:1-7.
64. Cortellaro F, Colombo S, Coen D, et al. Lung ultrasound is an accurate diagnostic tool for the diagnosis of pneumonia in the emergency department. *Emerg Med* 2012;29:19-23.
65. Lichtenstein DA, Lascols N, Mezière G, et al. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med* Feb 2004;30:276-81.
66. Volpicelli G, Silvab F, Radeosb M. Real-time lung ultrasound for the diagnosis of alveolar consolidation and interstitial syndrome in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 2010;17:63-72.
67. Dorne HL. Differentiation of pulmonary parenchymal consolidation from pleural disease using the sonographic fluid bronchogram. *Radiology* 1986;158:41-2.
68. Lichtenstein D, Meziere G, Seitz J. The dynamic air bronchogram. A lung ultrasound sign of alveolar consolidation ruling out atelectasis. *Chest* 2009;135:1421-5.
69. Soldati G, Copetti R, Sher S. Sonographic interstitial syndrome: the sound of lung water. *J Ultrasound Med* 2009;28:163-74.
70. Vignon P, Chastagner C, Berkane V, et al. Quantitative assessment of pleural effusion in critically ill patients by means of ultrasonography. *Crit Care Med* 2005;33:1757-63.
71. Grimberg A, Shigueoka DC, Atallah AN, et al. Diagnostic accuracy of sonography for pleural effusion: systematic review. *Sao Paulo Med J* 2010;128:90-5.
72. Lyn-Kew KE, Koenig SJ. Bedside ultrasound for the interventional pulmonologist. *Clin Chest Med*. 2013; 34:473-85.
73. A. Sarti. *Ecocardiografia per l'intensivista*. Berlin: Springer; 2009.
74. Bohmeke T, Schmidt A. *Checklist di ecocardiografia*. 4th ed. Rome: CIC Edizioni Internazionali; 2009.
75. Cibinel GA, Casoli G, Elia F, et al. Diagnostic accuracy and reproducibility of pleural and lung ultrasound in discriminating cardiogenic causes of acute dyspnea in the Emergency Department. *Intern Emerg Med* 2012;7:65-70.
76. Volpicelli G, Caramello V, Cardinale L, et al. Bedside ultrasound of the lung for the monitoring of acute decompensated heart failure. *Am J Emerg Med* 2008;26:5 85-91.
77. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2011;1:1.
78. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, et al. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011;39:386-91.
79. Dipti A, Soucy Z, Surana A, et al. Role of inferior cava diameter in assessment of volume status: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2012;30:1411-9.
80. Zengin S, Al B, Genc S, et al. Role of inferior vena cava and right ventricular diameter in assessment of volume status: a comparative study: ultrasound and hypovolemia. *Am J Emerg Med* 2013;31:763-7.
81. Weekes A, Tassone H, Tayal VS, et al. The sonodynamic study: comparison of qualitative versus quantitative assessment and inter-rater reliability in serial ultrasonography evaluations of inferior vena cava dynamics and left ventricular systolic function in fluid resuscitation of emergency department patients with symptomatic hypotension. *Ann Emerg Med* 2010;56:S77.
82. Perera P, Mailhot T, Riley D, et al. The RUSH exam: rapid ultrasound in shock in the evaluation in critical ill. *Em Med Clin North Am* 2010;28:29-56.
83. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:98-104.
84. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bed-side review: microvascular dysfunction in sepsis-hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care* 2003;7:359-73.
85. Trzeciak S, Rivers EP. Clinical manifestation of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Crit Care* 2005;9:S20-6.
86. Ince C. The microcirculation is the motor of the sepsis. *Crit Care* 2005;9:S13-9.
87. Trzeciak S, Cinel I, Dellinger RP, et al. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concept for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad Emerg Med* 2008;15:399-413.
88. Filbin MR, Hou Peter C, Massey M, et al. The microcirculation is preserved in emergency department low-acuity sepsis patient without hypotension. *Acad Emerg Med*. 2014;21:154-62.
89. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1825-31.
90. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, et al. Early microcirculation perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock. *Emerg Med* 2007;49:88-98.
91. Goldenberg NM, Steinberg BE, Slutsky AS, et al. Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. *Sci Transl Med* 2011;3:88ps25.
92. Angus DC, Van Der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369:840-51.
93. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345:588-95.
94. Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med*. 2010;363:689-91.
95. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2013;369:1243-51.
96. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care units. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.
97. Kozar RA, Peng Z, Zhang R, et al. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. *Anesth Analg* 2011;112:1289-95.
98. Jacob M, Paul O, Mehringer L, et al. Albumin augmentation improves condition of guinea pig hearts after 4 hour of cold ischemia. *Transplantation* 2009;87:956-65.
99. Estrada CA, Murugan R. Hydroxyethyl starch in severe sepsis: end of starch era? *Crit Care* 2013;17:310.
100. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl Starch or saline for fluid resuscitation in Intensive Care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-11.
101. Morgan TJ, Venkatesh B, Hall J. Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during acute normovolaemic haemodilution. *Intensive Care Med* 2004;30:1432-7.

102. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012;308:1566-72.
103. Hadimioglu N, Saadawy I, Saglam T, et al. The effect of different crystalloid solutions on acid-base balance and early kidney function after kidney transplantation. *Anesth Analg* 2008;107:264-9.
104. Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 1983;71:726-35.
105. Guidet B, Sonia N, Della Rocca G, et al. A balanced view of balanced solutions. *Crit Care* 2010;14:325.
106. Ciomartan TC. What is the best fluid for volume resuscitation in critically ill adults with sepsis? The jury is still out, but a verdict is urgently needed. *Crit Care Med* 2014;42:1722-3.
107. Soni N. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP): Cassandra's view. *Anaesthesia* 2009;64:235-8.
108. Chua HR, Venkatesh B, Stachowsky E et al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic Ketoacidosis. *J Crit Care* 2012;27:138-45.
109. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, et al. Major complications, mortality and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasmalyte. *Ann Surg* 2012;255:821-9.
110. Woodcock T. GIFTAHO; an improvement on GIFTASUP? New NICE guidelines on intravenous fluids. *Anaesthesia* 2014;69:410-5.
- 111) Boyd JH, Forbes J, Nakata TA et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011;39:259-265
112. Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, et al. Fluid overload is associated with impairment oxygenation and morbidity in critical ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:253-8.
113. Heung M, Wolfram DF, Kommareddi M, et al. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplantation* 2012;27:956-61.
114. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013;369:1726-34.
115. De Backer D, Aldecoa C, Nijimi H, et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2012;40:725-30.
116. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. The process investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683-93.
117. Jones AE, Shapiro NI, Roshon M. Implementing early goal-directed therapy in the emergency setting: the challenges and experiences of translating research innovations into clinical reality in academic and community settings. *Acad Emerg Med* 2007;14:1072-8.
118. Riedermann CJ, Kaneider NC. A meta-analysis of controlled trials of recombinant human activated protein C therapy in patients with sepsis. *BMC Emerg Med* 2005;5:7-17.
119. Happel K, Nelson S, Summer W. The lung in sepsis: fueling the fire. *Am J Med Sci* 2004;328:230-7.
120. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007;35:18-25.
121. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, et al. Metaanalysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1510-4.
122. Ni Chonghaile M, Higgins B, Laffey JG. Permissive hypercapnia: role in protective lung ventilatory strategies. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:56-62.
123. Mathieu D, Neviere R, Billard V, et al. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991;19:1352-6.
124. Hu SL, He HL, Pan C, et al. The effect of prone positioning on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014;18:R109.
125. Burns KE, Adhikari NK, Slutsky AS, et al. Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2011;6:e14623.
126. Jog S, Bhadange N, Saxena D, et al. Outcome predictors of noninvasive positive pressure ventilation in hypoxaemic acute respiratory failure. *Crit Care* 2006;10:47.
127. Sprung C, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
128. Annane D, Bellissant E, Bollaert P, et al. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004;329:480.
129. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 2007;35:2693-701.
130. Di Rosa R, Pietrosanti M, Luzi G, et al. Polyclonal intravenous immunoglobulin: an important additional strategy in sepsis? *Eur J Intern Med* 2014;25:511-6.
131. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian critical care clinical practice guidelines committee: Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:355-73.
132. Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 1999;27:2525-31.
133. Braunschweig CL, Levy P, Sheehan PM, et al. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001;74:534-42.
134. Elke G, Wang M, Weiler N, et al. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database. *Crit Care* 2014;18:R29.
135. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
136. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, et al. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med* 2009;37:3001.
137. Boord JB, Sharifi M, Greevy RA, et al. Computer-based insulin infusion protocol improves glycemia con-

- trol over manual protocol. *J Am Med Inform Assoc* 2007;14:278-87.
138. Vincent JL. Transfusion triggers: getting it right! *Crit Care Med* 2012;40:3308-9.
139. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
140. National Collaborating Centre for Cancer. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2012.
141. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Bacterial sepsis in pregnancy. Green-top Guideline No. 64a, 1st ed. 2012.
142. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:426-35.
143. NHS. Guidelines for the management of sepsis (including neutropenic sepsis). 2013. Available from: http://www.christie.nhs.uk/media/3525/guidelines_for_the_management_of_sepsis_including_neutropenic_sepsis.pdf
144. Green RS, Djogovic D, Gray S, et al. Canadian association of emergency physicians sepsis guidelines: the optimal management of severe sepsis in Canadian emergency departments. *CJEM* 2008;10:443-59.
145. Soong J, Soni N. Sepsis: recognition and treatment. *Clin Med* 2012;12:276-80.
146. Funk D, Sebat F, Kumar A. A systems approach to the early recognition and rapid administration of best practice therapy in sepsis and septic shock. *Cur Opin Crit Care* 2009;15:301-7.
147. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1412-21.
148. AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II Instrument. 2009. Available from: <http://www.agreetrust.org>
149. Principles for best practice in clinical audit. National Institute for Clinical Excellence (NHS). 2002.
150. Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:322-7.
151. Dellit TH, Owens RC, Mc Gowan JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-77.

Management del paziente con osteoporosi: dall'evidenza alla pratica clinica

Immacolata Ambrosino,¹ Angela Riccardo,² Paola Gnerre,³ Laura Castelnovo,⁴ Riccardo Muscariello,⁵
Marco Vacante⁶

¹Geriatra - Specialistica ambulatoriale, ASL Maglie (LE); ²Fisiatra - Libero professionista, Napoli; ³Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale San Paolo, Savona; ⁴Dipartimento di Medicina, Ospedale di Saronno, ASST della Valle Olona; ⁵Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale A. Maresca, Torre del Greco (NA); ⁶Geriatra - Dipartimento di Chirurgia e Specialità Medico Chirurgiche, Università di Catania, Italia

RIASSUNTO

L'osteoporosi è la più comune malattia dell'osso e costituisce un importante problema di sanità pubblica. Questa patologia rappresenta, infatti, la principale causa di fratture legate all'età e quindi di disabilità con conseguente impatto crescente dal punto di vista sanitario, sociale ed economico. Purtroppo l'osteoporosi è una patologia spesso poco indagata e quindi sottostimata in ambito diagnostico-terapeutico. Lo scopo di questa monografia è quello di sensibilizzare l'internista sulla necessità di una più attenta valutazione e di un efficace trattamento dell'osteoporosi al fine di ridurre i rischi connessi con tale patologia, in particolare le fratture, e di migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Introduzione

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una ridotta massa ossea e da un deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo con conseguente aumento della fragilità e del rischio di frattura.¹⁻⁴ Essa è una patologia probabilmente sempre esistita nella storia dell'umanità, ma è divenuta un problema clinico rilevante solo di recente a causa dell'allungamento della vita media. Nei primi anni del XIX secolo, Sir Astley Cooper, un distinto chirurgo inglese, osservava *the lightness and softness that (bones) acquire in the more advanced stages of life – la leggerezza e la morbidezza che (le ossa) acquisiscono nelle fasi più avanzate della vita* e come questa condizione favorisse lo sviluppo di fratture.⁵ Il termine *osteoporosi* venne coniato da Johann Lobstein pressappoco nello stesso periodo, ma il disturbo descritto

dallo studioso era probabilmente l'osteogenesi imperfetta.⁶ Nel 1940, il medico endocrinologo americano Fuller Albright descrisse per primo l'osteoporosi postmenopausale e propose l'ipotesi che fosse conseguenza del deficit di estrogeni tipico di questa condizione.⁷ Successivamente prese forza l'ipotesi che ci fossero, in realtà, più forme di osteoporosi fino ad arrivare al concetto corrente per cui l'osteoporosi rappresenta un continuum in cui più meccanismi patogenetici convergono nel causare la perdita di massa ossea e il deterioramento della microarchitettura strutturale scheletrica. Questi fattori, insieme ad un aumento del rischio di cadute, contribuiscono ad un'elevata incidenza di fratture da fragilità.

L'osteoporosi è la più comune malattia dell'osso¹ e può essere *primitiva*, cioè quella forma di osteoporosi che compare dopo la menopausa (*postmenopausale*) o con l'avanzare dell'età (*senile*) o *secondaria* a molteplici fattori, quali stile di vita, patologie, farmaci, *etc.*⁸

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito *osteoporosi* la presenza, nelle donne in epoca post-menopausale o negli uomini, di una deviazione standard del picco medio di massa ossea (T-score), misurata a livello del collo del femore mediante tecnica dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), inferiore o uguale a -2,5 rispetto al valore medio di giovani donne sane (T-score \leq -2,5 SD).^{1,9} La Società Internazionale di Densitometria Clinica, inoltre, ha stabilito che la diagnosi di osteoporosi può essere posta nelle donne in epoca postmenopausale e negli uomini di età superiore o uguale a 50 anni se il T-score della colonna lombare, dell'anca in toto o del collo del femore è inferiore o uguale a -2,5.¹⁰

Corrispondente: Immacolata Ambrosino, Corso Benedetto Croce 165, 70125 Bari, Italia.
Tel.: +39.340.5493089 - Fax: +39.080.5520413.
E-mail: imma-ambrosino@libero.it

Parole chiave: Osteoporosi; fratture; fragilità; fattori di rischio; densità minerale ossea; terapia.

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright I. Ambrosino et al., 2016
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4(4):63-105

L'OMS ha, altresì, definito *osteoporosi severa* la presenza di un T-score inferiore o uguale a -2,5 in presenza di uno o più fratture da fragilità.^{1,9}

L'osteoporosi provoca annualmente quasi 9 milioni di fratture in tutto il mondo,^{11,12} delle quali la maggior parte si verificano in soggetti ultrasessantacinquenni.¹³ Le sedi più frequentemente interessate dalle fratture sono la colonna vertebrale, l'anca e il polso (porzione distale del radio).¹²

Le fratture rappresentano un'importante causa di morbilità e mortalità, infatti i pazienti con fratture vertebrali o dell'anca presentano una ridotta aspettativa di vita.¹³ L'osteoporosi, perciò, è divenuta uno dei problemi emergenti e di grande interesse per la salute pubblica proprio per il forte impatto sanitario, sociale ed economico.³ È per questo motivo che tale monografia si propone di fornire, sulla base delle evidenze scientifiche ottenute dall'analisi delle linee guida selezionate, un approccio metodologico e un corretto iter diagnostico-terapeutico al fine di ridurre il rischio di fratture legate all'osteoporosi e di migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da tale patologia.

Epidemiologia: dati di incidenza, prevalenza e prognosi

L'osteoporosi è una patologia ad elevato impatto sociale; essa rappresenta, infatti, la più frequente patologia metabolica dell'osso per incidenza e prevalenza. Si stima che circa 200 milioni di persone nel mondo siano colpite da osteoporosi,¹⁴ con una prevalenza maggiore nelle donne rispetto agli uomini, prevalenza che, nelle donne in epoca post-menopausale, cresce progressivamente con l'avanzare dell'età (5% a 50 anni *versus* 50% a 85 anni).¹⁵ Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS),¹⁶ l'osteoporosi interessa più di 75 milioni di persone negli Stati Uniti, Europa e Giappone. Con lo studio ESPO (Epidemiological Study On the Prevalence of Osteoporosis) si è stimato che le donne affette da osteoporosi in Italia sono 4 milioni¹⁷⁻¹⁹ e le proiezioni elaborate dai dati dello studio confermano che l'osteoporosi è da considerarsi un problema emergente nel nostro paese e in tutta l'Europa a causa del progressivo e costante invecchiamento della popolazione. Inoltre le stime relative alla popolazione generale indicano che circa il 52% delle donne ed il 41% degli uomini di età superiore ai 50 anni sono affetti da osteopenia (determinata con mineralometria DEXA).

Una delle maggiori complicanze dell'osteoporosi è costituita dalle fratture, che sono responsabili di un netto peggioramento della qualità di vita, di un aumento della mortalità e di un ingente incremento della spesa sanitaria. Come riportato precedentemente, si stima che l'osteoporosi provochi annualmente quasi 9 milioni di fratture in tutto il mondo,^{11,12,16} di queste 4,5 milioni sono registrate in America e in Europa dove

le donne, avendo una più bassa densità ossea, hanno un'incidenza di fratture dell'anca circa doppia rispetto a quella dell'uomo.²⁰

I siti maggiormente coinvolti sono il femore, le vertebre, il polso e l'omero prossimale.¹² Si calcola che la mortalità ad un anno da un evento fratturativo sia del 15-30% e che nei 3-6 mesi successivi ad una frattura a carico del femore la mortalità sia da imputare per circa il 30% a conseguenze dirette della frattura stessa; inoltre il 50-60% dei pazienti fratturati sviluppa una disabilità motoria e diventa completamente dipendente nelle attività di base della vita quotidiana e soltanto il 30-40% recupera pienamente l'autonomia nelle attività di base e strumentali della vita quotidiana.²⁰⁻²³ Nel solo anno 2000 le fratture in Europa sono state più di 2 milioni (tra fratture di femore, vertebre, omero prossimale e polso) con una spesa stimata nei 27 paesi dell'Unione Europea di circa 38.7 miliardi di euro.

Eziopatogenesi

L'osteoporosi è un disordine multifattoriale alla cui patogenesi concorrono fattori costituzionali, genetici ed ambientali. È una patologia che coinvolge tutto lo scheletro, caratterizzata da alterazioni qualitative della micro-architettura dell'osso e soprattutto dalla riduzione della massa ossea fino a un livello inferiore a quello minimo richiesto per la sua funzione di sostegno; ciò è causa di fragilità e costituisce un notevole rischio per il verificarsi di fratture causate da traumi di minima entità e pertanto, talora, definite *spontanee*. Si ritiene che alla base del fenomeno vi sia inizialmente un notevole rallentamento del rimodellamento osseo. Nei giovani questo processo si svolge con un elevato turnover determinando il ricambio annuale di circa il 10 % della massa scheletrica totale; negli anziani, invece, il processo è molto meno attivo tanto da essere definito a basso turnover. Il risultato è uno squilibrio tra la neoformazione e il riassorbimento dell'osso a favore di quest'ultimo. È probabile che l'osteoporosi sia causata da complesse interazioni tra regolatori locali e sistemici della funzione delle cellule dell'osso. L'eterogeneità della malattia sembra essere dovuta non solo alle differenze nella produzione di regolatori sistemici e locali, ma anche alle variazioni nell'espressione dei recettori cellulari, dei meccanismi di trasduzione del segnale, dei fattori di trascrizione nucleare e degli enzimi che attivano o inattivano i regolatori locali. Negli ultimi anni si sono susseguiti studi volti ad individuare i molteplici meccanismi di regolazione della malattia: il primo studio dell'osteoporosi aveva mostrato un'associazione tra massa ossea, fragilità e polimorfismi del gene del recettore della vitamina D (VDR); successivamente più di 30 geni diversi, con risultati

spesso controversi e contrastati, sono stati segnalati come influenzanti massa scheletrica e fragilità.²⁴ Dal momento che l'osteoporosi è una malattia complessa e poligenica, i contributi di specifici polimorfismi genetici possono essere minimi, ma ugualmente clinicamente rilevanti.

Meccanismi patogeni di base

La fragilità scheletrica può derivare da: i) incapacità dell'organismo di mantenere massa e forza dello scheletro ottimali durante la crescita; ii) eccessivo riassorbimento osseo con conseguente riduzione della massa ossea e deterioramento microarchitetonico dello scheletro; iii) squilibrio tra neoformazione e riassorbimento durante il rimodellamento osseo.

Infine, l'incidenza delle fratture da fragilità, soprattutto dell'anca e del polso, viene ulteriormente determinata dalla frequenza e dalla direzione delle cadute.

Per capire come lo squilibrio tra eccessivo riassorbimento ed inadeguata formazione ossea possa provocare fragilità scheletrica, è fondamentale comprendere il processo di rimodellamento osseo che è la principale attività delle cellule ossee nello scheletro adulto.

Il rimodellamento osseo o dell'Unità Multicellulare di Base (BMU), descritto per la prima volta molti anni fa da Foldes,²⁵ può avvenire sia sulla superficie dell'osso trabecolare con la formazione di irregolari aree di degradazione definite *lacune di Howship* sia nell'osso corticale con la costituzione di formazioni simili ai sistemi di Havers, ma molto meno ordinate, che vengono denominate *sistemi haversiani primitivi*.

Il processo inizia con l'attivazione dei precursori emopoietici che per trasformarsi in osteoclasti richiedono normalmente un'interazione con cellule della linea osteoblastica.

Poiché le fasi di riassorbimento e di rimodellamento osseo sono brevi e il tempo necessario per la sostituzione osteoblastica dell'osso è lungo, ogni aumento del tasso di rimodellamento osseo si tradurrà in una perdita di massa ossea. Inoltre maggiore è il numero di lacune di Howship e di canali di Havers vacanti, maggiore sarà l'ulteriore indebolimento osseo. Un eccessivo riassorbimento può anche provocare la perdita completa delle strutture trabecolari con il risultato che non vi sarà più un modello per la neoformazione ossea. Esistono, quindi, molti meccanismi attraverso i quali un aumento del riassorbimento osteoclastico può causare fragilità scheletrica, tuttavia gli alti tassi di riassorbimento non sono sempre associati a perdita di massa ossea (come, per esempio, durante il picco di crescita puberale).

Sicuramente un'inadeguata risposta neo-appositiva durante il rimodellamento rappresenta una componente essenziale della patogenesi dell'osteoporosi.²⁶

Il ruolo degli estrogeni

Il concetto che la carenza di estrogeni è determinante nella patogenesi dell'osteoporosi si è basato inizialmente sul fatto che le donne in post-menopausa, i cui livelli di estrogeni diminuiscono naturalmente, sono più a rischio di sviluppare questa malattia; infatti il rimodellamento osseo è accelerato dalla menopausa in quanto entrambi i markers di riassorbimento e neoformazione sono aumentati. Quindi, contrariamente a quanto originariamente ipotizzato da Albright,⁷ un aumento del riassorbimento osseo non controbilanciato da un'adeguata neoformazione di osso normale sembra essere la forza trainante per la perdita ossea in un quadro fisiopatologico di carenza estrogenica.

La perdita di massa ossea rapida e continua che si verifica per diversi anni dopo la menopausa deve necessariamente indicare un'inadeguata neoformazione ossea, dal momento che durante il picco di crescita puberale tassi ancora più veloci di riassorbimento osseo possono essere associati ad un normale aumento di massa ossea. Tuttavia, anche l'aumentata formazione ossea che normalmente si verifica in risposta al carico meccanico diminuisce quando vi è una carenza estrogenica e ciò suggerisce che gli estrogeni possano avere sia un ruolo anti-catabolico che anabolico.²⁷ Il rischio di frattura è inversamente proporzionale ai livelli di estrogeni nelle donne in post-menopausa e non più di un quarto della dose di estrogeni che stimola seno e utero è sufficiente a diminuire il riassorbimento osseo e aumentare la massa ossea nelle donne anziane.²⁸

Gli estrogeni sono determinanti per la chiusura delle epifisi nella pubertà in entrambi i sessi e regolano il turnover osseo sia negli uomini che nelle donne; anzi è stato dimostrato come essi abbiano un effetto maggiore rispetto agli androgeni nell'inibire il riassorbimento osseo e nel determinare l'acquisizione del picco di massa ossea negli uomini. Inoltre, l'osteoporosi negli uomini più anziani è più strettamente associata a bassi livelli di estrogeni piuttosto che a bassi livelli di androgeni.²⁹

Studi in modelli animali e in colture cellulari hanno dimostrato come gli estrogeni agiscano non solo sulle cellule della BMU, ma anche su altre cellule del midollo.

Essi agiscono attraverso 2 tipi di recettori: i) recettori per gli estrogeni α (ER α); ii) recettori per gli estrogeni β (ER β).

I recettori ER α sembrano essere i mediatori principali delle azioni degli estrogeni sullo scheletro.²⁷ Gli osteoblasti esprimono anche i recettori ER β , ma gli effetti sull'osso degli agonisti recettoriali di ER β sono meno chiari. Alcuni studi suggeriscono che gli effetti degli estrogeni attraverso ER α e ER β siano opposti, mentre altri studi suggeriscono che l'attivazione di questi due recettori abbia effetti simili sul tessuto osseo.²⁵

Le globuline leganti gli ormoni sessuali (SHBG),

le principali proteine leganti gli steroidi sessuali nel plasma, potrebbero non solo alterare la biodisponibilità degli estrogeni ai tessuti ormono-sensibili, ma influenzare anche il loro ingresso nelle cellule. Alcuni studi epidemiologici suggeriscono, inoltre, che le SHBG possano avere un effetto sulla perdita ossea e sul rischio fratturativo indipendentemente dall'effetto svolto come proteine di legame e che la formazione locale dell'estradiolo dall'aromatasi potrebbe svolgere un ulteriore ruolo aggiuntivo.³⁰

Se gli estrogeni possono agire sulle cellule della linea osteoblastica, i loro effetti sul tessuto osseo possono anche dipendere dall'azione sulle cellule della linea ematopoietica tra cui i precursori degli osteoclasti, gli osteoclasti maturi e i linfociti. Inoltre citochine e fattori di crescita locali possono mediare questi effetti, infatti la perdita ossea dopo ovariectomia in modelli di roditori può essere impedita inibendo IL-1 o TNF- α e non si verifica in topi deficienti del recettore per IL-1 o TNF- α .³¹ Gli effetti degli estrogeni sulla produzione di citochine può essere mediata dalle cellule T.³² Infine un effetto diretto degli estrogeni nell'accelerazione dell'apoptosi degli osteoclasti è stata attribuita anche ad un'aumentata produzione di TGF- β .³³

Il ruolo di calcio, vitamina D e paratormone

Il concetto che l'osteoporosi sia dovuta principalmente alla carenza di calcio, in particolare negli anziani, era stato inizialmente proposto come contro-ipotesi alla teoria della carenza degli estrogeni di Albright.⁷ Una diminuita assunzione di calcio con la dieta, la compromissione dell'assorbimento intestinale di calcio causata dall'invecchiamento o da una malattia e la carenza di vitamina D possono causare un iperparatiroidismo secondario.

La forma attiva dell'ormone, la 1,25 di-idrossi vitamina D (o calcitriolo), non solo è necessaria per l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo, ma esercita anche un effetto inibitorio sulla sintesi dell'ormone paratiroideo (PTH). Un deficit di vitamina D e un iperparatiroidismo secondario possono contribuire non solo alla perdita ossea accelerata e quindi ad una crescente fragilità della matrice ossea, ma anche ad un secondario danneggiamento neuromuscolare che può, a sua volta, aumentare il rischio di cadute.³⁴ Un'adeguata supplementazione di entrambi – calcio e vitamina D - può correggere un iperparatiroidismo secondario, ridurre il riassorbimento osseo, aumentare la massa ossea, ridurre i tassi di fratture e diminuire anche la frequenza delle cadute.³⁴

Gli effetti della vitamina D sono mediati dal suo recettore nucleare (VDR) che forma un complesso eterodimerico con il recettore dell'acido retinoico ed interagisce con i fattori di trascrizione. VDR (12q12-14) codifica per una proteina di 427 aminoacidi che regola il trasporto e l'omeostasi del calcio. Sono presenti di-

versi siti polimorfici nella regione 3' del gene umano VDR identificati dalle endonucleasi di restrizione TaqI e BsmI ed un'altra variante polimorfica, riconosciuta da FokI, a livello del presunto codone di inizio della trascrizione nell'esone 2. Gli alleli vengono rispettivamente chiamati T-t, B-b e F-f: le lettere minuscole identificano la presenza del sito di restrizione e le lettere maiuscole indicano l'assenza di tale sito.

I polimorfismi del VDR sono stati studiati approfonditamente, ma i risultati sono stati variabili e ciò può essere in parte legato al fatto che l'effetto di un determinato polimorfismo in questo recettore è subordinato all'interazione con l'ambiente, in particolare con il calcio.³⁵ I polimorfismi del VDR sono associati anche ad una risposta differente alla terapia supplementativa con calcitriolo.³⁶ Vi sono, inoltre, evidenze di un effetto sul rischio di frattura indipendentemente dalla densità ossea e dal turnover osseo che potrebbe essere dovuto ad un'alterazione della frequenza delle cadute.³⁷

Un iperparatiroidismo secondario si presenta quando vi è un'insufficienza relativa di vitamina D, cioè quando i livelli della forma circolante di vitamina D sono <30 ng/ml. La diminuzione stagionale dei livelli della vitamina D e l'aumento del livello di PTH circolante nei mesi invernali è associato ad un aumento del numero di fratture indipendentemente dall'aumento del tasso di cadute.³⁸ Inoltre, un aumento dei livelli di PTH è associato ad un aumento della mortalità nei pazienti anziani fragili indipendente dalla massa ossea e dallo stato della vitamina D. I meccanismi precisi alla base di questa relazione non sono ancora stati determinati, ma anche il rischio di morte cardiovascolare risulta aumentato.³⁹

Il ruolo delle cellule dell'osso

Gli osteoclasti sono grandi cellule plurinucleate che riassorbono l'osso e derivano dalla fusione di cellule ematopoietiche della linea monocito-macrofagica; si trovano tipicamente nelle lacune di riassorbimento e sono caratterizzati da un'elevata espressione di proteasi e di pompe H-ATPasi. La fisiologia degli osteoclasti è controllata da due regolatori principali prodotti dalle cellule stromali midollari e dagli osteoblasti: il RANKL e il Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF).

Gli osteoblasti derivano dalle cellule staminali mesenchimali pluripotenti e sintetizzano e organizzano la matrice ossea (osteoidi). Il loro reticolo endoplasmico altamente sviluppato e l'apparato di Golgi producono una grande quantità di collagene di tipo I e di proteine leganti il calcio. Gli osteoblasti diminuiscono costantemente di numero con l'età.

Gli osteociti sono osteoblasti completamente differenziati che sono rimasti intrappolati nella matrice ossea, rappresentano il 90% delle cellule dell'osso nello scheletro adulto, possono vivere fino a 50 anni e il loro numero nell'osso profondo diminuisce con

l'età. Gli osteociti maturi hanno la forma di cellule dendritiche con lunghe protrusioni citoplasmatiche e giunzioni cellulari costituite da emicanali di connexina che consente l'interconnessione tra osteociti adiacenti e altre cellule della superficie ossea. Gli osteociti sono gli orchestratori che registrano il carico meccanico e i microdanni e lanciano l'appropriata risposta di riassorbimento o neoapposizione. Essi esprimono sia promotori che inibitori della mineralizzazione e della neoformazione ossea, quali sclerostina e DKK-1, allo scopo di mantenere l'equilibrio e di preservare la massa ossea. Inoltre sembrano giocare un ruolo importante nella regolazione degli osteoclasti sia inibendo che attivando il riassorbimento osteoclastico.⁴⁰⁻⁴² Il carico meccanico agisce comprimendo i fluidi extracellulari e causando lo scorrere dei fluidi che attiva le vie di segnale a valle quali le MAP kinasi e le vie di segnale di calcio e ossido nitrico. Esso è fondamentale per la definizione della forma e della salute dell'osso; al contrario osteociti danneggiati, apoptotici o morenti, soprattutto in assenza di carico, sembrano inviare segnali non identificati ai preosteoclasti e agli osteoclasti sulla superficie dell'osso per avviare il riassorbimento osseo.

Uno squilibrio nel rimodellamento osseo è la componente essenziale della patogenesi dell'osteoporosi; ciò è dovuto, in parte, ad una diminuzione correlata all'età della capacità degli osteoblasti di replicarsi e differenziarsi. Tuttavia, sembra probabile che anche difetti specifici nella produzione o l'attività di fattori di crescita locali e sistemici possano contribuire alla riduzione della formazione ossea.

Il ruolo di NF- κ B, osteoprotegerina e stimolazione genica

Il concetto che la stimolazione del riassorbimento osseo richieda un'interazione tra cellule della linea osteoblastica ed osteoclastica è stato proposto molti anni fa, ma l'esatto meccanismo molecolare è stato identificato solo di recente.^{43,44} L'osso è un organo rigido, ma dinamico e da un punto di vista biochimico è caratterizzato da elementi inorganici e matrice organica; è, inoltre, una riserva di fattori di crescita, quali l'Insulin Like Growth Factor (IGF), il Fibroblast Growth Factor (FGF), il Platelet Derived Growth Factor (PDGF) e di varie proteine morfogenetiche (BMP). Per mantenere la sua integrità strutturale e per adempiere al suo ruolo nell'omeostasi minerale viene continuamente riparato e riformato in un processo chiamato rimodellamento. Molte molecole intervengono nel regolare il bilancio tra il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti e la formazione di osso da parte degli osteoblasti. Tra i fattori che stimolano la funzione degli osteoblasti e aumentano la loro sopravvivenza vi sono le proteine morfogenetiche ossee, il TGF- β , Wnt, l'insulina, i neurotrasmettitori, i fattori

di crescita dei fibroblasti e l'ormone paratiroideo. L'accoppiamento tra riassorbimento e neoapposizione è reso possibile dal cross-talk intercellulare attraverso diversi fattori di crescita e citochine. Sono coinvolti 3 membri del Tumor Necrosis Factor (TNF) e della superfamiglia dei recettori del TNF, in particolare il principale regolatore della differenziazione osteoclastica è il RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand), una proteina di membrana solubile espressa sugli osteoblasti, che viene attivata dai linfociti T e che si lega al suo recettore RANK, recettore attivante dell'NF- κ B presente sugli osteoclasti e su tutte le cellule della linea monocitaria ed espresso dalle cellule della linea osteoclastica.⁴⁵ La formazione di osteoclasti è limitata dall'osteoprotegerina (OPG), un recettore solubile che è prodotto dagli osteoblasti, dai linfociti B e dalle cellule dendritiche e che si lega al RANKL.⁴⁶

L'interazione RANK-RANKL-OPG è ritenuta determinante nella regolazione del riassorbimento osseo. In particolare, il RANKL si lega al RANK portando alla trasduzione di un segnale diretto all'NF- κ B che, attraverso la produzione di molte citochine pro-infiammatorie, induce la differenziazione, lo sviluppo e l'attivazione degli osteoclasti.⁴⁷ Successivamente l'unione di più osteoclasti forma una cellula gigante attiva la quale provoca riassorbimento e perdita di osso. Per interrompere questo circuito è necessario bloccare l'interazione RANKL-RANK attraverso la OPG, che è una glicoproteina inibitrice del riassorbimento osseo, importante nella regolazione della degradazione ossea. Essa si lega come recettore *esca* al RANKL e ne diminuisce la disponibilità per il recettore RANK, quindi la OPG controbilancia gli effetti biologici del RANKL.

L'attività degli osteoclasti è dipendente dal rapporto tra RANKL e OPG. Quando vi è un eccesso di RANKL l'osteoclastogenesi è esaltata e prevale il riassorbimento osseo, mentre quando prevale l'OPG l'attivazione osteoclastica viene inibita e il riassorbimento osseo è rallentato. Nelle donne in post-menopausa, per esempio, a seguito del calo dei livelli estrogenici, vengono espressi livelli aumentati di RANKL da parte degli osteoblasti e ciò suggerisce che vi sia una modifica del rapporto tra RANKL e OPG che favorisce il riassorbimento osseo con conseguenze negative sull'omeostasi dello scheletro.

Studi in topi transgenici hanno dimostrato che l'espressione eccessiva di OPG produce osteopetrosi, mentre i topi OPG-knockout hanno un fenotipo di osteoporosi grave con un'alta incidenza di fratture.⁴⁸ L'anticorpo monoclonale diretto contro RANKL - denosumab - che ha mostrato indurre inibizione prolungata del riassorbimento osseo nelle donne in postmenopausa agisce proprio seguendo questo meccanismo. È stato, inoltre, dimostrato che i livelli di

RANKL sono aumentati sulla superficie delle cellule del midollo osseo delle donne in post-menopausa che sono carenti di estrogeni.⁴⁹ Viceversa, è stato più difficile dimostrare il ruolo della carenza di OPG nella patogenesi dell'osteoporosi poiché i livelli di OPG non sono costantemente modificati. Essi, infatti, aumentano con l'età ed è possibile che la produzione di OPG avvenga come risposta omeostatica per limitare la perdita ossea.⁵⁰ I polimorfismi nel gene OPG sono stati associati a fratture osteoporotiche e collegati alla malattia coronarica^{51,52} e infatti recentemente il sistema RANK/RANKL/OPG è stato collegato alla calcificazione vascolare.⁵³

Inoltre l'interazione RANKL-RANK porta all'attivazione del fattore di trascrizione per l'osteoclastogenesi NFATc1 (Nuclear Factor of Activated T-Cells, Cytoplasmic 1) che coopera con altri fattori di trascrizione per indurre i geni osteoclasto-specifici come la Fosfatasi Acida Tartrato-Resistente (TRAP), il recettore della calcitonina e la catepsina K.

Inoltre anche il Fattore Stimolante le Colonie di Macrofagi (M-CSF) che deriva dagli osteoblasti e porta alla proliferazione e alla sopravvivenza delle cellule progenitrici degli osteoclasti attraverso il legame al suo recettore (c-FMS) è un fattore importante per l'osteoclastogenesi insieme a RANKL. Il processo di riassorbimento osseo richiede, però, ulteriori molecole di co-stimolazione, tra le quali le più importanti sono rappresentate da ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) ed ITIM (Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif). Le proteine coinvolte nel signaling attraverso ITAM sono DAP12 (ITAM-containing adaptor molecules DNAX-activating protein 12) e FcR γ (Fc receptor common γ chain) che si associano a specifici recettori di membrana plasmatica. I ligandi per questi recettori sono attualmente sconosciuti, tuttavia i dati sulle culture in vitro suggeriscono che i recettori associati con FcR γ sono attivati da ligandi espressi dagli osteoblasti, mentre quelli associati con DAP12 sono attivati da ligandi espressi sui precursori delle cellule osteoclastiche. Una volta che ITAM è attivata tramite fosforilazione, viene avviato il signaling intracellulare di calcio-calcineurina che, in collaborazione con il segnale RANKL, è fondamentale per l'induzione del fattore di trascrizione principale per il fattore nucleare delle cellule T attivate NFATc1 e per l'osteoclastogenesi. Più recentemente, infatti, è stato identificato un secondo sistema che potrebbe influenzare l'interazione tra osteoblasti e osteoclasti⁵⁴ e che coinvolge appunto la proteina di membrana attivante DNAX e la catena comune γ del recettore Fc; la delezione di queste molecole si traduce in una grave osteopetrosi nei topi.

Le recenti scoperte di altre vie di trasduzione del segnale e di fattori di trascrizione cruciali per la differenziazione degli osteoblasti hanno aperto nuovi ap-

procci nella comprensione della patogenesi dell'osteoporosi. L'assenza del fattore di trascrizione Runx2 o di un altro fattore più a valle - Osterix - risulta cruciale per la differenziazione degli osteoblasti.⁵⁵ Sono state, inoltre, caratterizzate 3 vie di segnalazione Wnt: i) la via canonica (canonical pathway); ii) la via non canonica (non canonical pathway); iii) la via non canonica Wnt/via del calcio.

Tutte le vie di segnalazione Wnt sono attivate dal legame di un ligando proteico Wnt ad un recettore della famiglia Frizzled che invia il segnale biologico alla proteina Dishevelled all'interno della cellula. La via canonica di Wnt porta alla trascrizione genica; la via non canonica per la polarità planare della cellula regola il citoscheletro; mentre la via non canonica Wnt/via del calcio regola il calcio all'interno della cellula. Le vie di segnalazione di Wnt sono utilizzate per la comunicazione paracrina e autocrina. La beta-catenina è una subunità del complesso proteico della cadherina, è il punto centrale del pathway Wnt/b-catenina associato alla sopravvivenza cellulare ed è codificata dal gene CTNNB1. Tale proteina è importante per la stabilizzazione del citoscheletro e per la stabilità delle giunzioni intercellulari dove interagisce con la cadherina o con l'alfa-catenina e, inoltre, svolge il ruolo di fattore trascrizionale nella via di segnalazione denominata wingless/Wnt. Fisiologicamente, in assenza del ligando Wnt, la beta-catenina interagisce con un complesso proteico formato da APC, AXIN1, AXIN2, proteina fosfato 2 e GSK3B; quest'ultimo fosforila i residui terminali di serina e treonina della beta-catenina e ne provoca l'ubiquitinazione con la conseguente degradazione tramite il proteasoma. In presenza del ligando Wnt che interagisce con il recettore di membrana Frizzled, invece, il complesso proteico è inibito e la beta-catenina non viene degradata, pertanto essa entra nel nucleo, interagisce con molti fattori trascrizionali tra cui quelli della famiglia TCF (T-cell Factor)/LEF (Lymphoid Enhancing Factor) e attiva i geni responsivi del pathway Wnt. L'attivazione della beta-catenina innesca meccanismi di crescita e di resistenza all'apoptosi attivando i geni c-MYC e la ciclina D1 e di conseguenza aumenta la neoformazione ossea.

La sclerostina viene codificata dal gene SOST la cui mutazione e/o inibizione determinano un incremento patologico della massa ossea configurando quadri clinici quali la sclerosteosi o la malattia di van Buchem. Nel primo caso sono state osservate 6 mutazioni del gene SOST che ne compromettono la corretta espressione, mentre nel secondo è stata identificata una delezione a valle di tale gene in una regione che guida l'espressione del gene stesso. La produzione di sclerostina, che si riduce in seguito al carico meccanico e alla secrezione intermittente di PTH, determina l'inibizione dell'attività degli osteoblasti (e quindi

della neoformazione ossea) attraverso il sequestro delle proteine 5 e 6 correlate con il recettore dell'LDL (rispettivamente LRP5 e LRP6) e, di conseguenza, l'inibizione della via di segnale Wnt. Il meccanismo d'azione della sclerostina, pertanto, non consiste nell'antagonismo delle proteine morfogenetiche dell'osso, ma nella riduzione della neoformazione ossea conseguente all'inibizione della via di segnale Wnt.⁵⁶

Infine il più grande studio fino ad oggi condotto, in coorti di pazienti islandesi e danesi, suggerisce che i polimorfismi del gene BMP2 sono legati alla bassa densità minerale ossea e all'aumentato rischio di fratture.⁵⁷

Classificazione eziopatogenetica

Dal punto di vista strettamente eziopatogenetico, è possibile distinguere due tipi di osteoporosi: i) idiopatica; ii) secondaria.

Alcuni Autori considerano un terzo tipo: l'osteoporosi distrettuale generalmente provocata dall'inattività.

L'*osteoporosi idiopatica*, a sua volta, può essere suddivisa in tre forme: i) senile; ii) post-menopausale; iii) giovanile.

Sebbene nessuna di esse risponda ad un meccanismo eziopatogenetico certo e definito, per le prime due forme appare evidente la netta correlazione tra riduzione dell'attività ormonale e riduzione della massa ossea che coinvolge entrambi i sessi. Tuttavia, poiché l'incidenza nelle donne è nettamente prevalente la forma da post-menopausa costituisce un'entità nosografica a sé stante.

Nel 25% delle donne, dopo la menopausa, il riassorbimento osseo risulta talmente accelerato da rendere grave il rischio di fratture spontanee. Alcuni studiosi attribuiscono la maggiore incidenza di osteoporosi nelle donne alla minore massa ossea del sesso femminile rispetto a quella del sesso maschile e alla ridotta produzione, tipica del periodo post-menopausale, dell'ormone calcitonina (CT) che si comporta da antagonista del paratormone (PTH) contrastando il riassorbimento osseo. Tuttavia, è molto probabile che anche gli ormoni sessuali, ed in particolare gli estrogeni, esercitino un'azione protettiva sul tessuto osseo nei confronti del processo di riassorbimento promosso dal PTH. Infatti, dati epidemiologici indicano che l'osteoporosi ha un'incidenza minore nelle donne affette da ipoparatiroidismo e che, in ogni caso, la somministrazione di estrogeni a donne in menopausa ritarda la comparsa di osteoporosi. Gli estrogeni stimolerebbero gli osteoblasti che esprimono specifici recettori citosolici per questi ormoni, pertanto in assenza di tale stimolazione verrebbe a prevalere l'attività degli osteoclasti preposti al riassorbimento osseo. Inoltre, in entrambi i sessi, con l'avanzare dell'età, si riduce l'assunzione di alimenti ricchi in calcio e il suo assorbimento intestinale a causa della minore disponibilità

di calcitriolo (ormone che favorisce l'assorbimento intestinale di calcio) e aumenta la sedentarietà che contribuisce ad aggravare il processo di riassorbimento osseo, come è dimostrato sia dall'osservazione più datata secondo la quale il riassorbimento si accentua nei giovani costretti a letto per lungo tempo sia dall'osservazione più recente che l'assenza di sollecitazioni gravitazionali negli astronauti provoca una rapida riduzione della massa ossea.

L'*osteoporosi secondaria* è conseguente ad altre patologie più frequentemente alle disendocrinopatie. Essa è molto frequente sia nei pazienti affetti da morbo di Cushing (corticotropinoma dell'adenoipofisi caratterizzato da ipersecrezione dell'ormone adrenocorticotropo e dalla conseguente iperproduzione di glucocorticoidi) sia in quelli sottoposti a terapia protratta con glucocorticoidi. Questi ormoni esercitano una doppia azione sugli osteoblasti: riducendone la capacità di sintesi del collagene e incrementandone la sensibilità al PTH. Essi, inoltre, riducono l'assorbimento intestinale di calcio probabilmente interferendo con l'attività dell'1- α -idrossilasi (enzima renale che incrementa la sintesi di calcitriolo) e provocano un lieve abbassamento della calcemia seguito da ipersecrezione di PTH. L'eccessiva sintesi di ormoni tiroidei, indicativa di una tireotossicosi, può, altresì, determinare la comparsa di osteoporosi o l'aggravamento di una forma primaria preesistente; infatti la riduzione della massa ossea si verifica per un effetto diretto degli ormoni tiroidei sulle cellule ossee e si associa ad un'aumentata escrezione urinaria dei costituenti del collagene, ossiprolina e idrossilisina. Un'altra causa di osteoporosi secondaria è il diabete mellito; l'insulina stimola la sintesi del collagene e di vari fattori di crescita da parte degli osteoblasti, fenomeni che evidentemente si riducono in caso di una sua deficiente sintesi. L'osteoporosi secondaria è anche molto frequente nei pazienti affetti da epatopatie croniche evolutive nei quali l'apporto alimentare di calcio è generalmente ridotto a causa della deficiente attivazione della vitamina D nel fegato.^{2,58}

Molti fattori di rischio per l'osteoporosi secondaria sono simili a quelli dell'osteoporosi post-menopausale e senile e includono (oltre a quelli già precedentemente elencati):

- farmaci: oltre ai già citati glucocorticoidi, anche anticonvulsivanti, antidepressivi, eparina, diuretici dell'ansa;
- fumo di sigaretta, BPCO e altre pneumopatie;
- malattie infiammatorie croniche intestinali, morbo celiaco ed altre patologie gastro – intestinali che possono determinare un alterato assorbimento intestinale di calcio;
- fibrosi cistica;
- osteogenesi imperfetta;
- patologie ematologiche (talassemia, mieloma multiplo);

- emocromatosi;
- patologie autoimmuni (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, spondiloartropatie, connettivopatie);
- insufficienza renale cronica e acidosi tubulare cronica;
- depressione;

A questo quadro si associano forme più rare di osteoporosi:

- *osteoporosi associata a gravidanza ed allattamento (PLO)*: rara condizione in cui le donne presentano fratture vertebrali, più spesso nel terzo trimestre di gravidanza o nel periodo successivo al parto precoce.^{4,59} La fragilità scheletrica in questi casi può derivare da modifiche dell'osso legate direttamente alla gravidanza. In alternativa donne con fragilità scheletrica preesistente possono manifestare fratture legate allo stress scheletrico associato alla gravidanza. Un'indagine di parenti di primo grado di pazienti con PLO ha suggerito una forte componente genetica.⁵⁹ La PLO di solito si presenta in primigravide, mentre una recidiva dei sintomi con le successive gravidanze è rara. Nelle donne senza una causa secondaria il decorso è solitamente benigno con completa risoluzione del quadro clinico senza recidiva e senza necessità di terapia specifica;
- *osteoporosi transitoria dell'anca (TOH)*: è una malattia scheletrica separata, rara, che può verificarsi sia negli uomini che nelle donne, ma che più frequentemente si verifica nelle donne in precedenza sane durante il terzo trimestre di gravidanza. In questi casi le donne si presentano con dolore unilaterale o bilaterale dell'anca senza evidenti traumi associati. La risonanza magnetica può mostrare edema osseo della testa e del collo del femore da distinguere dalla necrosi avascolare⁶⁰; le radiografie possono mostrare demineralizzazione regionale circa un mese dopo la presentazione del sintomo dolore. Mentre alcune donne in gravidanza sviluppano fratture femorali legati alla TOH, altre hanno una risoluzione completa del dolore all'anca entro i sei mesi successivi al parto e senza lo sviluppo di fratture. L'eziologia di questa condizione è sconosciuta, ma potrebbe essere correlata a compressione del nervo pelvico, insufficienza vascolare o modifiche del sistema fibrinolitico con la gravidanza.⁶⁰ A causa della prognosi favorevole il trattamento di solito è di supporto e conservatore.

Fattori di rischio per l'osteoporosi

La rilevanza clinica dell'osteoporosi è legata alla riduzione della resistenza ossea con conseguente aumento del rischio di frattura da fragilità per traumi considerati a bassa energia.

L'osteoporosi e la frattura osteoporotica hanno una patogenesi multifattoriale; alcuni di questi fattori aumentano il rischio fratturativo mediante la riduzione della massa ossea, mentre altri lo aumentano con meccanismi totalmente indipendenti dalla BMD.

Si possono identificare fattori di rischio relativi a: i) acquisizione del picco di massa ossea; ii) densità della massa ossea in età senile; iii) aspetti strutturali scheletrici (macro e microarchitettura, qualità dei materiali).

La resistenza ossea ai traumi dipende da fattori quantitativi, come la BMD valutata mediante l'esame mineralometrico, e da fattori qualitativi, come geometria, microstruttura, turnover, composizione cristallina e organica della matrice la cui valutazione non è ancora entrata nella pratica clinica. I traumi a bassa energia sono generalmente rappresentati da cadute accidentali dalla posizione eretta o da semplici attività della vita quotidiana. Nel caso delle cadute, la probabilità di frattura dipende dalle caratteristiche della caduta, dall'efficacia delle reazioni protettive e dalla possibile attenuazione dell'energia del trauma mediata dallo spessore dei tessuti molli. Tutti i fattori che condizionano il rischio di caduta tendono ovviamente ad aumentare il rischio di frattura. La patogenesi della frattura deve quindi tenere conto dei molteplici fattori che influenzano sia resistenza ossea sia frequenza e tipo di trauma.

Il rischio di frattura osteoporotica è determinato da una combinazione di fattori che agiscono prevalentemente attraverso una riduzione della BMD e fattori parzialmente o totalmente indipendenti dalla BMD (caratteristiche del tessuto osseo non valutabili attraverso la BMD e fattori extraossei). La distinzione non è ovviamente rigida e molti fattori di rischio agiscono con più meccanismi contemporaneamente.

Tra i numerosi fattori associati in maniera indipendente al rischio di osteoporosi e di fratture e che risultano di particolare importanza vanno annoverati l'età, le pregresse fratture da fragilità, la familiarità per fratture da fragilità, la terapia cortisonica e tutte le condizioni che aumentano la probabilità di cadute. Inoltre, la presenza di malattie concomitanti accentua il rischio di frattura.

Nei soggetti con più fattori di rischio la probabilità di frattura è superiore a quella di soggetti con un singolo fattore di rischio, compresa un'isolata riduzione della BMD. Di conseguenza la valutazione della BMD è adeguata per la diagnosi di osteoporosi (soglia diagnostica), ma l'identificazione dei soggetti ad alto rischio di frattura in cui è appropriato un trattamento farmacologico specifico (soglia terapeutica) richiede la combinazione di BMD e fattori di rischio indipendenti.⁶¹

La riduzione della BMD è sicuramente un importante fattore di rischio di frattura; essa dipende dal picco di massa ossea raggiunto all'apice dello sviluppo e dalla perdita ossea correlata a menopausa e invecchiamento

ed è influenzata da fattori genetici e nutrizionali, abitudini di vita, malattie coesistenti e varie terapie farmacologiche. Numerosi studi epidemiologici prospettici hanno evidenziato che ogni riduzione di una deviazione standard della BMD aumenta il rischio di frattura di 1.5-3 volte. Il potere predittivo della BMD per le fratture è simile a quello della pressione arteriosa per la predizione dell'ictus e migliore di quello del colesterolo nella predizione dell'infarto miocardico. Tuttavia per quanto la riduzione della BMD sia un importante fattore di rischio di frattura, il suo potere predittivo è decisamente migliore se considerato insieme ai fattori indipendenti, in grado di fornire informazioni aggiuntive e complementari alla BMD.

Schematicamente i principali fattori di rischio per l'osteoporosi possono essere distinti in quattro diverse categorie (Tabella 1):¹³

Fattori di rischio non modificabili:

- età,
- sesso femminile,
- razza caucasica,
- menarca tardivo e menopausa precoce,
- storia familiare di osteoporosi,
- storia di pregressa frattura.

Fattori di rischio modificabili

- bassa densità minerale ossea,
- BMI <20 kg/m²,
- abuso di alcool,
- fumo di sigaretta,
- inattività fisica.

Patologie coesistenti

- diabete mellito di tipo 1 e 2,
- patologie reumatologiche quali: artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico,
- iperparatiroidismo primario e altri disordini endocrinologici,
- fibrosi cistica,
- malattie infiammatorie croniche intestinali e malassorbimento,
- epatopatia cronica,
- malattie neurologiche che includono: malattia di Alzheimer, sclerosi multipla, malattia di Parkinson, ictus, epilessia (in particolare pazienti istituzionalizzati con epilessia),
- insufficienza renale cronica da moderata a severa,
- depressione,
- asma.

Terapia farmacologica

- anticoagulanti,
- beta-bloccanti,
- antidepressivi, in particolare SSRI,
- antipsicotici,
- benzodiazepine,
- antiepilettici,
- anticonvulsivanti e diuretici dell'ansa,
- inibitori dell'aromatasi e tamoxifene,
- agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine,
- diuretici dell'ansa
- inibitori di pompa protonica,
- glucocorticoidi orali,

Tabella 1. I fattori di rischio associati alle fratture da fragilità.

Categorie di rischio	Fattori di rischio
Fattori di rischio non modificabili	Pregresse fratture Storia familiare di osteoporosi Menopausa precoce (prima dei 45 anni)
Fattori di rischio modificabili	BMI < 20 kg/m ² Fumo di sigaretta Bassa densità minerale ossea Abuso di alcool
Patologie coesistenti	Diabete Malattie reumatiche infiammatorie Malattie infiammatorie croniche intestinali e malassorbimento Pazienti istituzionalizzati con epilessia Iperparatiroidismo primario e altre endocrinopatie Epatopatie croniche Malattie neurologiche Insufficienza renale cronica da moderata a severa Asma
Terapia farmacologica	Antidepressivi Antiepilettici Inibitori dell'aromatasi Terapia a lungo termine con medrossiprogesterone acetato Agonisti del GnRH Inibitori di pompa protonica Glucocorticoidi orali Tiazolidinedioni

- tiazolidinedioni,
- terapia a lungo termine con medrossiprogesterone acetato.

La maggior parte di questi fattori di rischio sono facilmente documentabili attraverso un'attenta anamnesi ed un esame obiettivo che possono, quindi, essere altamente predittivi di bassa densità ossea⁶² e futura frattura osteoporotica anche in assenza di una misurazione della densità ossea.⁶³ Anche se i fattori di rischio clinici sono predittivi di bassa densità ossea e rischio di fratture, tuttavia potrebbero non essere così utili per predire la risposta alla terapia per l'osteoporosi.

L'osteoporosi è in genere una malattia dell'*età avanzata* e il rischio di averla aumenta con l'età, in particolare dopo i 65 anni nelle donne e dopo i 75 anni negli uomini,⁶⁴ così come l'incidenza delle fratture osteoporotiche e soprattutto dell'anca aumenta esponenzialmente con l'avanzare dell'età.⁶⁴ L'invecchiamento porta a una lenta riduzione della massa ossea fino all'osteoporosi se non si interviene adeguatamente. Inoltre il rischio di frattura correlato all'avanzare dell'età è solo parzialmente mediato dalla riduzione della BMD, ma dipende in gran parte da altri fattori quali alterazioni qualitative della struttura ossea, aumento della frequenza di cadute e rallentamento delle risposte protettive.

Il sesso è un determinante importante poiché le donne hanno un rischio aumentato di sviluppare fratture osteoporotiche (vertebrali, dell'anca o della porzione distale del radio) rispetto agli uomini⁶⁴ per diversi motivi, tra i quali i principali sono: la minor massa ossea, la menopausa e la vita media più lunga rispetto agli uomini.

Le donne, in genere, sono più minute degli uomini ed è stato dimostrato che un basso BMI (Body Mass Index) aumenta il rischio di frattura di femore, infatti un BMI <20 kg/m², rispetto ad un BMI <25 kg/m², è associato ad un rischio due volte aumentato di frattura dell'anca.⁶⁵ Inoltre, con il rapido declino della produzione di ormoni sessuali (estrogeni) le donne perdono massa ossea più precocemente e in quantità maggiore rispetto agli uomini. La menopausa precoce (prima dei 45 anni di età), sia naturale che indotta chirurgicamente, porta ad un aumento del rischio di fratture da fragilità e di mortalità perché queste donne sono esposte a uno stato di ipogonadismo per un tempo più lungo.¹⁶ Inoltre pazienti che hanno avuto il menarca all'età di 16 anni o più hanno un rischio aumentato di fratture vertebrali,⁶⁶ mentre le donne che hanno avuto il menarca all'età di 15 anni o più mostrano un rischio modesto di frattura del Colles.⁶⁷ Oltre al menarca ritardato, anche le amenorree primarie o secondarie possono contribuire ad una bassa densità minerale ossea e quindi aumentare il rischio di osteoporosi.¹⁶ Le donne in postmenopausa sono in grado di produrre steroidi surrenalici e l'androstenedione viene convertito

in estrogeni dal tessuto adiposo; questo potrebbe spiegare perché le donne magre sono più a rischio rispetto alle loro controparti più pesanti e forse perché il fumo, che riduce l'appetito e il grasso corporeo, è un fattore di rischio.¹⁶ Infine le donne hanno in media una vita più lunga degli uomini e quindi, di fatto, perdono minerali dall'osso per un maggior numero di anni.

Numerosi studi hanno dimostrato l'importanza dell'*etnia*: i popoli con pelle chiara (razza bianca o asiatica) hanno una massa ossea ridotta rispetto a quelli con pelle scura,⁶³ pertanto gli uomini e le donne caucasici hanno un aumentato rischio di sviluppare fratture da fragilità in tutti i distretti corporei rispetto agli altri gruppi etnici. Uno studio ha evidenziato che le donne nere caraibiche e i maschi del Bangladesh mostrano il più basso rischio di fratture osteoporotiche con un Hazard Ratio (HR) rispettivamente di 0.23 (95% CI 0.15-0.33) e 0.29 (95% CI 0.15-0.53).⁶⁸

Una *storia di pregressa frattura* è associato ad un rischio aumentato di qualsiasi tipo di fratture osteoporotiche in entrambi i sessi;²⁰ inoltre il rischio dipende dal numero di pregresse fratture: soggetti con 3 o più fratture hanno un rischio di nuove fratture circa 10 volte superiore a chi non ha avuto fratture e 2-3 volte superiore a chi ha avuto una sola frattura. Anche una *storia familiare di osteoporosi* è significativamente associata ad un maggior rischio di qualsiasi tipo di fratture osteoporotiche, ma non dell'anca nelle donne; mentre non è significativamente associato ad un maggior rischio di frattura negli uomini.⁶⁴

Una *vita sedentaria o una prolungata immobilizzazione* determinano un incrementato rischio osteoporotico; l'osso ha infatti bisogno di stimoli meccanici (peso del corpo, trazione dei muscoli) per irrobustirsi e restare sano. La scarsa attività fisica determina perdita di massa ossea. I voli spaziali hanno dimostrato che l'assenza di gravità provoca osteoporosi anche in persone giovani e in ottima forma fisica. Una donna immobilizzata per 1 mese può perdere più osso di quanto avrebbe normalmente perso in 1 o 2 anni a causa del processo osteoporotico.¹⁶ Al contrario, una attività fisica moderata, ma regolare, favorisce il mantenimento della massa ossea.

La *carenza di calcio, ma soprattutto di vitamina D* è un altro fattore di rischio. Tale condizione è tipica dell'anziano. Nei giovani una dieta povera di calcio impedisce la crescita ottimale dello scheletro e il raggiungimento di un elevato picco di massa ossea; inoltre la carenza di calcio a tutte le età impedisce un normale rimodellamento osseo. Ogni giorno eliminiamo una certa quantità di calcio attraverso urine e feci e, se queste perdite non vengono pienamente reintegrate con la dieta, si ha un continuo prelievo di calcio dall'osso per compensare la tendenza a un abbassamento della calcemia. Queste perdite di massa ossea, se prolungate e accumulate nel tempo, non potranno più essere pienamente

reintegrate. Negli adulti la carenza di vitamina D può causare osteomalacia e debolezza muscolare, aggravare un'osteopenia fino ad arrivare all'osteoporosi e di conseguenza aumentare il rischio fratturativo. La vitamina D può essere ricavata dalla dieta o dall'esposizione alla luce solare; le radiazioni solari ultraviolette di tipo B (lunghezza d'onda=290.315 nm) sono in grado di convertire il 7-deidrocolesterolo in pre-vitamina D3 e successivamente in vitamina D3. I deficit di vitamina D sono, pertanto, molto comuni non solo alle latitudini nordiche, ma anche in alcuni paesi come l'Iran dove i costumi culturali conservatori incoraggiano la copertura del corpo.⁶⁹

Anche l'*ipertiroidismo* e l'*iperparatiroidismo secondario* concorrono all'invecchiamento e alla perdita di tessuto osseo corticale negli anziani.⁷⁰

Un *eccesso di proteine assunte con la dieta*, in particolare proteine animali, rappresenta oggi un fenomeno molto frequente. Le proteine in eccesso fanno aumentare l'acidità del sangue e l'organismo tende a correggerla eliminando una maggiore quantità di calcio con l'urina, cosa che, con il passare del tempo, riduce il calcio osseo. Dall'altra parte *un consumo eccessivo di alimenti integrali o a base di fibre* (come la crusca) riduce l'assorbimento intestinale di calcio e ne aumenta l'eliminazione con le feci concorrendo così alla depauperazione dell'osso. Infine, se usati per abitudine e non solo quando è strettamente necessario, i *lassativi* possono provocare un ridotto assorbimento intestinale di calcio aumentandone la perdita con le feci.

Nelle forti fumatrici, *la nicotina* tende ad anticipare la menopausa di 1-2 anni e questo anticipa il periodo di perdita di massa ossea e lo allunga; la nicotina, inoltre, interferisce con l'attività degli osteoblasti. Il ruolo esatto della nicotina e del tabacco contenuto nelle sigarette nella patogenesi dell'osteoporosi non è chiaramente compreso, ma è stato dimostrato che l'uso del tabacco contribuisce ad indebolire l'osso. Il fumo di sigaretta aumenta il rischio di fratture ossee del 15% attraverso meccanismi indiretti: favorendo la menopausa precoce e riducendo l'ossigenazione mitocondriale e il trofismo osseo.

L'eccesso di *sale raffinato*, in particolare di sodio, aumenta l'escrezione urinaria di calcio; il *caffè* favorisce il bilancio negativo di calcio: lo studio Framingham ha dimostrato che le donne che bevono più di 2 tazze di caffè al giorno hanno un rischio maggiore di fratture del collo del femore.⁷¹ L'abitudine di bere più di due bicchieri di *alcol* al giorno o *bevande ricche di acido fosforico* (ad esempio alcune bevande gassate) aumenta il rischio di fratture dal 20 al 70% a seconda della posizione della frattura. L'*alcol* in eccesso riduce l'assorbimento intestinale di calcio e inibisce la formazione ossea agendo anch'esso sugli osteoblasti, infatti coloro che bevono più di due bicchieri al giorno hanno un più alto rischio di frattura rispetto agli astemi.⁷²

L'osteoporosi è, inoltre, spesso la conseguenza di *malattie infiammatorie croniche*. Queste forme di *osteoporosi secondaria* possono manifestarsi in entrambi i sessi e a qualunque età, potendo colpire anche persone molto giovani, persino bambini. Fino a pochi anni fa le osteoporosi secondarie erano poco note e soprattutto molto sottovalutate, poi si è visto che anche in questi casi, a causa delle frequenti fratture, l'osteoporosi poteva seriamente compromettere la qualità di vita dei pazienti, a volte diventandone il problema principale. Nella maggior parte dei casi una terapia che risolve la malattia primitiva cura anche l'osteoporosi, ma in alcune condizioni per cui non esiste una terapia risolutiva o in cui particolari farmaci, come il cortisone, devono essere assunti per molto tempo occorre intervenire anche con una terapia specifica per l'osteoporosi utilizzando gli stessi farmaci impiegati nell'osteoporosi primitiva. Ovviamente in tutte queste condizioni vanno anche messe in atto, salvo diversa indicazione medica, le regole di prevenzione dell'osteoporosi. Un'inflammatione cronica, in qualsiasi zona del corpo, ha un effetto anche sulle ossa attivando gli osteoclasti e accelerando il riassorbimento osseo. Gli osteoclasti sono, infatti, molto sensibili e reattivi alle citochine infiammatorie sia locali che sistemiche, in particolare IL1, IL6, IL8 e TNF α . Se queste cellule sono troppo attivate si determina un eccessivo riassorbimento osseo che, se si protrae nel tempo, come nel caso di una malattia infiammatoria cronica, causa l'osteoporosi.

Le *malattie infiammatorie croniche intestinali* (morbo di Crohn, colite ulcerosa, celiachia o altre patologie da malassorbimento) sono caratterizzate da processi infiammatori cronici dell'intestino che provocano un'alterazione della mucosa intestinale e frequenti scariche diarroiche, la cui diretta conseguenza è una riduzione dell'assorbimento intestinale di varie sostanze, tra cui il calcio, e un'aumentata frequenza di osteoporosi. In particolare, la celiachia oggi è riconosciuta come un'importante causa di osteoporosi anche in età giovanile e una dieta rigorosamente priva di glutine spesso determina la risoluzione del problema.⁷³ Poiché i *glucocorticoidi* sono il pilastro del trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali, è importante conoscere gli effetti che tali farmaci hanno sul rimodellamento osseo. E' stato dimostrato, infatti, come essi siano in grado di alterare la funzione degli osteoblasti, indurre l'apoptosi degli osteoblasti, ridurre l'assorbimento intestinale del calcio, aumentare l'escrezione renale di calcio⁷⁴ e di conseguenza aumentare il rischio di frattura. La maggiore perdita di massa ossea si verifica nei primi mesi di trattamento con glucocorticoidi, inoltre una diminuzione del rischio fratturativo si realizza dopo la sospensione della terapia.⁷⁵ E' tuttavia molto difficile distinguere quale sia l'impatto dell'uso dei glucocorticoidi sul tes-

suto osseo rispetto all'attività infiammatoria della malattia stessa dal momento che una maggiore attività di malattia e più elevati livelli di infiammazione rappresentano delle indicazioni all'uso di steroidi. Il rischio di osteoporosi è aumentato anche dalla malnutrizione e dalla secondaria carenza di vitamina D.

Nel capitolo delle malattie infiammatorie rientrano anche le *malattie reumatiche autoimmuni*, tra le quali le più frequenti sono l'artrite reumatoide, le artriti sieronegative e il lupus eritematoso sistemico.⁷⁶ I motivi per cui si sviluppa l'osteoporosi sono, anche in questi casi, principalmente due: la presenza di infiammazione cronica (e la conseguente produzione di citochine pro-infiammatorie) e l'uso prolungato di corticosteroidi. Nei pazienti affetti da artrite reumatoide le citochine infiammatorie, come TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-17, sono responsabili dell'over-espressione di RANKL che, a sua volta, è coinvolto nell'attivazione della osteoclastogenesi.⁷⁷ È stato dimostrato che nei pazienti affetti da artrite reumatoide attiva e osteoporosi i livelli di RANKL sono aumentati e i livelli di osteoprotegerina diminuiti; inoltre, nei pazienti affetti da artrite reumatoide sono stati dimostrati livelli più bassi di osteocalcina (marker di neoformazione ossea) nel siero e livelli più alti di N-telopeptide del collagene di tipo I (NTX) e deossipiridinolina (DPD), che sono marcatori di riassorbimento osseo, rispetto ai controlli sani e ai pazienti con artrite reumatoide in fase di remissione.⁷⁸ Le citochine pro-infiammatorie agiscono a vari livelli e nell'osso stimolano l'azione degli osteoclasti e riducono quella degli osteoblasti. Il risultato finale è che il riassorbimento osseo prevale sulla formazione portando alla comparsa di osteoporosi. In malattie come l'artrite reumatoide si aggiunge un ulteriore fattore di rischio per l'osteoporosi: la ridotta mobilità e quindi la scarsa attività fisica.

Anche l'*insufficienza epatica cronica* determina molti squilibri metabolici dannosi per l'osso, tra i quali una ridotta attivazione della vitamina D.

Inoltre i *disturbi del sistema endocrino*, come iperparatiroidismo primario, ipertiroidismo, ipogonadismo, deficit di ormone della crescita, sindrome di Cushing e l'anoressia nervosa, spesso possono essere causa di osteoporosi secondaria. In queste malattie un'eccessiva produzione ormonale o, al contrario, la sua carenza incidono sulle funzioni di osteoblasti, osteociti e osteoclasti portando ad un rimodellamento osseo aberrante.⁷⁹ Nella maggior parte dei casi la perdita di massa ossea è reversibile con il ripristino dello stato euendocrino del soggetto, ma qualora la perdita di massa ossea si sia verificata durante il periodo di acquisizione del picco di massa ossea la malattia avrà definitivamente compromesso la struttura ossea finale del soggetto. Nell'*ipertiroidismo* si altera tutto il metabolismo e anche quello osseo, in particolare si perde rapidamente peso, si ha un alterato assorbimento in-

testinale e si distrugge più osso di quanto si riesca a ricostruirne. L'*iperparatiroidismo primitivo o secondario* determina un aumento del riassorbimento di calcio dall'osso e una perdita di calcio con l'urina. Le conseguenze di queste alterazioni sono un'osteoporosi spesso di grado elevato e la frequente calclosi renale. Queste due complicanze possono essere presenti singolarmente o insieme. Nell'*iperprolattinemia* si ha un'interferenza con l'equilibrio degli ormoni sessuali e, tra le conseguenze di queste alterazioni, c'è anche la perdita di massa ossea. Nel *morbo di Cushing* la complicanza principale dell'eccesso di cortisolo è l'osteoporosi, proprio come si realizza per le terapie croniche con farmaci corticosteroidi.

L'osteoporosi potrebbe e dovrebbe essere inclusa anche nel vasto gruppo di disordini minerali ed ossei che caratterizzano la *malattia renale*. La fisiopatologia che porta all'osteoporosi ha, infatti, molti elementi in comune con la fisiopatologia dei disordini ossei secondari a nefropatia; in entrambi i casi diminuisce la resistenza ossea e aumentano i rischi di fratture a basso trauma.⁸⁰ Il rene è, infatti, uno dei principali organi che regola l'equilibrio del calcio (insieme a paratiroidi, intestino, osso). Se il rene è colpito da una malattia cronica tutto l'equilibrio si altera con gravi ripercussioni sull'osso. L'*insufficienza renale cronica* determina una ridotta filtrazione del sangue con conseguente alterazione del metabolismo del calcio e del fosforo e secondariamente si ha un'inefficace biotrasformazione della vitamina D nella sua forma metabolicamente attiva (1,25-diidrossi-vitamina D). Ciò determina un ridotto assorbimento intestinale del calcio, una tendenza all'ipocalcemia e di conseguenza uno stimolo alla produzione di paratormone (iperparatiroidismo secondario) con conseguente aumento del riassorbimento osseo e comparsa di osteoporosi. Nei pazienti nefropatici operano quindi gli stessi meccanismi patogenetici responsabili della comparsa dell'osteoporosi primitiva, anche se la perdita di massa ossea e il rischio di frattura compaiono più precocemente ed hanno una maggiore prevalenza in questi soggetti.

Un'altra condizione legata al rene, spesso ereditaria, è rappresentata dall'*ipercalciuria idiopatica*, caratterizzata da un'eccessiva escrezione di calcio con l'urina che, oltre a determinare la formazione di calcoli renali di ossalato di calcio, porta con il passare del tempo a una perdita di massa ossea.

I pazienti con *malattia polmonare ostruttiva cronica* sono ad aumentato rischio di osteoporosi e fratture; fattori di rischio come il fumo, l'età avanzata, l'inattività fisica, la malnutrizione e il peso ridotto possono essere responsabili, ma sicuramente gioca un ruolo importante la presenza di uno stato infiammatorio cronico con un aumento dei livelli di citochine proinfiammatorie, proteine ed enzimi catalitici. L'uso di glucocorticoidi orali è un ulteriore fattore di rischio significativo.⁸¹

Tra le *malattie ematologiche* che provocano osteoporosi due sono le principali: le leucemie e il mieloma multiplo. Vanno segnalate, inoltre, anche emofilie e talassemia. In queste malattie lo sviluppo di osteoporosi è determinato, ancora una volta, sia dall'azione delle citochine pro- infiammatorie che dall'uso prolungato di alcuni farmaci tra cui il cortisone. Il midollo osseo è il microambiente responsabile dell'ematopoiesi, il luogo, quindi, in cui osteoclasti e osteoblasti interagiscono tra loro per mantenere il rimodellamento osseo. Il mieloma multiplo e i tumori linfoidi hanno una propensione unica ad espandersi nell'osso; questi tumori vanno a modificare il metabolismo osseo per creare un microambiente osseo adatto alla loro crescita e sopravvivenza.⁸² L'osteoporosi è molto frequente anche nelle forme pediatriche di queste malattie, infatti nelle leucemie infantili la prima manifestazione della malattia è spesso una frattura vertebrale.

Infine occorre citare l'osteoporosi indotta dall'*uso cronico di alcuni tipi di farmaci*. Numerosi sono i farmaci che interagiscono con il metabolismo osseo attraverso tre meccanismi principali: i) aumentata attivazione osteoclastica e induzione di un elevato turnover osseo; ii) soppressione diretta della neoformazione ossea osteoblastica; iii) inibizione della normale mineralizzazione osteoide.

La perdita di massa ossea indotta da farmaci può verificarsi con frequenza variabile. In ogni caso essa può essere prevenuta o trattata se si conoscono i potenziali effetti osteopenizzanti che tali farmaci esercitano.

Alcuni farmaci possono interferire con il metabolismo osseo o con l'assorbimento intestinale del calcio. La perdita ossea è solitamente maggiore se si prende il farmaco in dosi elevate o per un lungo periodo di tempo. Il caso meglio conosciuto è, come abbiamo detto, quello dei corticosteroidi, che nell'uso cronico determinano una prevalenza dei fenomeni di riassorbimento osseo su quelli di neoformazione e possono portare a osteoporosi a qualunque età e fin dai primi mesi di terapia. Altri farmaci la cui assunzione è strettamente correlata all'insorgenza di osteoporosi sono: gli anticoagulanti (eparina), gli antiepilettici (fenobarbitale), gli inibitori selettivi della serotonina, il litio, gli antiacidi a base di alluminio, alcune classi di ipoglicemizzanti orali (pioglitazone), gli immunosoppressori (methotrexate, ciclosporina, tacrolimus), gli inibitori dell'aromatasi, molti chemioterapici (compresi i recettori estrogenici come il tamoxifene), i fattori di crescita (leuprorelina e nafarelin), i lassativi e gli ormoni tiroidei assunti in eccesso. L'utilizzo di questi farmaci, riducendo la massa ossea, determinerebbe le fratture, pertanto è importante raccomandarne un uso prudente impiegando le dosi minime efficaci e/o limitandone la somministrazione al tempo strettamente necessario.⁸³

Algoritmi diagnostici e diagnosi

Algoritmi diagnostici

La valutazione integrata di BMD e dei più importanti fattori di rischio clinici parzialmente o totalmente indipendenti dalla BMD consente una stima più accurata del rischio di fratture da fragilità nel medio termine (5-10 anni successivi) e l'identificazione di soggetti in cui un trattamento farmacologico è più appropriato.

Negli ultimi 10 anni sono stati sviluppati algoritmi, quali il *FRAX®* ed il *DeFRA*, che calcolano il rischio delle principali fratture da fragilità (vertebre, femore, omero, polso) nei successivi 10 anni integrando le informazioni derivanti dalla misurazione della BMD con quelle derivanti dalla presenza dei fattori di rischio clinici. Quando le variabili considerate non sono così facilmente disponibili o sono numerose, come nel caso del QFracture, il rischio è che l'algoritmo o lo strumento di definizione del rischio sia clinicamente non implementabile per la sua complessità e pertanto assolutamente inutile. Nel caso opposto, tuttavia, quando la definizione del rischio si basa su pochi fattori magari non adeguatamente stratificati è possibile che l'algoritmo e la stratificazione del rischio manchi di accuratezza e pertanto non offra particolari vantaggi rispetto alla misurazione della BMD. Sulla base di queste considerazioni e per superare alcuni dei limiti del *FRAX®* è stato, quindi, sviluppato in Italia il *DeFRA*, un algoritmo derivato dal *FRAX®*, che si basa sui dati relativi al rischio di frattura della popolazione Italiana e stratifica in modo più accurato alcune delle variabili già presenti nel *FRAX®* allo scopo di migliorare la predittività del rischio di frattura.

FRAX®

Le donne con una precedente frattura da fragilità dovrebbero essere trattate. In presenza di altri fattori di rischio la probabilità di una frattura osteoporotica maggiore (vertebrale, femorale, dell'avambraccio o dell'omero) dovrebbe essere determinata usando il *FRAX®* (www.shef.ac.uk/FRAX).

Lo strumento *FRAX®* è stato sviluppato dall'OMS per valutare il rischio di frattura dei pazienti e si basa su modelli individuali che integrano i rischi associati ai fattori di rischio clinici e alla densità minerale ossea (BMD) a livello del collo del femore. I modelli *FRAX®* sono stati sviluppati dallo studio di coorti di popolazione provenienti da Europa, Nord America, Asia e Australia. Nella sua forma più sofisticata lo strumento *FRAX®* è un algoritmo computerizzato disponibile on line; sono comunque disponibili diverse versioni cartacee semplificate. Gli algoritmi *FRAX®* danno la probabilità a 10 anni di frattura dell'anca e di una grande frattura osteoporotica.

tica (colonna vertebrale, avambraccio, anca o spalla).^{84,85}

Nella pratica clinica l'applicazione di tale algoritmo potrebbe tradursi nell'iniziare tempestivamente una terapia o valutare la BMD. La Figura 1 sottostante mostra l'algoritmo per la gestione dei pazienti a rischio di frattura.^{86,87}

Quindi, le donne con una probabilità al di sotto della soglia minima di valutazione possono essere rassicurate. Alle donne con una probabilità al di sopra della massima soglia di valutazione può essere consigliato di effettuare una densitometria ossea e può essere rivalutata la loro probabilità di subire fratture. Le donne con probabilità al di sopra della soglia di intervento dovrebbero essere trattate. Il livello di intervento ad ogni età è situato ad un rischio equivalente a quello associato alla presenza di una pregressa frattura e pertanto aumenta con l'età.^{84,88}

Per quanto riguarda il range di probabilità di fratturarsi in funzione del T-score e del numero di fattori di rischio, il livello di rischio viene indicato con diversi colori. In particolare il verde indica che il rischio individuale è posizionato al di sotto della soglia di intervento e che pertanto il trattamento non è indicato. Il colore rosso segnala che la probabilità di frattura è consistentemente oltre la soglia massima di valutazione indipendentemente dalla mescolanza dei fattori di rischio e pertanto il trattamento va caldamente raccomandato. Infine la categoria intermedia (arancione) denota che la probabilità risiede tra questi limiti e che il trattamento può essere raccomandato nei soggetti con i più rilevanti fattori di rischio. Il fumo e l'alcol sono fattori di rischio minori; i cortisonici e le cause di osteoporosi secondaria sono fattori di rischio moderati; la storia familiare di frattura di femore è un fattore di rischio rilevante.

I principali limiti del FRAX® sono:

- mancata inclusione di importanti fattori di rischio (per esempio caduta),
- scarso peso relativo delle osteoporosi secondarie (rispetto al valore della BMD),
- mancata considerazione del valore della densità lombare,
- mancata considerazione della dose e della durata di esposizione ai corticosteroidi e ad altri farmaci,
- scarso peso relativo della magrezza,
- mancata conoscenza della riproducibilità dello strumento,
- necessità di un computer,
- impossibilità di utilizzare lo strumento in pazienti già sottoposti a terapia.

DeFRA

Il DeFRA è l'algoritmo italiano per la predizione del rischio fratturativo (<http://www.defra-osteoporosi.it>).

Tale algoritmo, calibrato sulla popolazione ita-

liana, permette di calcolare il rischio percentuale a 10 anni di fratture osteoporotiche maggiori (femorali, vertebrali, omerali, radiali). Rispetto al FRAX® il DeFRA supera il limite delle variabili dicotomiche consentendo un inserimento di dati più particolareggiato quali il numero e la sede delle fratture da fragilità, il numero di sigarette e le unità alcoliche consumate, la dose media di steroidi e le diverse patologie secondarie; permette, inoltre, di inserire sia la BMD misurata a livello lombare sia quella del femore, nonché alcuni parametri osteosonografici (nel FRAX la BMD è opzionale e solo femorale).

L'utilizzo di DeFRA consente di documentare in maniera oggettiva la gravità e il potenziale impatto dell'osteoporosi migliorando la percezione del rischio sia da parte del paziente che degli altri operatori sanitari.^{61,89}

Diagnosi

Diagnosi bioumorale

Una valutazione ematochimica specifica è fortemente raccomandata nei pazienti con forme di osteoporosi o di osteopenia molto superiori rispetto a quanto atteso per l'età.

Il laboratorio è da considerarsi un utile complemento nella diagnostica dell'osteoporosi in quanto: i) può consentire una diagnosi differenziale con altre malattie che possono determinare un quadro clinico o densitometrico simile all'osteoporosi; ii) può individuare possibili fattori causali consentendo una diagnosi di

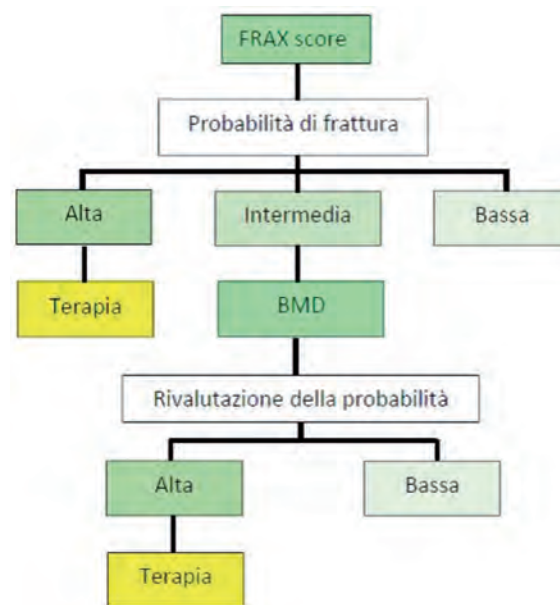


Figura 1. Algoritmo per la gestione del paziente a rischio di frattura.

osteoporosi secondaria e quindi, dove possibile, un trattamento eziologico; iii) può orientare nelle scelte farmacologiche e nel giudicare l'aderenza alla terapia.

La normalità di semplici esami bioumorali di primo livello esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondarie. Talvolta per sospetti clinici mirati bisogna procedere con indagini di laboratorio di secondo livello, più specifiche (Tabella 2).

La scelta delle indagini per individuare forme secondarie di osteoporosi deve essere basata sulla loro prevalenza, sulla storia clinica e farmacologica e sull'esame obiettivo del paziente. Le analisi per escludere cause secondarie della malattia dovrebbero essere richieste qualora il valore di densità minerale ossea sia inferiore a quello atteso per l'età (Z-score) o qualora non si ottengano adeguati risultati densitometrici nonostante la terapia sia stata effettuata adeguatamente in termini di compliance e durata.^{61,87,90}

I markers specifici del turnover osseo, dosabili nel siero o nelle urine, si dividono in: i) *markers della neoformazione*: isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, osteocalcina, propeptidi del procollagene di tipo I; ii) *markers di riassorbimento osseo*: idrossiprolina, piridinolina, desossi-piridinolina, telopeptidi N o C terminali del collagene di tipo I.

In soggetti adulti l'aumento dei markers del turnover scheletrico al di sopra dei valori di normalità suggerisce un'accelerata perdita di massa ossea o l'esistenza di altre patologie scheletriche primitive o secondarie. I markers sono indici complessivi di turnover osseo e possono, inoltre, rivelarsi utili nel monitoraggio anche della terapia o dell'aderenza ad essa. Tuttavia, il dosaggio dei markers del turnover osseo non appare, al momento, giustificato per una valutazione clinica routinaria. La scelta delle indagini per escludere forme secondarie di osteoporosi è spesso irrazionale (molti esami costosi del tutto inutili) e non efficacemente concentrata sulle forme secondarie più comuni e spesso asintomatiche. Il vantaggio dei

markers rispetto alle indagini strumentali è, comunque, la riduzione dei tempi di attesa necessari per verificare, nel singolo individuo, l'efficacia della terapia anti-riassorbitiva o con paratormone.

Diagnosi strumentale

La massa ossea in termini di densità scheletrica (BMD) può essere valutata con varie tecniche genericamente definibili come densitometria ossea (o Mineralometria Ossea Computerizzata, MOC)^{61,90}. L'indagine densitometrica consente di misurare, in modo abbastanza accurato, la massa ossea e risulta il miglior predittore del rischio di fratture osteoporotiche. La refertazione densitometrica si basa sul confronto fra il valore di BMD del soggetto esaminato, espresso in deviazioni standard (DS), ed il valore medio di BMD di giovani adulti sani dello stesso sesso (*T-score*). Inoltre il valore di BMD può anche essere espresso in raffronto al valore medio di soggetti di pari età e sesso (*Z-score*).

La diagnosi di osteoporosi è basata sulla valutazione quantitativa della BMD usualmente tramite tecnica radiologica a doppio raggio fotonico (Dual X-ray Absorptiometry, DXA). La BMD a livello del collo femorale rappresenta il valore di riferimento e l'osteoporosi è definita da un valore di BMD di 2.5 volte o più inferiore alla BMD media di giovani donne adulte (*T-score* uguale o inferiore a -2.5 SD). Per l'OMS la soglia per diagnosticare la presenza di osteoporosi (*T-score* ≤ 2.5 DS) è applicabile, oggi, soltanto ai valori densitometrici ottenuti con tecnica DXA; inoltre tali criteri per la diagnosi di osteoporosi non sono applicabili a donne prima della menopausa né ad uomini prima dei 50 anni. In donne prima della menopausa ed in uomini prima dei 50 anni se lo *Z-score* è di -2 SD o inferiore la BMD è definita *sotto il range atteso per l'età*, mentre se lo *Z-score* è superiore a -2 SD la BMD è definita *entro il range atteso per l'età*.

Il termine osteoporosi severa o stabilizzata defini-

Tabella 2. Esami ematochimici di I e II livello.

Indagini di laboratorio di I livello	Indagini di laboratorio di II livello
• VES	• Transaminasi
• Emocromo completo	• TSH, FT4, FT3
• Protidemia frazionata	• Paratormone sierico
• Calcemia	• 25-OH-vitamina D sierica
• Fosforemia	• Cortisoloria/24 ore
• Fosfatasi alcalina totale	• Testosterone libero nei maschi
• Creatininemia	• Elettroforesi proteine urinarie
• Calciuria 24h	• Anticorpi anti-gliadina o anti-endomisio o anti-transglutaminasi
	• Esami specifici per patologie associate
	• Marker specifico di turnover osseo

sce, invece, una condizione di osteoporosi complicata da una o più fratture da fragilità.^{61,89,91}

La soglia diagnostica differisce normalmente dalla soglia di intervento terapeutico. Infatti a parità di T-score il rischio di frattura cambia notevolmente nelle varie aree geografiche e a seconda dell'età del soggetto. Altri fattori che intervengono nel determinare la soglia di intervento terapeutico includono la presenza di fattori di rischio clinici e di un alto turnover scheletrico, oltre alla valutazione del rapporto costi/benefici del trattamento.

Gli obiettivi che si cerca di ottenere effettuando un'attenta anamnesi, un preciso esame obiettivo e i diversi esami emato-chimici e strumentali sono:

- escludere una malattia che simuli l'osteoporosi (ad es. l'osteomalacia),
- identificare la causa dell'osteoporosi e dei fattori predisponenti,
- valutare il rischio di fratture successive,
- esaminare il rischio di caduta,
- selezionare la terapia medica più appropriata,
- effettuare le misurazioni di base per il successivo monitoraggio del trattamento.

DXA (Dual X-ray Absorptiometry)

La DXA è attualmente la tecnica di elezione nella valutazione e nel monitoraggio della massa ossea e il miglior predittore del rischio di fratture osteoporotiche.⁹² Si tratta di una tecnica assorbimetrica a raggi X a doppia energia che consente di valutare, virtualmente per ogni segmento scheletrico, il contenuto minerale osseo (Bone Mineral Content: BMC, g/cm di segmento osseo) proiettato su di una superficie ottenendo un parametro denominato BMD (g/cm² di segmento osseo). La BMD è correlata con il rischio di frattura: per ogni riduzione di una DS di BMD (circa il 10%) il rischio di frattura in ogni sito aumenta di 1,5 - 3 volte.

L'indagine densitometrica è raccomandata:

- alle donne oltre i 65 anni e nei maschi oltre i 70 anni di età,
- a qualsiasi età in presenza di pregresse fratture da fragilità, di riscontro radiologico di osteoporosi o di fattori di rischio maggiori per osteoporosi (uso di farmaci osteopenizzanti o malattie associate ad osteoporosi),
- alle donne in postmenopausa o agli uomini di età superiore ai 60 anni in presenza di fattori di rischio (menopausa prima dei 45 anni o periodi di amenorrea premenopausale >6 mesi, inadeguato introito di calcio o condizioni di rischio per ipovitaminosi D, periodi prolungati di immobilizzazione, fumo, abuso di alcool, magrezza, familiarità).⁹²

Considerando che le fratture da osteoporosi clinicamente più rilevanti avvengono a livello vertebrale e femorale, i siti più frequentemente misurati sono la co-

lonna lombare ed il femore prossimale. L'accuratezza del risultato densitometrico è diminuita dalla possibile presenza di condizioni interferenti; ad esempio una vertebra fratturata o con addensamenti focali post-arthrosici va esclusa dall'analisi densitometrica. Comunque almeno due vertebre lombari devono essere valutabili per la refertazione. La valutazione densitometrica lombare è spesso poco accurata dopo i 65 anni per l'interferenza di manifestazioni artrosiche, calcificazioni extra-scheletriche o fratture vertebrali; per tale motivo dopo questa età può essere preferibile effettuare la valutazione densitometrica femorale.

Recentemente sono stati sviluppati, in ambito DXA, software che consentono di valutare, oltre alla densitometria, alcuni parametri geometrici correlati alla resistenza dell'osso come l'HSA (Hip Structure Analysis) ed il TBS (Trabecular Bone Score). Il TBS è un software che, applicato al densitometro DXA, elabora il grado di disomogeneità della scansione densitometrica vertebrale fornendo informazioni indirette sulla microarchitettura trabecolare. Gli studi finora pubblicati dimostrano che il TBS consente di migliorare, rispetto alla misura della sola BMD, la capacità di predire il rischio di frattura. Questa applicazione è stata approvata dalla FDA, ma la sua utilità nella pratica clinica non è ancora ben definita.

QCT (Quantitative Computerized Tomography)

La tomografica computerizzata quantitativa (QCT: Quantitative Computerized Tomography) consente di misurare sia a livello delle vertebre che a livello femorale la BMD volumetrica (g/cm³) totale e compartimentale essendo in grado di separare la BMD trabecolare dalla BMD corticale. Ci sono sufficienti evidenze sulla capacità della QCT di predire il rischio di fratture vertebrali, ma non di quelle femorali nelle donne in postmenopausa e negli uomini. È, inoltre, una metodica che comporta un'elevata dose di esposizione alle radiazioni per il paziente (circa 100 μSv).

Al momento la DXA viene preferita per precisione, tempi di scansioni più brevi, calibrazione più stabile, minore dose di radiazioni e minori costi.⁹²

Esiste, inoltre, anche una strumentazione QCT dedicata allo studio di segmenti ossei periferici (p-QCT). Essa consente di misurare a livello del radio e della tibia oltre alla BMD volumetrica totale e compartimentale anche alcuni parametri geometrici correlati alla resistenza dell'osso (quali: spessore corticale, area di sezione, momento di inerzia) e la dose di esposizione per ogni misurazione è bassa (circa 5μSv); tuttavia non ha ancora un ruolo preciso nell'iter diagnostico dell'osteoporosi. La high-resolution pQCT (HR-pQCT), avendo una elevata risoluzione spaziale, è in grado di valutare con buona accuratezza alcuni parametri della microarchitettura ossea (spessore trabecolare, porosità corticale), tuttavia non c'è

ancora sufficiente evidenza sulla sua capacità di migliorare la predittività delle fratture da fragilità ossea ed il suo uso è attualmente limitato alla ricerca.

QUS (Quantitative Ultrasound)

L'indagine ultrasuonografica fornisce due parametri, velocità ed attenuazione, che sono indici indiretti di massa e integrità strutturale ossea ed è misurata prevalentemente in due siti: le falangi ed il calcagno. È stato dimostrato che i parametri ultrasuonografici sono in grado di predire il rischio di fratture osteoporotiche (femorali e vertebrali) in maniera non inferiore alla DXA lombare o femorale sia nelle donne in post-menopausa che negli uomini; tuttavia risultati discordanti fra valutazione ultrasuonografica e DXA non sono sorprendenti né infrequenti pur non indicando necessariamente un errore, piuttosto che i parametri ultrasuonografici sono predittori indipendenti del rischio di frattura essendo influenzati da altre caratteristiche del tessuto osseo. Anche per questa ragione la QUS non può essere utilizzata per la diagnosi di osteoporosi secondo i criteri OMS (T-score ≤ 2.5). Un limite importante della metodica è rappresentato dall'eterogeneità delle apparecchiature che danno valori non sempre correlabili fra loro.⁹² Essa può essere utile quando non è possibile una valutazione DXA lombare o femorale e può essere raccomandata per indagini epidemiologiche e screening di primo livello dati i costi relativamente bassi, la facile trasportabilità e l'assenza di radiazioni.

Morfometria vertebrale

Le fratture vertebrali da fragilità possono essere diagnosticate con il metodo semiquantitativo (SQ) o quantitativo cioè con la morfometria vertebrale. Il metodo semiquantitativo si basa su una prima fase di valutazione visiva delle immagini radiografiche del rachide per la diagnosi differenziale delle deformità vertebrali e, successivamente, sulla gradazione visiva della frattura vertebrale osteoporotica che viene classificata in lieve, moderata o severa secondo i criteri di Genant.⁹³ La morfometria vertebrale è la misurazione dei corpi vertebrali al fine di accertare la presenza di una nuova frattura vertebrale sulla base del valore soglia di 4 mm o del 15% di riduzione di una delle altezze del corpo vertebrale e di descriverne la severità.⁹³ Essa viene eseguita sulle immagini del rachide dorsale e lombo-sacrale ottenute con la radiologia convenzionale o con la metodica DEXA; in ogni caso la morfometria vertebrale non può prescindere da una precedente analisi qualitativa delle radiografie per poter escludere cause di deformità diverse dall'osteoporosi.

Ulteriori indagini diagnostiche

Ulteriori indagini diagnostiche includono la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) del rachide e la To-

mografia Computerizzata (TC) della colonna vertebrale. La *RMN del rachide* trova indicazione quando le fratture interessano più vertebre in quanto consente di distinguere le fratture recenti da quelle vecchie; infine la *TC spinale* andrebbe sempre eseguita a completamento di quanto rilevato alla RMN, in particolare quando sussistono dubbi sulla natura della lesione ossea.

Monitoraggio

La valutazione delle variazioni della massa ossea nel tempo possono essere utili sia per monitorare l'efficacia della terapia farmacologica che per individuare soggetti a rischio.

La perdita annua di massa ossea nelle donne in postmenopausa è compresa tra lo 0,5 e il 2% e la maggior parte delle terapie incrementano la BMD dell'1-6% all'anno. Queste variazioni vanno commisurate con il cosiddetto *Least Significant Change* (LSC) ovvero con la variazione minima rilevabile dalla tecnica utilizzata non attribuibile all'errore della misura. Il LSC può variare a seconda del sito e tecnica dal 2 al 4% per cui un controllo dell'indagine è generalmente giustificato solo dopo 1,5-2 anni (media 18 – 24 mesi) e comunque mai prima di un anno. Sono comparabili solo le indagini densitometriche eseguite con lo stesso strumento in centri sottoposti a controlli di qualità.^{61,87}

Osteoporosi nell'uomo

L'osteoporosi rappresenta un problema di salute pubblica anche nei maschi; circa il 20% di tutte le fratture di femore si verifica negli uomini e l'incidenza di fratture vertebrali è circa la metà rispetto all'incidenza nelle donne. Inoltre mortalità e morbilità per frattura vertebrale e di femore sono più elevate rispetto alla donna. La forma più comune di osteoporosi nel maschio è quella secondaria, prevalentemente ad ipogonadismo, alcoolismo, mieloma multiplo, iperparatiroidismo, malassorbimento ed uso di corticosteroidi. In soggetti maschi con pregresse fratture da fragilità l'indagine densitometrica serve a confermare il dubbio diagnostico di osteoporosi; in uomini senza frattura la misurazione della massa ossea mediante tecnica DXA rimane l'esame di scelta per la definizione del rischio di frattura.

Una valutazione mediante DXA della massa ossea è giustificata nei maschi a qualunque età in presenza di un fattore di rischio maggiore (ossia: presenza di fratture da fragilità, storia familiare di frattura osteoporotica, terapia corticosteroidea e patologie osteopenizzanti) oppure dopo i 60 anni in presenza di fattori di rischio minori.⁶¹

Attualmente i criteri densitometrici per la diagnosi

di osteoporosi nel maschio non si basano su livelli di evidenza pari a quelli della femmina e si utilizza per la DXA come cut-off diagnostico un T-score ≤ 2.5 DS rispetto al soggetto giovane adulto maschio; mentre per l'utilizzo della tecnica ad ultrasuoni i dati relativi alla popolazione maschile sono simili a quelli ottenuti nella popolazione femminile, ma non sono ancora conclusivi.

Terapia

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. È un trattamento multidisciplinare caratterizzato da provvedimenti farmacologici e non farmacologici, in particolare questi ultimi che includono dieta, attività fisica ed eliminazione dei fattori di rischio modificabili debbono essere raccomandati a tutti.

Terapia non farmacologica

Calcio

L'assunzione di calcio consigliata dai LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia) è di 1000-1200 mg di calcio/die;⁹⁴ considerando il contenuto medio di calcio in latte e prodotti caseari (circa 600 mg/100 g), nel pane, nelle verdure, nei semi oleosi e nei legumi (circa 100-200 mg/100g) da integrare con i circa 150-200 mg che si assumono bevendo circa 2 litri di acqua/die (secondo le concentrazioni medie di calcio nell'acqua di rubinetto delle città italiane), si può raggiungere l'introito quotidiano suggerito con la sola dieta. L'integrazione con sali di calcio può essere una scelta per raggiungere l'obiettivo definito dai LARN; tuttavia ci sono evidenze scientifiche secondo cui l'assunzione di supplementi di calcio possa aumentare il rischio cardiovascolare.^{95,96} La supplementazione con calcio, quindi, appare giustificata solo nel caso in cui sia davvero necessario ricorrervi per inadeguatezza delle fonti alimentari.⁶¹

Vitamina D

L'assunzione raccomandata di vitamina D è di 800 UI al giorno (25.000 UI mensili),⁹⁴ dose che consente di conservare lo stato di euvitaminosi dell'organismo. Lo status di sufficienza della vitamina D corporea può essere misurato attraverso la valutazione dei livelli sierici di 25OH-vitamina D: vengono considerati sufficienti valori >30 ng/ml, valori inferiori ai 20 ng/ml sono ritenuti carenziali;⁹⁷ valori tra 20 e 30 ng/ml configurano lo stato di insufficienza. Considerando questi valori, 1 essere umano su 7 sul pianeta presenta una carenza, più o meno grave, di vitamina D.⁹⁸ In pazienti affetti da patologie metaboliche ossee, ed in partico-

lare da osteoporosi, la supplementazione con colecalciferolo è risultata efficace sia in prevenzione primaria che secondaria.⁶¹ La dose per il trattamento della carenza di vitamina D è di 50.000 UI di colecalciferolo per os a settimana per almeno 6 settimane, con conseguente mantenimento di 50.000 UI al mese.⁹⁹ La somministrazione di metaboliti attivi è giustificata solo in pazienti con gravi patologie renali, in cui somministrare le forme 1-idrossilate, e con gravi patologie epatiche, in cui preferire le forme 25-idrossilate.⁶¹

Dieta ed altri nutrienti

Una dieta bilanciata è considerata necessaria per mantenere la buona salute dell'osso, consentendo un buon intake di vitamine del gruppo B, K, proteine e micronutrienti necessari per il corretto funzionamento degli organi regolatori del metabolismo osseo, come il magnesio. Tuttavia non ci sono evidenze che individuino un particolare tipo di dieta utile per la prevenzione primaria o secondaria dell'osteoporosi.¹³

Esercizio fisico

L'attività fisica, attraverso la stimolazione dei meccanocettori a livello osseo, è in grado di regolare il rimodellamento osseo.¹⁰⁰ È altresì riconosciuto che la privazione del carico gravitazionale o dell'esercizio fisico possa ridurre la densità ossea.¹³ Per mantenere la salute delle ossa sia l'attività fisica aerobica (jogging, ginnastica, calcio, pallacanestro, *etc.*) sia quella di forza e di resistenza (pesistica, nuoto, ciclismo) sono considerate valide, in particolar modo se combinate.^{61,101} Alcune evidenze suggeriscono, senza però risultati conclusivi, che talune pratiche sportive, come il tai-chi,¹⁰² possano contribuire al miglioramento dell'osteoporosi ed alla riduzione delle fratture. L'attività fisica ha anche effetti indiretti protettivi rispetto alle fratture, la più frequente complicanza dell'osteoporosi; una peggiore condizione fisica, valutata anche attraverso la *forza prensile*, è associata ad un più alto rischio fratturativo.¹⁰³ È stata provata, inoltre, la capacità della valutazione della *massa magra* di predire gli eventi fratturativi indipendentemente dalla valutazione del rischio di frattura stimato con l'algoritmo FRAX.¹⁰⁴ Considerando le attuali evidenze, per quanto lacunose e meritevoli di ulteriore approfondimento, e alla luce della nota relazione tra stimoli meccanici e fisiologia del tessuto osseo, appare ragionevole consigliare una modesta attività fisica, in particolare mista aerobico/anaerobica, per la prevenzione primaria e secondaria dell'osteoporosi e per la riduzione del rischio di frattura.

Abitudini di vita ed altre misure protettive

Il fumo di sigaretta influenza la fisiologia ossea: il recupero funzionale e la guarigione delle fratture migliorano con la sospensione dell'abitudine taba-

gica.^{105,106} I fumatori, inoltre, hanno una ridotta densità minerale ossea rispetto ai non fumatori.¹⁰⁷ Parimenti, il consumo di alcol è considerato un fattore di rischio per osteoporosi e fratture patologiche.¹⁰⁸ Infine, per ridurre il rischio fratturativo sono risultati efficaci alcuni interventi sul rischio di caduta: miglioramento dello stato sarcopenico attraverso una dieta equilibrata ed un opportuno esercizio fisico, programmi di rinforzo muscolare e ripristino dell'equilibrio, la somministrazione di test per la valutazione del rischio di caduta e conseguenti manovre profilattiche quali razionalizzazione della terapia delle comorbidità, interventi di protezione meccanica e rimozione degli ostacoli domestici, miglioramento dell'informazione relativa ai fattori legati alla salute ossea ed alla prevenzione delle fratture.⁶¹

Terapia farmacologica

L'utilizzo di farmaci specifici appare giustificato quando il rischio di frattura a 10 anni è particolarmente elevato come in pazienti con un T-score inferiore a -2.5, in pazienti con precedenti fratture osteoporotiche o in terapia cortisonica (almeno per dosi superiori a 5 mg/die di prednisone o equivalenti assunti cronicamente). In questi ultimi due casi il rischio di frattura è così elevato che la decisione di avviare una terapia farmacologica può prescindere dai valori densitometrici. In altri casi si deve ricorrere agli algoritmi di stima del rischio già disponibili, anche se soggetti ad un continuo processo di validazione.

La gestione della prevenzione o del trattamento è condizionato dal quadro clinico del paziente, dal rapporto rischio/beneficio e dal costo del farmaco.

Il trattamento farmacologico dell'osteoporosi può esplicarsi attraverso due meccanismi d'azione: riducendo il turnover osseo (terapia anti-riassorbitiva) e/o stimolando la formazione ossea (terapia anabolizzante). I farmaci anti-riassorbitivi includono: bifosfonati, raloxifene, HRT e denosumab. L'ormone paratiroideo e il teriparatide hanno, invece, un'azione anabolica; il ralenato di stronzio ha una duplice attività anti-riassorbitiva e anabolica.

Bifosfonati

I *bifosfonati* sono composti sintetici in grado di fissarsi elettivamente sulle superfici ossee sottoposte a rimodellamento; in queste sedi sono in grado di bloccare l'attività osteoclastica con un meccanismo d'azione diverso in funzione della presenza o meno di un gruppo amminico. Tutti i bifosfonati sviluppati sinora per il trattamento dell'osteoporosi riducono in maniera dose-dipendente il turnover osseo con incrementi proporzionali della densità ossea. Essi sono assorbiti solo per lo 0.5-5% dal tratto gastro-intestinale.⁶¹

Alendronato

L'*alendronato* è un bifosfonato contenente azoto, inibisce il riassorbimento osseo indotto dagli osteoclasti, ha un'elevata affinità per il legame minerale osseo ed un'elevata durata d'azione. È molto utilizzato nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale.^{109,110} Il trattamento nella donna può essere di 70 mg una volta a settimana o di 10 mg/die, nell'uomo di 10 mg/die.

È indicato nella prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale alla dose di 5 mg/die, per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi alla dose di 5 mg/die e in donne in post menopausa che non ricevono la terapia ormonale sostitutiva. Il farmaco viene assunto per via orale;¹¹¹ il paziente deve assumere la compressa al mattino almeno 30 minuti prima di qualsiasi farmaco e alimento, la compressa deve essere deglutita con un bicchiere di acqua naturale. Il paziente, inoltre, non deve distendersi per almeno trenta minuti dopo l'assunzione del farmaco e non deve mangiare o assumere farmaci almeno per 30 minuti dopo l'assunzione della compressa.¹¹¹

La durata ottimale del trattamento con acido alendronico dipende dal quadro clinico della paziente, tuttavia dati provenienti dallo studio FLEX (Fracture Intervention on Trial long term extension)¹¹² che è un prolungamento, con un follow-up a 10 anni, del Fracture Intervention Trial (FIT)¹¹³ ha mostrato che la durata ottimale del trattamento sembra essere di 5 anni, dal momento che interrompere l'assunzione del farmaco dopo 5 anni non evidenzia un aumento significativo del rischio di frattura^{112,114} e che l'assunzione dell'acido alendronico per un periodo di 10 anni può essere necessaria solo nelle pazienti ad alto rischio di frattura. Lo studio ha, altresì, evidenziato che non c'è stata alcuna differenza significativa nella comparsa di eventi avversi tra placebo e gruppi che hanno assunto acido alendronico.

Dati di efficacia

Numerosi studi hanno evidenziato l'efficacia dell'acido alendronico nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale e sulla riduzione delle fratture vertebrali, non vertebrali e di femore. Una meta-analisi ha mostrato l'efficacia dell'acido alendronico al dosaggio di 10 mg/die nella prevenzione delle fratture vertebrali, non vertebrali e di femore in donne osteoporotiche in postmenopausa.^{109,110} Nel trial FIT è stato osservato che in donne con pregresse fratture vertebrali trattate con 5 mg/die di alendronato per i primi 2 anni, seguiti da 10 mg/die nel terzo e ultimo anno di terapia l'alendronato rispetto al placebo ha ridotto il rischio di fratture vertebrali e di femore rispettivamente del 47% (RR 0,53, 95% CI 0,41-0,68) e del 51%, (RR 0,49, 95% CI 0,23-0,99).^{113,115} Quandt, in un'ulteriore analisi del FIT, ha valutato l'efficacia dell'alendronato in una popolazione molto variabile di pazienti con un BMD al collo femore compreso tra -1,6 e -2,5; il risultato è stato che a tre anni

di terapia l'acido alendronico ha ridotto significativamente (60%) il rischio di frattura vertebrale rispetto al placebo.¹¹⁶

Sono stati eseguiti studi che hanno confrontato in modo indiretto l'alendronato con altri farmaci indicati per il trattamento dell'osteoporosi usando l'analisi bayesiana; il risultato è stato che i farmaci con la più alta probabilità di prevenire le fratture vertebrali, di anca e di polso sono il teriparatide, l'acido zoledronico e il denosumab. L'acido alendronico e il risedronato hanno i maggiori effetti nel prevenire le fratture non vertebrali, di anca e di polso; ciò porta alla conclusione che questi farmaci comportano una più bassa probabilità di frattura rispetto al placebo e/o che l'errore standard è minore.¹¹⁷

Eventi avversi

L'acido alendronico è generalmente un farmaco sicuro e le prove dai Randomized Controlled Trial (RCT) mostrano che il tasso di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi non differiva tra acido alendronico e placebo;¹⁰⁹ tuttavia l'esperienza clinica e la sorveglianza di mercato ci mostrano che l'acido alendronico può causare problemi gastrointestinali e importanti lesioni ulcerative esofagee specie in pazienti con disturbi del transito esofageo o quando assunti in maniera impropria. Una revisione del Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) sottolinea la cautela nell'utilizzare l'acido alendronico in pazienti con problemi del tratto gastrointestinale alto e di evitarlo in quelli con restringimenti o acalasia. Il farmaco è controindicato in pazienti che abbiano incapacità a stare in piedi o in posizione seduta per almeno 30 minuti, ipocalcemia, ipersensibilità all'alendronato o ad altri bifosfonati e nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <35 ml/min). Gli effetti collaterali includono, inoltre, mal di testa e dolore muscoloscheletrico.¹¹¹ È stato indagato anche il rapporto con il cancro dell'esofago, ma non ci sono sufficienti prove a confermare tale legame.¹¹⁸

Altri eventi avversi dei bifosfonati sono: la fibrillazione atriale (AF), l'osteonecrosi della mascella (ONJ) e fratture da stress atipici come ad esempio fratture subtrocanteriche.¹⁰⁹ Negli studi si è evidenziato un aumento dei casi di fibrillazione atriale nei pazienti trattati con acido alendronico (OR 1.26, 95% CI 0,96-1,66) utilizzando i dati del FIT. Tuttavia, in tali studi, non è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa nei tassi di morte cardiaca e di tromboembolia tra i pazienti trattati con acido alendronico rispetto al placebo. Una meta-analisi ha mostrato un'associazione tra bifosfonati (acido alendronico, risedronato e zoledronato combinato) e rischio di fibrillazione atriale, anche se una mancanza di dati preventivi ha impedito la conclusione.¹¹² Conclusioni

simili sono state raggiunte in un'altra meta-analisi,¹¹⁹ mentre una terza meta-analisi ha mostrato che vi è stato un aumento non-significativo del rischio complessivo (OR 1.18, 95% CI 0,84-1,67) e di gravi FA (OR 1,59, 95% CI 0.61-3,75) nei pazienti trattati con bifosfonati.¹²⁰

Ibandronato

L'ibandronato o acido ibandronico è una potente molecola appartenente al gruppo dei bifosfonati contenente azoto con effetto inibitorio sugli osteoclasti e proprietà di legame osseo intermedio tra l'alendronato e il risedronato. È usato nel trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa a rischio di frattura. Il farmaco può essere assunto per via orale alla posologia di 2,5 mg al giorno oppure di 150 mg una volta al mese oppure per via endovenosa alla dose di 3 mg ogni 3 mesi. L'ibandronato orale deve essere assunto dopo il digiuno notturno e 1 ora prima dell'assunzione di cibi e bevande (a parte l'acqua) del giorno o altri medicinali orali o supplementazione (compreso il calcio). Le compresse devono essere inghiottite intere con un bicchiere di acqua naturale (da 180 a 240 ml) mentre il paziente è seduto o in piedi in posizione verticale. I pazienti non devono sdraiarsi per 1 ora dopo l'assunzione della compressa.¹¹¹ L'ibandronato per via orale al dosaggio di 150 mg al mese è indicato per il trattamento dell'osteoporosi per la riduzione del rischio di fratture vertebrali nelle donne in postmenopausa con quadro DXA conclamato per osteoporosi; invece l'acido ibandronico per via endovenosa al dosaggio di 3 mg una volta al mese è indicato per il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa per prevenire le fratture vertebrali quando sono intolleranti alla terapia orale o quando l'aderenza al trattamento risulta difficoltosa.

Dati di efficacia

Diverse meta-analisi e revisioni sistematiche hanno evidenziato che l'ibandronato al dosaggio di 2,5 mg al giorno per via orale è in grado di ridurre in maniera statisticamente significativa le fratture vertebrali rispetto al placebo.^{110,121,122} Altri studi hanno evidenziato che tale farmaco ha una migliore aderenza terapeutica e pertanto una conseguente ottimizzazione nei risultati nella mono-somministrazione mensile rispetto alla somministrazione giornaliera.^{123,124}

Un'analisi post hoc condotta su donne ad alto rischio (BMD collo femore T-score inferiore a -3.0 DS) ha mostrato una significativa riduzione delle fratture non vertebrali;¹¹¹ mentre non ci sono dati sufficienti sulle fratture di femore. Un'analisi pooled ha valutato l'efficacia dell'ibandronato ad alti dosaggi (150 mg/mese per via orale e 3 mg per via endovenosa ogni tre mesi) nella riduzione del rischio di fratture rispetto al placebo. Inoltre sono stati raccolti dati provenienti

da 4 trials clinici e sono stati raggruppati in tre livelli di dosaggio sulla base dell'esposizione cumulativa annuale, l'analisi ha evidenziato che il gruppo di donne sottoposte ad alti dosaggi di acido ibandronico presentava una riduzione statisticamente significativa del rischio di fratture non vertebrali e di tutte le fratture cliniche rispetto al placebo.¹²⁵ Ancora lo studio ha evidenziato un maggiore intervallo nel tempo di frattura nella popolazione esposta ad alti dosaggi di acido ibandronico rispetto al placebo.

Un'analisi combinata di 2 RCTs ha mostrato che i partecipanti dello studio che assumevano acido ibandronico hanno avuto meno eventi avversi (quali perforazioni gastrointestinali superiori, ulcerazioni, episodi emorragici) rispetto al placebo (rischio assoluto 0,4 % nel gruppo di trattamento rispetto al 1,5 % nel gruppo placebo).¹²² C'è stato un basso rischio di gravi eventi avversi tra cui ONJ e fratture atipiche del femore; inoltre l'incidenza di sintomi simil-influenzali è stata maggiore al dosaggio dell'acido ibandronico di 150 mg al mese (8,3 %) rispetto alla dose di 2,5 mg al giorno (2,3 %).

Controindicazioni ed effetti collaterali

L'ibandronato è controindicato nei pazienti con ipocalcemia. La formulazione orale deve essere usata con cautela nei pazienti con malattie del tratto gastrointestinale superiore. Sia la formulazione orale che quella per via endovenosa devono essere usate con cautela nei pazienti con insufficienza renale (creatinina sierica superiore a 200 µmol/l o una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min). Gli effetti collaterali con la preparazione orale comprendono disturbi gastrointestinali superiori e disturbi intestinali. La somministrazione endovenosa può provocare una reazione di fase acuta caratterizzata da una malattia simil-influenzale; tale reazione è generalmente di breve durata e si verifica tipicamente solo dopo la prima iniezione.¹¹¹

Risedronato

Il risedronato è un bifosfonato contenente azoto con potenti effetti inibitori sul riassorbimento osseo osteoclastico, ma con una minore affinità per il legame minerale osseo rispetto all'alendronato. È indicato nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali e di femore e nell'osteoporosi negli uomini ad alto rischio di frattura. Le dosi raccomandate sono: 5 mg una volta al giorno, 35 mg una volta alla settimana oppure una compressa da 75 per via orale per 2 giorni consecutivi del mese; al dosaggio di 5 mg al giorno è indicato per la prevenzione di osteoporosi indotta da terapia glucocorticoidi nelle donne in menopausa.¹¹¹ Il risedronato, come tutti i bifosfonati, deve essere assunto dopo il riposo notturno e almeno 30 minuti prima di qualsiasi farmaco o integratore del giorno, con un bicchiere di acqua naturale, in posizione seduta o in piedi

e il paziente non deve coricarsi per almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa. La durata del trattamento farmacologico con risedronato può essere continuato fino a 7 anni nelle donne osteoporotiche in postmenopausa.¹²⁶⁻¹²⁸

Dati di efficacia

Nelle donne in postmenopausa con osteoporosi il risedronato al dosaggio di 5 mg al giorno ha dimostrato ridurre le fratture vertebrali e non vertebrali. In una larga popolazione di donne anziane il risedronato ha significativamente ridotto il rischio di fratture di femore, effetto che è stato maggiore nelle donne con osteoporosi. Una meta-analisi di 5 RCT, che includeva 2.620 donne in postmenopausa con fratture vertebrali preesistenti o con bassa densità minerale ossea valutata mediante DXA, ha indicato che il trattamento con risedronato riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali rispetto al placebo dopo 3 anni di trattamento (RR 0.64, 95% CI 0.52-0.78).¹¹⁰ Un ulteriore RCT ha evidenziato che l'assunzione di risedronato riduce del 40% (RR 0.6, 95% CI 0,4-0,9) l'incidenza di fratture di femore rispetto al trattamento con placebo.¹²⁹ Infine una revisione della Cochrane ha mostrato l'efficacia del risedronato nella riduzione del rischio di una successiva frattura vertebrale e di femore in donne in postmenopausa che presentavano una precedente frattura.

Controindicazioni ed eventi avversi

Il risedronato è controindicato in presenza di ipocalcemia, gravidanza, allattamento e nei casi di grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 30ml/min). Deve essere usato con cautela nei pazienti con malattie del tratto gastrointestinale superiore. Gli effetti collaterali includono sintomi gastrointestinale, disturbi intestinali, mal di testa e dolori muscolo-scheletrici.

Acido zoledronico

L'Acido zoledronico è un bisfosfonato contenente azoto con potenti effetti inibitori sul riassorbimento osseo osteoclastico e ad alta affinità di legame per l'osso. Esso ha una lunga durata d'azione ed è il più potente bifosfonato attualmente usato per il trattamento dell'osteoporosi. È indicato per il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa e negli uomini ad alto rischio di frattura e nel trattamento della osteoporosi secondaria indotta da terapia cortisonica cronica. La dose consigliata è di 5 mg per via endovenosa una volta all'anno in un intervallo di almeno 15 minuti. L'acido zoledronico è raccomandato per prevenire le fratture vertebrali, non vertebrali e le fratture di femore in donne in postmenopausa con pregresse fratture vertebrali o con diagnosi di osteoporosi mediante DXA. Esso

dovrebbe essere preso in considerazione in quei pazienti intolleranti alla terapia orale o in quelli in cui l'aderenza alla terapia risulta difficile.

La terapia con acido zoledronico è indicata fino ad un tempo massimo di tre anni nelle donne con osteoporosi in post menopausa; dopo un intervallo di tre anni senza trattamento il rischio di frattura deve essere nuovamente rivalutato per determinare la necessità di altre terapie.¹³⁰

È stato dimostrato che il farmaco riduce l'incidenza di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore nelle donne in postmenopausa con osteoporosi; inoltre sembra ridurre la mortalità quando somministrato a pazienti dopo la loro prima frattura di femore.^{131,132}

Dati di efficacia

Gli effetti dell'acido zoledronico sono stati valutati in un ampio studio condotto su 3.889 donne con osteoporosi con BMD T-score <-2,5 o T-score di -1,5 e fratture vertebrali.¹³³ Le donne reclutate hanno ricevuto infusioni annuali di 5 mg di acido zoledronico per via endovenosa o un'equivalente infusione di placebo per tre anni. Il rischio relativo di fratture vertebrali con acido zoledronico è stato di 0,30 (95% CI 24-38) rispetto al placebo; il rischio relativo di frattura dell'anca di 0,59 (95% CI 0,42-0,83) e per le fratture non vertebrali di 0,75 (95% CI 0,74-0,87).

Dallo studio condotto da Lyles e colleghi su 2.127 pazienti di età superiore ai 50 anni che avevano subito una frattura di femore¹³¹ è emerso che l'acido zoledronico ha ridotto del 35% il rischio cumulativo di nuove fratture cliniche a 3 anni ($p=0,001$), del 27% il rischio di fratture non vertebrali ($p=0,03$), del 46% il rischio di fratture vertebrali ($p \geq 0,02$) e del 30% il rischio di fratture femorali ($p=0,18$) rispetto al placebo.¹³¹⁻¹³⁴ Inoltre è stato evidenziato che il valore della BMD a livello dell'anca e del collo del femore è aumentata in modo significativo per tutti i time points: complessivamente si è riscontrato un aumento rispettivamente del 5,4% e del 4,3% nei 24 mesi di trattamento rispetto al placebo. Un ulteriore dato interessante da riportare è la riduzione della mortalità del 28% rispetto al placebo nei pazienti trattati con acido zoledronico.¹³¹⁻¹³⁴

Gli eventi avversi sono stati significativamente più comuni nel gruppo che assumeva acido zoledronico rispetto al gruppo controllo e sono stati principalmente sintomi simil-influenzali che generalmente si sono verificati 3 giorni dopo l'infusione; la loro frequenza è stata di 31.6% vs 6.2% dopo la prima infusione; 6.6% vs 2.1% dopo la seconda infusione e 2.8% vs 1.1% dopo la terza infusione. Un evento avverso importante riscontrato, ma statisticamente non significativo è stata la fibrillazione atriale più comune nel gruppo trattato con acido zoledronico (2.5% vs 1.9%); tuttavia la differenza tra i due gruppi è risultata significativa per la gravità della fibrillazione, infatti i pazienti trattati con acido zo-

ledronico hanno mostrato una gravità della fibrillazione atriale maggiore rispetto a quelli del gruppo controllo, 50 pazienti (1.3%) vs 20 pazienti (0.5%).

Controindicazioni ed eventi avversi

L'acido zoledronico è controindicato in presenza di ipocalcemia, gravidanza ed allattamento. Deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale (GFR inferiore a 35 ml/mn). Gli effetti collaterali includono una reazione di fase acuta che di solito si verifica dopo la prima infusione e sintomi gastrointestinali. Un evento avverso grave è la fibrillazione atriale come è stato precedentemente descritto in uno studio principale di fase 3, sebbene questo dato non sia stato confermato da altri studi.¹¹¹

Denosumab

Il denosumab è un anticorpo monoclonale interamente umanizzato indicato per il trattamento dell'osteoporosi. Esso agisce legando il RANKL, bloccando la sua interazione con RANK e quindi la sua attivazione. RANK, come abbiamo visto, è un importante regolatore della differenziazione e dell'attività cellulare degli osteoclasti e la sua inattivazione riduce il riassorbimento osseo. Il denosumab ha pertanto potenti effetti inibitori sul riassorbimento osseo osteoclastico. La dose raccomandata è di 60 mg ogni sei mesi come singola iniezione sottocutanea.¹³

Il denosumab viene utilizzato per il trattamento dell'osteoporosi nelle donne dopo la menopausa (osteoporosi post-menopausale) per ridurre il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore; negli uomini per l'osteoporosi e la perdita ossea derivante da una riduzione dei livelli ormonali (testosterone) dovuta a chirurgia o a terapia farmacologica in pazienti con cancro della prostata (raccomandazioni AIFA).

Il denosumab è raccomandato per prevenire le fratture vertebrali, non vertebrali e di femore nelle donne in post-menopausa con osteoporosi accertata per le quali è controindicata la terapia orale con bifosfonati. Il trattamento con denosumab è sicuro ed efficace per un periodo massimo di 5 anni per il trattamento dell'osteoporosi in post menopausa.^{135,136}

Prove di efficacia

Gli effetti del denosumab sulle fratture sono stati valutati in numerosi studi. In particolare in un ampio studio randomizzato che includeva 7.868 donne in post-menopausa di età compresa tra i 60 e i 90 anni con un BMD T-score inferiore a -2.5 valutato a livello della colonna lombare o del collo del femore, le pazienti sono state randomizzate a ricevere denosumab o placebo ogni 6 mesi per 36 mesi e l'obiettivo finale dello studio è stata la valutazione della presenza di nuove fratture. È stato evidenziato che il denosumab

rispetto al placebo ha ridotto significativamente il rischio di frattura vertebrale (RR 0.32, 95% CI 0.26-0.41), di frattura non vertebrale (RR 0.80, 95% CI 0.67-0.95) e di frattura di femore (RR 0.60, 95% CI 0.67-0.95).¹³⁷ Una meta-analisi di studio di fase 2 che includeva anche il precedente studio di fase 3 ha registrato complessivamente una riduzione del rischio di fratture in pazienti trattati con denosumab rispetto al placebo (RR 0.58, 95% CI 0.52-0.66).¹³⁸

Eventi avversi

Nello studio precedente non è stata evidenziata una notevole differenza nella comparsa di eventi avversi nei pazienti che hanno assunto denosumab rispetto al placebo¹³⁸; tuttavia il denosumab è stato associato a rischio di grave ipocalcemia in una serie di casi clinici, specialmente nei pazienti con insufficienza renale. La Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), nella linea guida, ha raccomandato di monitorare il calcio sierico prima di ogni somministrazione del farmaco ed entro 2 settimane dalla dose iniziale nei pazienti a rischio di ipocalcemia (ad esempio in quelli con insufficienza renale con eGFR inferiore a 30 ml/min/1.73m²).¹³⁵ I pazienti devono essere avvisati sui possibili sintomi da ipocalcemia e pregati di riferire se si dovessero presentare. Un'ipocalcemia persistente deve essere corretta prima di iniziare la terapia con denosumab con calcio e vitamina D soprattutto nei pazienti con grave insufficienza renale. I pazienti che assumono denosumab dovrebbero assumere calcio e vitamina D, a meno che la loro assunzione sia già adeguata con la dieta. Tra gli effetti collaterali abbiamo: infezioni della pelle, prevalentemente cellulite, ed ipocalcemia; inoltre il rischio di ipocalcemia aumenta col grado di insufficienza renale.

Il denosumab è controindicato nelle donne con ipocalcemia o con ipersensibilità ad uno dei costituenti della formulazione. Il suo utilizzo non è raccomandato in gravidanza, durante l'allattamento e nella popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni).

Deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale. Non è stata studiata efficacia e sicurezza di tale farmaco nei pazienti con insufficienza epatica.

Osteonecrosi delle ossa del cavo orale e fratture atipiche

Particolare attenzione meritano due effetti collaterali causati da bifosfonati e denosumab che sono rappresentati dall'osteonecrosi della mandibola e dalle fratture atipiche.

L'*osteonecrosi della mandibola* (ONJ) si verifica raramente nei pazienti trattati con bifosfonati e denosumab al dosaggio utilizzato per il trattamento dell'osteoporosi. Nella maggioranza dei casi si verifica nella terapia con bisfosfonati a dosi decine di volte superiori a quelle uti-

lizzate per la terapia dell'osteoporosi. Una regolare igiene orale in questi pazienti rappresenta un'efficace e sufficiente misura di prevenzione. Tutti i pazienti dovrebbero essere valutati con un attento esame odontoiatrico prima del trattamento per valutare l'eventuale rischio, soprattutto nei pazienti con fattori di rischio concomitanti quali scarsa igiene orale, malattie dentarie o terapie con glucocorticoidi. Inoltre i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a mantenere le buone pratiche di igiene orale, seguire controlli dentistici di routine, segnalare immediatamente qualsiasi sintomo a livello del cavo orale. Durante il trattamento con tali farmaci i pazienti dovrebbero evitare procedure odontoiatriche invasive, tuttavia se necessario tale terapia non costituisce una controindicazione al trattamento.

Le *fratture atipiche* soprattutto delle regioni sottotrocanteriche e diafisarie del femore possono, seppur raramente, verificarsi nei pazienti trattati con bifosfonati. Queste fratture, spesso bilaterali, si associano a dolore prodromico e tendono a guarire male. Durante il trattamento i pazienti devono essere avvisati di tale eventuale problematica e pertanto esortati a riferire la comparsa di qualsiasi eventuale dolore inspiegabile a livello della coscia e/o dell'inguine. Se è presente una frattura atipica bisogna eseguire una Rx delle anche (incluso il femore controlaterale), interrompere la terapia con bifosfonati o denosumab e considerare opzioni terapeutiche alternative.

Ranelato di stronzio

Il ranelato di stronzio è una molecola contenente 2 atomi di stronzio legati ad acido ranelico. Il suo meccanismo d'azione non è completamente noto sebbene sembri avere la doppia attività anti-riassorbitiva e anabolica. La dose raccomandata è di 2 g al giorno per via orale¹³⁹. Le sue indicazioni sono rappresentate dal trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa per ridurre il rischio di fratture vertebrali e di femore¹³⁹. L'assorbimento di tale farmaco è ridotto dal cibo, dal latte e dai suoi derivati, pertanto il farmaco deve essere assunto lontano dai pasti. Dato il suo lento assorbimento deve essere assunto al momento di andare a letto e almeno 2 ore dopo il pasto; è preferibile far assumere ai pazienti trattati con ranelato di stronzio supplementi di calcio e vitamina D nel caso in cui l'apporto di tali elementi fosse insufficiente con la dieta.¹³⁹ Il ranelato di stronzio può essere considerato per il trattamento della grave osteoporosi post-menopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali nei pazienti senza malattia cardiovascolare nota quando altri trattamenti sono controindicati.

Dati di efficacia

Una meta-analisi di tre studi eseguita su 5254 pazienti ha mostrato che il ranelato di stronzio è signifi-

ficativamente più efficace nella riduzione delle fratture vertebrali rispetto al placebo in un periodo di trattamento di tre anni (RR 0.62, 95% CI 0.55-0.71). Questa metanalisi include 5 reports di tre grandi trials (SOTI: *Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*, STRATOS: *Strontium Administration for Treatment of Osteoporosis* e TROPOS: *Treatment of Peripheral Osteoporosis*). Un problema metodologico di questi studi è stata la mancanza di dati dovuti all'abbandono dello studio rispettivamente del 34%-35% del gruppo trattato con lo stronzio e di quello con placebo.

Una metanalisi di 2 studi di 6374 donne ha mostrato che il ranelato di stronzio è significativamente più efficace nel ridurre le fratture non vertebrali rispetto al gruppo placebo su un periodo di tre anni (RR 0.86, 95% CI 0.74-0.99). Non ci sono significative riduzioni nel rischio globale di fratture di anca in un RCT (RR 0.85, 95% CI 0.61-1.19).¹¹⁰

Un RCT ha rianalizzato i dati ottenuti da 2 grandi trials condotti su donne in postmenopausa trattate con ranelato di stronzio evidenziando che in un sottogruppo di donne di età superiore agli 80 anni eventi avversi quali mal di testa (3,3% vs 1,7%), eventi tromboembolici venosi (4,5% vs 2,5%) e disturbi convulsivi (0,7% vs 0%) si verificavano più frequentemente nel gruppo che assumeva ranelato di stronzio rispetto al gruppo placebo. In generale il 35% di ogni gruppo ha riportato eventi avversi gravi nel corso di 5 anni.¹⁴⁰

Eventi avversi

Il ranelato di stronzio è oggetto di avvertenze MHRA sulla scorta di RCT che hanno evidenziato oltre ad un aumento del rischio di eventi tromboembolici, anche un aumento del rischio di eventi cardiovascolari.^{139,141} Pertanto considerando i dati della letteratura, il ranelato di stronzio deve essere assunto solo per il trattamento di osteoporosi grave nelle donne in postmenopausa e negli uomini osteoporotici ad alto rischio di frattura per i quali non è possibile altro tipo di trattamento farmacologico. Non deve essere assunto in pazienti con storia clinica di cardiopatia ischemica, arteriopatie periferiche e/o malattie cerebrovascolari ed ipertensione arteriosa non controllata. I pazienti che assumono ranelato di stronzio devono essere valutati periodicamente dal medico, in particolare il rischio cardiovascolare deve essere valutato ogni 6-12 mesi e il trattamento deve essere interrotto se il paziente sviluppa cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica, malattia cerebrovascolare o ipertensione incontrollata.¹⁴²

Il ranelato di stronzio deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti con fattori di rischio per tromboembolismo venoso. Gli effetti collaterali includono, inoltre, diarrea, mal di testa, nausea e dermatiti.

Ormoni paratiroidei

Attualmente sono disponibili due molecole appartenenti a questa classe di farmaci: essi rappresentano rispettivamente la molecola intatta (1-84), il paratormone, e il frammento N-terminale (1-34), il teriparatide. A differenza del PTH endogeno che porta alla mobilizzazione del calcio dai siti scheletrici determinando una perdita minerale ossea, l'esposizione intermittente di paratormone esogeno una volta al giorno determina un aumento della formazione ossea con conseguente effetto anabolizzante e aumento della massa ossea. L'effetto dell'ormone paratiroideo è massimo in corrispondenza dei siti ossei costituiti essenzialmente da osso trabecolare come la colonna vertebrale. Sono stati eseguiti numerosi studi utilizzando sia il paratormone 1-84 che il teriparatide, tuttavia la commissione europea nel maggio del 2014 ha ritirato dal commercio l'ormone paratiroideo 1-84.¹⁴³

Per il loro elevato costo queste terapie sono riservate a pazienti con elevato rischio di frattura (3 fratture vertebrali o di femore) o non responsive ai farmaci anti-riassorbitivi (estrogeni, modulatori selettivi del recettore degli estrogeni o bifosfonati).¹⁴⁴

Il teriparatide è un peptide ricombinante contenente i primi 34 amminoacidi (catena N-terminale) che rappresentano la sequenza biologicamente attiva dell'ormone paratiroideo umano. Esso è indicato nel trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa e negli uomini ad aumentato rischio di frattura e nel trattamento dell'osteoporosi indotta da terapia cronica con glucocorticoidi.¹¹¹ La dose raccomandata è di 20 mcg/die somministrata come iniezione sottocutanea e la durata del trattamento è limitato a 18 mesi. Diversi studi hanno evidenziato che tale farmaco riduce le fratture vertebrali e non-vertebrali nelle donne in postmenopausa, ma non sono disponibili dati per le fratture di femore. Si raccomanda il teriparatide (ormone paratiroideo 1-34) per prevenire fratture vertebrali e non vertebrali nelle donne in postmenopausa con osteoporosi grave; inoltre può essere particolarmente efficace in pazienti ad alto rischio di fratture vertebrali.

Dati di efficacia

In un ampio studio randomizzato condotto su 1637 donne osteoporotiche in post menopausa con un valore medio di T score di -2,6 e con precedenti fratture vertebrali, Reer ha evidenziato che il teriparatide al dosaggio di 20 mcg al giorno riduce il rischio di fratture vertebrali del 65% (RR 0,35, 95% CI 0,22-0,55) e il rischio di quelle non vertebrali del 53% (RR 0,47, 95% CI 0,25-0,88) rispetto al placebo. Inoltre determina un aumento del BMD del 9,7%, 2,8% e 2,6% rispettivamente a livello della colonna vertebrale, del collo femore e dell'anca rispetto al placebo.¹⁴⁵ Se-

condo uno studio osservazionale di follow-up effettuato su 1071 donne che erano state arruolate nello studio FPT (Fracture Prevention Trial) l'effetto protettivo del teriparatide verrebbe mantenuto fino a 18 mesi dalla sospensione del trattamento.¹⁴⁶ Gli eventi avversi sono più comuni nei pazienti trattati con teriparatide rispetto al gruppo placebo e includono: nausea (18% vs 8%), mal di testa (13% vs 8%), capogiro (9% vs 6%), crampi alle gambe (3% vs 1%) e lieve ipercalcemia (11% vs 2%).¹⁴⁵

Il trattamento con 20 mcg al giorno di teriparatide è stato confrontato con terapie standard in uno studio osservazionale di pazienti con osteoporosi grave (T-score ≤ -4.0). Le caratteristiche di base del gruppo trattato con teriparatide e dei gruppi trattati con terapia standard erano simili tranne per il fatto che i pazienti trattati con teriparatide erano più giovani (68,8 vs 72,7). Non vi era differenza significativa nel rischio calcolato mediante FRAX di grave frattura osteoporotica tra i gruppi valutati (26,4% \pm 12,8 vs 27,9% \pm 14,5, $p=0,33$). I pazienti nel gruppo trattato con teriparatide (n=217) hanno ricevuto 20 mcg al giorno per 18-24 mesi con supplementi di calcio e vitamina D; successivamente questi pazienti sono stati shiftati alla terapia con bifosfonati. I pazienti nel gruppo con terapia standard (n=106) sono stati prevalentemente trattati con bifosfonati per via orale e supplementi di calcio e vitamina D. La percentuale di pazienti con una nuova frattura vertebrale nel corso del periodo di follow-up di circa tre anni era significativamente più bassa nel gruppo teriparatide (1,4% vs 6,6%, $p=0,01$). Non c'è stata differenza tra i gruppi nell'incidenza di fratture non-vertebrali (11,1% vs 8,5%, $p=0,46$). L'analisi di regressione logistica corretta per le caratteristiche basali dei gruppi ha mostrato che l'odds ratio di fratture vertebrali trattate con teriparatide era significativamente ridotta rispetto al trattamento standard (OR 0,12, 95% CI 0,03-0,55, $p=0,007$). Gli eventi avversi non erano significativamente differenti nei due gruppi (10,6% vs 8,5%, $p=0,57$). Gli autori hanno concluso che il trattamento con teriparatide è associato ad un miglioramento clinico nei pazienti con grave osteoporosi, pur riconoscendo che i risultati dello studio devono essere interpretati con cautela dato che l'assegnazione per il trattamento non è stata randomizzata.¹³

Eventi avversi

Il teriparatide è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata. Gli effetti collaterali includono: mal di testa, nausea, vertigini e ipotensione posturale.

Calcitonina

La calcitonina è stata utilizzata in passato per il trattamento dell'osteoporosi e di altre patologie osteo-

metaboliche. Attualmente il suo ruolo è stato rivalutato anche in seguito ad evidenze che hanno mostrato un aumento del rischio di cancro nelle terapie a lungo termine, pertanto l'autorizzazione all'uso di calcitonina per il trattamento dell'osteoporosi è stata ritirata nel Regno Unito e in Europa.

Terapia ormonale sostitutiva (HRT)

La terapia ormonale sostitutiva viene definita come una terapia a base di estrogeni o combinazioni estrogeno/progestiniche che ha come scopo quello di sostituire la fisiologica ridotta produzione di tali ormoni durante il periodo post-menopausale. La perdita di massa ossea riscontrata in menopausa è direttamente associata alla riduzione della produzione di estrogeni causata dall'insufficienza ovarica.¹⁴⁷ La supplementazione con estrogeni pertanto costituisce un valido approccio terapeutico nel periodo peri- e post-menopausale contro l'osteoporosi.¹⁴⁸ Sebbene tali terapie abbiano dimostrato ridurre il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore, si preferisce limitarne l'utilizzo alle giovani donne in menopausa ad alto rischio di fratture a causa del rapporto rischio/beneficio sfavorevole nelle donne anziane.

Dati di efficacia

Marjoribanks, in una cochrane del 2012, ha valutato l'efficacia della terapia ormonale sostitutiva a lungo termine nella donna in peri- e post-menopausa. La revisione sistematica ha incluso dati provenienti da 23 studi focalizzando l'attenzione su vari obiettivi quali: l'incidenza delle fratture di femore, delle fratture vertebrali e delle fratture totali clinicamente diagnosticate.¹⁴⁹ Sia la terapia con estrogeni che la terapia ormonale combinata è stata associata ad una significativa riduzione del rischio di frattura di femore. C'è stata una riduzione nelle donne che prendevano solo estrogeni del 36% del rischio di fratture di femore a 7.1 anni di follow-up (RR 0,64, 95% CI 0,45-0,93). Il beneficio della terapia ormonale sostitutiva non è stata mantenuta durante il prolungamento del follow-up a 10.7 anni. C'è stata anche una riduzione del 32% del rischio di frattura di femore associata a terapia ormonale sostitutiva combinata a 5,6 anni di follow-up (RR 0,68, 95% CI 0,48-0,97), ma non nel follow-up da 1 a 4 anni. C'è stata, inoltre, una riduzione delle fratture vertebrali nelle donne che assumevano terapia ormonale sostitutiva solo estrogenica (RR 0,62, 95% CI 0,42-0,93) e terapia ormonale combinata HRT (RR 0,68, 95% CI 0,58, 0,97). C'è stata, concludendo, una significativa riduzione del rischio di fratture totali nelle donne che assumevano terapia estrogenica (RR 0,73, 95% CI 0,65 -0,80) e terapia ormonale sostitutiva combinata (RR 0,78; 95% CI 0,71-0,85).

Tale revisione ha valutato anche i principali rischi

cardiovascolari associati all'uso della terapia ormonale sostitutiva. Non è stata dimostrata nessuna differenza statisticamente significativa nella mortalità totale o per ictus, cancro colon-rettale e carcinoma endometriale tra i gruppi trattati con terapia ormonale sostitutiva o placebo. Inoltre non è stata trovata nessuna differenza statisticamente significativa nella mortalità da cancro alla mammella tra i gruppi che hanno ricevuto terapia HRT e placebo durante il follow-up a 1 e 5,6 anni. Nel gruppo trattato con la terapia ormonale sostitutiva combinata sono state registrate nel follow-up a 11 anni più morti per cancro al seno rispetto al placebo, infatti il rischio assoluto di cancro della mammella aumenta di 1 su 1000 nel gruppo controllo e 3 su 1000 (95% CI 1-6) nel gruppo HRT. Non è stata rilevata nessuna differenza statisticamente significativa nelle morti per cancro del polmone tra i gruppi che ricevevano solo gli estrogeni come HRT rispetto al placebo; ciò nonostante le donne del gruppo di intervento avevano una maggiore probabilità di morire per cancro ai polmoni (RR 1.74, 95% CI 1.19-2.57) o di tumore non a piccole cellule (RR 1.91, 95 % CI 1,24-2,95) rispetto al gruppo placebo. Questo risultato è stato indipendente dall'abitudine tabagica.

L'uso di estrogeni o della terapia ormonale sostitutiva combinata è stato associato ad un aumento statisticamente significativo del rischio di ictus o di TEV. I dati raccolti da due studi clinici hanno indicato un rischio relativo di TEV pari a 4,28 (95% CI 2,49-7,34) a un anno; il rischio di tromboembolismo è diminuito nel corso del tempo.

Eventi avversi

Ci sono buone evidenze che la terapia ormonale sostitutiva previene le fratture nelle donne in post-menopausa, ma il rischio di eventi avversi, tra cui le malattie cardiovascolari e il cancro, è aumentato nelle donne anziane e nella terapia a lungo termine. Le prove disponibili non consentono di definire le fasce di età che possano trarre benefici da questa terapia e la MHRA ha raccomandato che la decisione di prescrivere la terapia ormonale sostitutiva dovrebbe essere basata su una valutazione approfondita dei potenziali benefici e rischi del trattamento per ogni donna.¹⁵⁰ Si osserva, inoltre, che gli studi per valutare i rischi della terapia ormonale sostitutiva nelle donne con menopausa precoce sono limitati, tuttavia il rischio di eventi avversi in tali donne è basso e il rapporto rischio/beneficio risulta essere più favorevole rispetto alle donne più anziane.

Tibolone

Il tibolone è un modulatore enzimatico selettivo degli estrogeni (SERM), presenta proprietà estrogeniche, progestiniche ed androgeniche e migliora i sintomi della menopausa.

Dati di efficacia

Al dosaggio di 1,25 mg/die il tibolone è stato confrontato col placebo in uno studio randomizzato comprendente 4538 donne in post-menopausa di età compresa tra 45 e 85 anni con un T-score pari o inferiore a 2,5 a livello della colonna vertebrale o del collo femore o che avevano avuto una frattura vertebrale e un T score di 2. Tutti i pazienti reclutati hanno ricevuto una supplementazione di calcio e vitamina D. Rispetto al placebo, il tibolone ha ridotto il rischio di fratture vertebrali (RR 0.55, 95 % CI 0,41-0,74) e di fratture non vertebrali (RR 0.74, 95% CI 0,58-0,93) in un follow-up di tre anni. Inoltre il rischio di cancro del colon (RR 0,31, 95% CI 0,12-0,96) e della mammella (RR 0,32, 95% CI 0,13-0,80) sono risultati ridotti.¹⁵¹

Raloxifene

Il raloxifene è anch'esso un modulatore selettivo del recettore degli estrogeni (SERM) e inibisce il riassorbimento osseo. È indicato per il trattamento e la prevenzione dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa alla dose di 60 mg al giorno, può essere assunto in qualsiasi momento, indipendentemente dai pasti¹¹¹ e riduce il rischio di fratture vertebrali. Non è stata evidenziata una riduzione delle fratture non vertebrali e di anca. Il raloxifene può essere considerato come opzione terapeutica per la prevenzione delle fratture vertebrali in donne in post-menopausa quando altri trattamenti sono controindicati o inefficaci.

Il raloxifene è controindicato nelle donne in età fertile, con storia clinica di tromboembolismo venoso o sanguinamento uterino inspiegato, insufficienza epatica e renale. Deve essere usato con cautela in donne con una storia di ictus o con fattori di rischio per ictus. Gli effetti collaterali includono: crampi alle gambe, edema e sintomi vasomotori. È stato evidenziato un aumento del rischio di tromboembolia venosa soprattutto nei primi mesi di trattamento. Negli studi di fase III le donne trattate con raloxifene hanno mostrato un rischio significativamente ridotto di sviluppare il cancro della mammella.

Dati di efficacia

Una meta-analisi ha incluso due trials (RCT) in cui donne in post-menopausa sono state randomizzate al trattamento con raloxifene o con placebo. Nello studio sono state analizzate separatamente le donne che avevano una precedente frattura vertebrale da quelle affette da osteoporosi ma senza precedenti fratture e il raloxifene è risultato sempre significativamente più efficace rispetto al placebo nel prevenire le fratture vertebrali.

Una meta-analisi di 2 studi condotta su 7793 pazienti ha mostrato che non c'era una differenza statisticamente significativa tra raloxifene e placebo nella

prevenzione di fratture non vertebrali e di femore.¹¹⁰ In una RCT di 10101 donne in menopausa con malattie coronariche o con fattori di rischio per malattie coronariche il raloxifene ha ridotto l'incidenza di carcinoma mammario.¹⁵²

Tuttavia alcuni studi hanno evidenziato che il trattamento con raloxifene determina un aumento dell'incidenza di TVP, di embolia polmonare e di ictus rispetto al placebo.^{152,153}

Nota 79

La Nota della Commissione Unica del Farmaco (CUF) dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) numero 79 del 2009/2010 (revisionata e modificata nel 2015)^{61,154} ha introdotto da tempo una serie di norme per la prescrivibilità a carico del SSN dei farmaci registrati per il trattamento dell'osteoporosi. Innanzitutto va ricordato che l'applicazione della nota prevede che:

- il trattamento farmacologico dell'osteoporosi sia a carico del SSN solo per quei pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato da giustificare gli inevitabili rischi connessi a trattamenti di lungo termine,
- la nota va applicata a tutti i soggetti di età superiore a 50 anni, a prescindere dal sesso, in cui sia previsto un trattamento corticosteroidico della durata di più di tre mesi a dose superiore a 5 mg/die di prednisone (o altri corticosteroidi),
- i pazienti con pregresse fratture osteoporotiche sono quelli più a rischio di ulteriori fratture e pertanto ad essi va applicata la nota,

- la nota può essere sempre applicata qualora vi sia, sempre in soggetti di età superiore a 50 anni, una riduzione della massa ossea determinata dalla lettura di una valutazione densitometrica. In sostanza si deve stimare un rischio di frattura mediante il riscontro di valori ridotti di T-score della BMD attuabile o con il metodo DEXA o con il metodo ad ultrasuoni (ricordando però che tale metodica può essere effettuata solo in sede periferica come falangi, polso, rotula, calcagno).

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio di frattura osteoporotica.¹⁵⁴

- prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore (Tabella 3),
- prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche non vertebrali e non femorali (Tabella 4),
- prevenzione primaria in donne in menopausa o uomini di età ≥ 50 anni a rischio elevato di frattura (Tabella 5).

La nota specifica che:

- il passaggio dalla prima scelta del trattamento alla successiva richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente o, nel caso del teriparatide, la fine del periodo di trattamento massimo consentito. Da valutarsi la modifica della scelta terapeutica anche in caso di frattura osteoporotica vertebrale o di femore nonostante trattamenti praticati per almeno un anno con i farmaci della classe precedente.

Tabella 3. Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore.

Condizione	Trattamento I scelta	II scelta	III scelta
1-2 fratture	Risendronato, Alendronato Zoledronato(±vit. D)	Ibandronato, Denosumab, Raloxifene	Ranelato di stronzio
≥ 3 fratture	Teriparatide	Zoledronato, Denosumab	Alendronato (±vit. D), Risendronato, Ibandronato, Stronzio ranelato
≥1 frattura + T-score colonna o femore ≤ -4			
≥1 frattura + trattamento > 12 mesi con prednisone o equivalenti ≥ 5 mg/die			
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in nota 79 da almeno un anno			

Tabella 4. Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche non vertebrali o non femorali.

Condizione	Trattamento I scelta	II scelta	III scelta
+ T-score colonna o femore ≤ -3	Risendronato, Alendronato Zoledronato(±vit. D)	Ibandronato, Denosumab, Raloxifene	Ranelato di stronzio

- La diagnosi di frattura vertebrale si basa sul criterio di Genant (riduzione di almeno una delle altezze vertebrali di almeno il 20%).
- La valutazione densitometrica deve essere fatta a livello di colonna lombare e/o femore con tecnica DXA presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.
- Lo zoledronato è prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate.
- Per il denosumab la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, rinnovabile, della durata di 12 mesi da parte di medici specialisti (internista, ortopedico, reumatologo, fisiatra, geriatra, endocrinologo, ginecologo, nefrologo), Universitari o delle Aziende Sanitarie.
- Per il ranelato di stronzio la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, rinnovabile, della durata di 12 mesi da parte di medici specialisti (internista, reumatologo, geriatra, endocrinologo), Universitari o delle Aziende Sanitarie. Il ranelato di stronzio va riservato ai pazienti affetti da osteoporosi severa per i quali non esistano alternative terapeutiche.
- Per il teriparatide la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre tre volte (per un totale complessivo di 24 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano. Inoltre:
- prima di avviare la terapia con i farmaci indicati

- nelle Tabelle 3, 4 e 5, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati).^{154,155} È stato documentato inoltre che la carenza di vitamina D può vanificare in gran parte l'effetto dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi.^{154,156,157} La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e l'eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorevoli a traumi;
- la prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci;
 - tutti i principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici.¹⁵⁴

La gestione del paziente con osteoporosi: razionale ed obiettivi

L'osteoporosi è spesso silente finché non è complicata dalle fratture con conseguente disabilità, soprattutto nelle fasce di età più avanzate, per cui risulta essere fondamentale per l'internista un'adeguata prevenzione primaria e secondaria dell'osteoporosi e delle sue complicanze più gravi. Pertanto l'obiettivo di questa monografia è di fornire un corretto approccio metodologico ed un iter diagnostico-terapeutico efficace per ridurre il rischio di osteoporosi e di fratture osteoporotiche.

Tabella 5. Prevenzione primaria in donne in menopausa o uomini di età ≥ 50 anni a rischio elevato di frattura a causa di almeno una delle condizioni sottoelencate.

Condizione	Trattamento I scelta	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisone o equivalente ≥ 5 mg/die	Risendronato, Alendronato Zoledronato(\pm vit. D)	Denosumab	-----
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato (\pm vit. D), Risendronato, Zoledronato, Denosumab	-----	-----
T-score colonna o femore ≤ -4	Alendronato (\pm vit. D), Risendronato	Ibandronato, Zoledronato, Denosumab, Raloxifene	Stronzio ranelato
T-score colonna o femore ≤ -3 + almeno una delle seguenti condizioni: 1) familiarità per fratture di vertebre o femore 2) comorbidità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, Parkinson, sclerosi multipla, grave disabilità motoria)			

La gestione del paziente con osteoporosi: metodologia

Al fine di fornire raccomandazioni Evidence-Based per la gestione del paziente con *osteoporosi*, abbiamo innanzitutto verificato l'esistenza di linee guida in merito.

Abbiamo, pertanto, condotto una ricerca utilizzando i seguenti database di linee guida:

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- ICSI
- NICE (NHS Evidence)
- National Guideline Clearinghouse
- Canadian Medical Association, CMA Infobase
- New Zealand Guidelines Group
- National System Guidelines
- Clinical Practice Guidelines Portal
- EGuidelines.

La ricerca è stata eseguita da tutto il gruppo costituito da sei medici, indipendentemente, utilizzando come key-word il termine *osteoporosis*.

I risultati ottenuti separatamente sono stati, successivamente, confrontati e discussi insieme.

Le linee guida così ottenute sono state valutate utilizzando lo strumento AGREE (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation II)¹⁵⁸ da quattro colleghi - inoltre uno si è dedicato, come vedremo, alla ricerca degli studi per la valutazione post-hoc - in maniera indipendente, al fine di identificare la/e linee guida qualitativamente migliore/i sull'argomento e il cui utilizzo è raccomandabile.

L'AGREE II è costituito da 23 item raggruppati in 6 dimensioni, oltre a 2 item di valutazione complessiva.

Esso è stato, infatti, sviluppato per gestire adeguatamente la variabile qualità delle LG grazie alla valutazione di sei differenti dimensioni o domini; il primo dominio include gli obiettivi e gli ambiti di applicazione, analizza l'obiettivo generale della LG, i quesiti clinico-assistenziali a cui risponde la LG e la popolazione target e comprende gli *items 1-3*; il secondo dominio comprende il coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse verifica l'entità del coinvolgimento di tutti gli stakeholders, oltre che il punto di vista dei potenziali utenti della LG e include gli *items 4-6*; la terza dimensione include il rigore metodologico, analizza metodi e strumenti utilizzati per la ricerca bibliografica, la valutazione critica e la selezione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni cliniche e l'aggiornamento delle LG e comprende gli *items 7-14*; la quarta dimensione riguarda la chiarezza espositiva, esamina il linguaggio, la struttura ed il formato delle LG e comprende gli *items 15-17*; il sesto dominio comprende l'applicabilità delle stesse, analizza le possibili barriere e i fattori facilitanti l'implementazione

delle LG, le possibili strategie per favorirne l'adozione e l'implicazione sulle risorse economiche conseguenti alla loro applicazione e include gli *items 18-21*; infine la sesta dimensione riguarda l'indipendenza editoriale per escludere eventuali conflitti di interesse e comprende gli *items 22-23*. I due items di valutazione complessiva permettono, inoltre, di assegnare un punteggio alla qualità delle linee guida e di raccomandarne o meno l'utilizzo (sì, sì con modifiche, no).

Ciascun autore ha valutato il rispetto dei singoli requisiti con un punteggio da 1 (disaccordo completo) a 7 (accordo completo). I punteggi assegnati da ciascun autore sono stati sommati all'interno dei singoli domini e rapportati con il massimo e il minimo punteggio possibile all'interno del dominio in base al numero di requisiti inclusi e al numero dei valutatori.

Per l'assegnazione dello score di qualità abbiamo fatto riferimento al manuale AGREE II nella sua versione italiana.

Inoltre, un altro autore ha condotto una ricerca post-hoc delle evidenze disponibili in letteratura pubblicate nel 2015 e 2016 al fine di ottenere un elaborato aggiornato.

La gestione del paziente con osteoporosi: risultati

Attraverso i database sopraelencati abbiamo identificato dodici linee guida che sono state successivamente valutate con il metodo AGREE II.¹⁵⁸

I risultati della valutazione sono riportati schematicamente nella Tabella 6 da cui risulta che:

- La linea guida *Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures*¹³ è stata valutata adottabile da tutti i valutatori, tranne uno ed è stata utilizzata tra le linee guida di riferimento per la stesura di questa monografia. Essa ha totalizzato percentuali elevate in quasi tutte le dimensioni, in particolare nella prima il 90%, nella seconda il 97% e nella sesta il 94%; nelle restanti dimensioni ha totalizzato un punteggio compreso tra il 71% e l'86%.
- La linea guida *Osteoporosis Clinical guideline for prevention and treatment. Royal College of Physicians 2014*¹¹¹ è stata giudicata adottabile nel 100% dei casi, seppur per tre valutatori con modifiche. Essa ha raggiunto elevate percentuali nelle diverse dimensioni anche se mai superiori al 90%, in particolare nel primo e sesto dominio l'89% e l'85% rispettivamente, nel secondo e nel quarto il 72% e 78% rispettivamente, infine nel terzo e nel quinto dominio il 66%.
- La linea guida *Diagnosis and treatment of Osteoporosis ICSI 2013*¹⁵⁹ è stata valutata, anch'essa, adottabile dal 100% dei valutatori, anche se per uno con modifiche. Sono stati ottenuti punteggi

Tabella 6. Riepilogo degli score attribuiti dai valutatori alle LG selezionate sull'osteoporosi per le diverse dimensioni secondo lo strumento AGREE II.

LG	Dominio 1 Obiettivo e motivazione (punteggio totale e percentuale)	Dominio 2 Coinvolgimento delle parti interessate (punteggio totale e percentuale)	Dominio 3 Rigore nella elaborazione (punteggio totale e percentuale)	Dominio 4 Chiarezza nell'esposizione (punteggio totale e percentuale)	Dominio 5 Applicabilità (punteggio totale e percentuale)	Dominio 6 Indipendenza editoriale (punteggio totale e percentuale)	Giudizio complessivo (adottabile sì, sì con modifiche, no)
Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures ¹³	77 90%	82 97%	180 77%	74 86%	84 71%	53 94%	Adottabile per 3/4 valutatori, per uno no
Osteoporosis Clinical guideline for prevention and treatment royal college of physicians 2014 ¹¹	76 89%	64 72%	159 66%	69 78%	79 66%	49 85%	Adottabile nel 100% dei casi (per tre valutatori con modifiche)
Diagnosis and treatment of osteoporosis ICSI 2013 ¹⁵⁹	83 99%	76 89%	202 88%	77 90%	93 80%	56 100%	Adottabile nel 100% dei casi (per un valutatore con modifiche)
Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture NICE 2012 ¹²	66 75%	64 72%	157 65%	60 67%	79 66%	46 79%	Adottabile per un valutatore, per due con modifiche, per uno no
Osteoporosis. In: Guidelines for preventive activities in general practice national guideline clearinghouse 2012 ¹⁶⁰	63 71%	48 50%	118 45%	55 60%	44 29%	38 62%	Non adottabile per 3/4 valutatori, Si con modifiche per uno
European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. 2012 ⁸⁷	60 67%	48 50%	120 46%	54 58%	73 59%	39 65%	Non adottabile per 3/4 valutatori, si con modifiche per uno
Osteoporosis screening, diagnosis, and treatment guideline group health. 2011 ¹⁶¹	56 61%	46 47%	122 47%	66 75%	65 51%	38 62%	Adottabile per 3/4 valutatori con modifiche, per uno no
American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. 2010 ³	72 83%	50 53%	141 57%	65 74%	57 43%	39 65%	Adottabile per un valutatore, per due valutatori con modifiche, per uno no
NOFSA Guideline for the diagnosis and management of osteoporosis national osteoporosis foundation of south Africa 2010 ¹⁶²	82 97%	69 79%	176 75%	81 96%	87 74%	51 90%	Adottabile nel 100% dei casi (per due valutatori con modifiche)
Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. 2010 ⁹²	78 92%	58 64%	117 44%	72 83%	72 58%	54 96%	Adottabile nel 100% dei casi con modifiche

Continua nella pagina seguente

- elevatissimi in tutti i domini. In dettaglio è stata ottenuta una percentuale del: 99% nel primo dominio, 89% nel secondo, 88% nel terzo, 90% nel quarto, 80% nel quinto e infine 100% nel sesto.
- La linea guida *Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. NICE 2012*¹² è stata considerata adottabile per un solo valutatore, per due con modifiche e non adottabile per un valutatore. Essa ha ottenuto, nelle sei dimensioni, punteggi compresi tra il 65%, che rappresenta il punteggio più basso ottenuto nel dominio relativo al rigore nell'elaborazione, e il 79%, che è il punteggio più elevato relativo all'indipendenza editoriale.
 - La linea guida *Guidelines for preventive activities in general practice. National Guideline Clearinghouse 2012*¹⁶⁰ è stata considerata non adottabile per $\frac{3}{4}$ dei valutatori e soltanto per uno adottabile con modifiche. Essa ha totalizzato percentuali piuttosto basse in tutte le dimensioni, in particolare il punteggio più basso è stato ottenuto nel dominio 5 con una percentuale del 29%, mentre quello più alto nel dominio 1 con una percentuale del 71%.
 - Anche la linea guida *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. 2012*⁸⁷ è stata giudicata non adottabile per tutti i valutatori eccetto uno che l'ha considerata adottabile con modifiche; essa ha totalizzato nelle sei dimensioni delle percentuali comprese tra il 46% (percentuale più bassa) per il dominio 3 e il 67% (percentuale più alta) per il dominio 1.
 - La linea guida *Osteoporosis Screening, Diagnosis, and Treatment Guideline. Group Health. 2011*¹⁶¹ è stata valutata adottabile con modifiche per il 75% dei valutatori e per il 25% non adottabile. Le percentuali ottenute nei singoli domini sono state comprese tra il 47% per i domini 2 e 3, relativi rispettivamente al coinvolgimento delle parti interessate e al rigore nell'elaborazione, e il 75% per il dominio 4.
 - La linea guida *American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. 2010*³ è stata considerata adottabile nel 25% dei valutatori, adottabile con modifiche nel 50% e non adottabile nel 25%, totalizzando delle percentuali piuttosto eterogenee nelle sei dimensioni con la percentuale più elevata, pari all'83%, per il dominio 1 e la percentuale più bassa, pari al 43%, per il dominio 5.
 - La linea guida *NOFSA Guideline for the Diagnosis and Management of Osteoporosis National Osteoporosis Foundation of South Africa 2010*¹⁶² è stata valutata adottabile nel 100% dei valutatori, anche se per due valutatori con modifiche. I punteggi ottenuti nelle sei dimensioni sono elevati, in particolare superiori al 90% per il dominio 1 (97%), il dominio 4 (96%) e il dominio 6 (90%).
 - La linea guida *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. 2010*² è stata giudicata adottabile con modifiche per tutti i valutatori; è stata ottenuta la percentuale più alta nelle dimen-

Tabella 6. Segue dalla pagina precedente

LG	Dominio 1 Obiettivo e motivazione (punteggio totale e percentuale)	Dominio 2 Coinvolgimento delle parti interessate (punteggio totale e percentuale)	Dominio 3 Rigore nella elaborazione (punteggio totale e percentuale)	Dominio 4 Chiarezza nell'esposizione (punteggio totale e percentuale)	Dominio 5 Applicabilità (punteggio totale e percentuale)	Dominio 6 Indipendenza editoriale (punteggio totale e percentuale)	Giudizio complessivo (adottabile) sì, sì con modifiche, no
Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and older men. The royal australian college of general practioners 2010 ¹⁶³	72 83%	50 53%	176 75%	79 93%	76 62%	38 62%	Adottabile per un valutatore, per due valutatori con modifiche, per uno no
Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada canadian task force on preventive health care 2010 ¹⁶⁴	49 51%	30 25%	93 32%	56 61%	38 23%	31 48%	Non adottabile per $\frac{3}{4}$ valutatori, sì con modifiche per uno

- sioni 1 (92%) e 6 (96%) e la percentuale più bassa nel dominio 3 (44%).
- La linea guida *Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and older men. The Royal Australian College of General Practitioners. 2010*¹⁶³ è stata valutata adottabile nel 25% dei valutatori, adottabile con modifiche nel 50% e non adottabile nel 25%, totalizzando delle percentuali variegata nelle sei dimensioni: molto alta nel dominio 4 (93%) e più bassa nel dominio 3 (53%).
 - Infine la linea guida *Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada. Canadian Task Force on Preventive Health Care. 2010*¹⁶⁴ è stata giudicata non adottabile per tutti i valutatori tranne uno che l'ha valutata adottabile con modifiche. Essa ha ottenuto percentuali basse in tutti i domini (inferiori al 50%), tranne nel dominio 1 (51%) e 4 (61%).

Valutazione post hoc

Al fine di aggiornare le evidenze riportate dalle *guidelines* è stata effettuata un'ulteriore ricerca sul principale database online (Medline) sugli articoli pubblicati nel 2015-2016. La ricerca è stata ristretta ai soli articoli scritti in lingua inglese, applicando come filtro l'argomento *osteoporosis* e considerando studi clinici randomizzati e controllati, metanalisi e reviews.

Sono stati inclusi studi riguardanti pazienti adulti ed esclusi quelli di età pediatrica. Sono stati esclusi case reports e case series.

Nella nostra valutazione post-hoc abbiamo schematicamente suddiviso gli studi clinici randomizzati e controllati, le metanalisi e le reviews analizzate in quattro differenti tematiche che sono: Epidemiologia; Etiopatogenesi; Diagnosi; Terapia.

Epidemiologia

Nello studio condotto da Hopkins *et al.*¹⁶⁵ è stato stimato che il costo attuale della patologia osteoporotica in Canada sia raddoppiato (\$4.6 miliardi) rispetto alla stima precedente (\$2.3 miliardi) a causa del miglioramento dell'acquisizione dei dati dai servizi che gestiscono una frattura: pronto soccorso, ammissione a istituzioni di cura per acuti e non acuti, riabilitazioni, supporto domestico o residenze a lungo termine. Sono stati utilizzati differenti database nazionali per l'anno fiscale terminato il 31 Marzo 2011 (FY 2010/2011) relativi a istituti di cura per acuti, visite di emergenza, day surgery, ricoveri per riabilitazione, cure complesse di continuità e dati nazionali sulle forniture di farmaci per l'osteoporosi. Ai dati nazionali mancanti sono stati aggiunti dati forniti da sondaggi provinciali e nella comu-

nità. Le fratture attribuibili ad osteoporosi per i canadesi >50 anni sono state identificate tramite il codice ICD-10-CA. I costi sono stati espressi in valuta del 2014. Dall'analisi dei risultati è emerso che nell'anno fiscale 2010/2011, il numero di fratture attribuibili all'osteoporosi è stato 131.443, con 64.884 ricoveri in acuto e 983.074 giorni di ricovero. I costi in acuto sono stati \$1.5 miliardi, con un incremento del 18% dal 2008. Il costo della terapia a lungo termine è stato 33.4 volte rispetto alla stima precedente (\$31 milioni contro \$1.03 miliardi) a causa del miglioramento nell'acquisizione dei dati. Inoltre il costo per la riabilitazione ed i re-ricoveri è aumentato di 3.4 volte, mentre la spesa per i farmaci è diminuita del 19%. Il costo totale per l'osteoporosi è stato superiore a \$4.6 miliardi, un incremento dell'83% rispetto alle stime del 2008. In conclusione i nuovi dati canadesi sulle cure domestiche e a lungo termine hanno fornito una migliore stima del costo dell'osteoporosi in Canada e questo suggerisce che le stime del 2008 erano seriamente sottostimate.

L'osteoporosi, come abbiamo già detto, è un grave problema di salute globale, in particolare nelle strutture di assistenza a lungo termine (LTC). Nonostante la disponibilità di linee guida cliniche efficaci per prevenire l'osteoporosi e le fratture ossee, poche residenze di LTC in realtà aderiscono a queste raccomandazioni pratiche per tale motivo Alamri *et al.*¹⁶⁶, nel loro studio, hanno identificato gli ostacoli alla realizzazione di procedure basate sull'evidenza per la prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture in strutture di LTC e hanno promosso strategie per affrontare questi ostacoli. È stata effettuata un'analisi qualitativa dei piani d'azione formulati da team di Comitati Consultivi Professionali (PAC) di 12 strutture di LTC nel braccio di intervento dello studio sulla vitamina D e l'osteoporosi (VIDOS) in Ontario, Canada. I team PAC sono stati composti da dirigenti medici, amministratori, direttori di cura, farmacisti, dietologi e altro personale. L'analisi del contenuto tematico è stata effettuata per identificare i temi chiave che emergono dai piani d'azione. I team delle LTC hanno identificato diversi ostacoli, tra cui la mancanza di informazioni educative e di risorse prima dell'intervento del VIDOS, la difficoltà ad ottenere informazioni sul paziente necessarie per la valutazione del rischio di frattura e la prescrizione inconsistente di vitamina D e calcio al momento del ricovero. La raccomandazione più frequentemente suggerita è stata quella di stabilire e rispettare gli ordini di ammissione standard per quanto riguarda la vitamina D, il calcio e le terapie per l'osteoporosi, migliorare l'utilizzo di cartelle cliniche elettroniche per l'osteoporosi e la valutazione del rischio di frattura e richiedere che la salute delle ossa sia un argomento delle revisioni trimestrali e delle conferenze multidisciplinari. Questo studio qualitativo ha pertanto individuato diverse bar-

riere importanti e fornito delle raccomandazioni pratiche per migliorare le linee guida di prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture nelle strutture di LTC.

Inoltre uno studio retrospettivo di Benzvi *et al.*¹⁶⁷ ha valutato una grande organizzazione sanitaria per la prevenzione secondaria dell'osteoporosi dopo fratture da fragilità ossea del radio distale. La popolazione studiata è rimasta non diagnosticata e non trattata nonostante la capacità del sistema di fornire un'adeguata assistenza. Questi pazienti dovrebbero essere considerati specificamente per uno sforzo multidisciplinare globale di prevenzione, dal momento che le fratture osteoporotiche del polso comportano un alto rischio di successive fratture da fragilità e, nonostante le opzioni terapeutiche e i sistemi in grado di fornire una prevenzione secondaria, questi pazienti non sono sempre trattati in modo appropriato. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare il trattamento riservato a seguito di una frattura da fragilità del radio distale. È stata effettuata una revisione retrospettiva di fratture dopo l'intervento chirurgico. Le radiografie e il meccanismo della lesione hanno individuato le fratture da fragilità. Sono stati valutati 82 pazienti. L'età media era di 64 (10.2) anni. Il periodo di follow-up dopo la frattura indice è stato di 25.2 mesi (SD=4.6). Il 28% dei pazienti ha avuto una seconda frattura da fragilità; 7 hanno subito una successiva frattura all'interno del periodo di follow-up (8,5%) e 16 (19,5%) si sono fratturati prima della frattura indice. Il tempo medio dalla frattura primaria alla frattura indice è stato di 50 (42) mesi. Il 47% dei pazienti con una frattura aggiuntiva ha ricevuto una diagnosi di osteoporosi o osteopenia, mentre il 24,6% dei pazienti senza una frattura supplementare ha ricevuto questa diagnosi ($p=0,049$). Nessun paziente è stato indirizzato ad un endocrinologo o a un programma di prevenzione secondaria al momento della dimissione. Soltanto il 21% dei pazienti è stato trattato per l'osteoporosi. Con scarsa probabilità i pazienti hanno ricevuto una valutazione e un trattamento appropriato per la prevenzione secondaria delle fratture da fragilità, pertanto si è concluso che un piano di trattamento basato sul sistema per la prevenzione dell'osteoporosi dovrebbe essere attuato; inoltre dal momento che si verificano fratture del radio distale nelle fasi iniziali dell'osteoporosi, queste fratture dovrebbero essere considerate con attenzione per la prevenzione secondaria.

Etiopatogenesi

La sindrome metabolica (SM) e l'osteoporosi rappresentano due importanti problemi sanitari in tutto il mondo. La sindrome metabolica è una costellazione di condizioni mediche che consistono in obesità centrale, iperglicemia, ipertensione e dislipidemia, in cui ciascuno agisce sul tessuto osseo in modi diversi. La prevalenza crescente della SM e dell'osteoporosi nella

popolazione, insieme ai risultati controversi sul rapporto tra entrambe le condizioni, suggerisce l'importanza di ulteriori indagini e approfondimenti su questo argomento. In questa review,¹⁶⁸ Wong *et al.* hanno valutato le prove disponibili sugli effetti di ogni componente della sindrome metabolica sul metabolismo osseo. Studi precedenti hanno suggerito come le due condizioni abbiano condiviso alcuni percorsi di fondo comuni, che comprendono la regolazione dell'omeostasi del calcio, delle vie di segnale del ligando del recettore attivatore di NF-kB (RANKL) / recettore attivatore del NF-kB (RANK) / osteoprotegerina (OPG) e Wnt- β catenina. In conclusione, la SM può avere un ruolo potenziale nello sviluppo dell'osteoporosi e ulteriori studi sono necessari per dimostrare ulteriormente questa ipotesi.

La review di Rivadeneira *et al.*¹⁶⁹ descrive il ruolo delle tecnologie genomiche nell'identificazione dei determinanti genetici di condizioni monogeniche e complesse tra cui l'osteoporosi e le patologie della massa ossea. Esiste una sovrapposizione tra i geni implicati in forme monogeniche e complesse delle patologie della massa ossea, in gran parte spiegata dal raggruppamento di geni che codificano per i fattori di vie di segnale cruciali per la differenziazione delle cellule mesenchimali, dello sviluppo scheletrico, del rimodellamento osseo e del metabolismo. I numerosi geni rimanenti scoperti meritano studi di follow-up funzionale per chiarire il loro ruolo nella biologia delle ossa. La visione fornita dagli studi genetici sta aiutando l'identificazione di biomarcatori predittivi della malattia, la ridefinizione della malattia, la risposta al trattamento e la scoperta di nuovi bersagli farmacologici per i disturbi scheletrici.

Diagnosi

In questa review di Sheu *et al.*¹⁷⁰ viene descritta l'osteoporosi secondaria, condizione meno comune rispetto all'osteoporosi primaria. Essa può essere sospettata nei pazienti che si presentano con una frattura da fragilità, nonostante non abbiano fattori di rischio per l'osteoporosi. Inoltre, l'osteoporosi secondaria deve essere sospettata se la densità ossea Z-score è -2.5 o inferiore. Va considerata la sede della frattura e la presenza di altri indizi clinici per guidare le indagini alla ricerca di una causa sottostante. I test da utilizzare sono quelli indicati per la causa sospetta; le indagini di base includono: test per il metabolismo osseo e minerale (calcio, fosfato, fosfatasi alcalina, 25-idrossivitamina D, ormone paratiroideo), funzionalità epatica e renale, emocromo completo e ormone stimolante la tiroide. Test più dettagliati possono essere richiesti nei pazienti con osteoporosi grave.

Attualmente, il "gold standard" per la misurazione della densità minerale ossea (BMD) e la diagnosi di

osteoporosi è l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA). Tuttavia, la reale efficacia della DXA è limitata da diversi fattori, tra cui le incertezze intrinseche di accuratezza e i possibili errori di posizionamento del paziente e/o l'analisi dei dati post-acquisizione. L'impiego della DXA è anche limitato dalle problematiche tipiche legate all'utilizzo delle radiazioni ionizzanti (costi elevati, necessità di strutture dedicate e operatori certificati, inadeguatezza per gli screening di popolazione). L'unica alternativa alla DXA disponibile in commercio è rappresentata dall'approccio *ad ultrasuoni quantitativi* (QUS) che sono più economici, portatili, privi di radiazioni, ma non possono essere applicati sui siti anatomici di riferimento (colonna lombare e femore prossimale). Pertanto, la loro utilità clinica documentata è limitata ad applicazioni sul calcagno di pazienti anziani (di età superiore ai 65 anni), in combinazione con fattori di rischio clinici e solo per l'identificazione di soggetti sani a basso rischio di frattura. In studi riportati in letteratura sono state eseguite alcune misurazioni QUS sul femore prossimale, ma il loro significato clinico è in gran parte ostacolato da fattori intrinseci (ad esempio l'ingombro del dispositivo). È stata recentemente introdotta un'innovativa metodologia ad ultrasuoni, che esegue un'analisi combinata di immagini B-mode e dei corrispondenti segnali a radiofrequenza *grezzi* acquisiti durante una scansione ecografica del sito anatomico target di riferimento, fornendo due nuovi parametri: Osteoporosis Score e Fragility Score, indicativi, rispettivamente, del livello di densità minerale ossea e della resistenza delle ossa. Questo articolo di Casciaro *et al.*¹⁷¹ fornisce una breve rassegna dei sistemi disponibili per la diagnosi dell'osteoporosi in contesti di routine clinica, seguita da una sintesi dei risultati della ricerca più promettenti sugli ultimi sviluppi degli ultrasuoni per la diagnosi precoce e la prevenzione delle fratture da osteoporosi.

Terapia

Gupta *et al.*¹⁷² in questa review descrivono le modalità di trattamento più recenti per l'osteoporosi. Le fratture osteoporotiche sono comuni e hanno come risultato un aumento della morbilità e della mortalità. L'esercizio può aiutare a prevenire l'osteoporosi. Può, inoltre, indurre benefici nei pazienti con osteoporosi, ma l'esercizio dovrebbe essere adattato al paziente. La maggior parte degli australiani dovrebbe essere capace di ricevere un'adeguata quantità di calcio con la dieta e la vitamina D dal sole. Supplementi potrebbero essere necessari in alcuni pazienti e sono raccomandati insieme ad altri farmaci per l'osteoporosi. I bisfosfonati e, in alcuni pazienti, il denosumab sono farmaci di prima linea per l'osteoporosi. Il raloxifene e il ranelato di stronzio possono essere presi in considerazione nei pazienti che non possono assumere bisfosfonati o denosumab. Il teripa-

ratide è riservato ai pazienti con osteoporosi severa e l'utilizzo di ranelato di stronzio sta diminuendo a causa dei dubbi sulla sicurezza cardiovascolare.

Inoltre le fratture vertebrali osteoporotiche sono collegate a una peggiore qualità di vita e ad una maggiore mortalità a lungo termine. In un contesto di risorse limitate, la gestione conservativa assume una grande importanza come mezzo primario di trattamento, pertanto Shah *et al.*¹⁷³, in questo studio, hanno valutato l'epidemiologia clinico-patologica delle fratture vertebrali osteoporotiche e prospettivamente l'efficacia della gestione conservativa nel loro trattamento. 30 pazienti arruolati consecutivamente, con diagnosi di frattura vertebrale osteoporotica, sono stati sottoposti ad un protocollo predefinito di trattamento conservativo (riposo a letto, analgesia titolata, farmacoterapia antiosteoporosi, supporto e terapia fisica sotto supervisione) dopo la valutazione dei dati demografici di base e l'esame clinico. I soggetti sono stati valutati ogni tre mesi per nove mesi, utilizzando la scala analogica visiva (VAS) per il dolore alla schiena, l'Oswestry Disability Index (ODI) e i parametri radiologici ed ematologici. L'età media dei pazienti era di $66,9 \pm 7,6$ anni e il rapporto femmine: maschi era di 14:1. Tutte (100%) le donne erano in post-menopausa e il tempo medio dalla menopausa era di $16,75 \pm 8,12$ anni. I disturbi che presentavano erano dolore alla schiena (100%) e deformità (53,33%). Un deficit nervoso è stato osservato in un paziente (3,33%). L'età più alta è stata correlata ad un maggiore crollo vertebrale ($p=0,001$) e ad un più alto angolo di cifosi ($p=0,002$). Nove mesi dopo il trattamento, c'è stata una diminuzione significativa del punteggio VAS ($p < 0,0001$) e del punteggio ODI ($p < 0,0001$), con il punteggio VAS che ha mostrato un miglioramento del 49,25% e il punteggio ODI migliorato del 47,23% rispetto ai valori iniziali. Si è osservato un progressivo aumento di crolli vertebrali ($p=0,0474$) con nessun cambiamento negli angoli di cifosi o scoliosi. A seguito del trattamento c'è stato un aumento consistente della calcemia ($p < 0,0001$), del fosforo ($p < 0,0001$), dei livelli di vitamina D3 ($p < 0,0001$) e una diminuzione dei livelli di ormone paratiroideo ($p < 0,0001$). In conclusione, un trattamento conservativo multidisciplinare è efficace come trattamento primario per i pazienti con fratture vertebrali osteoporotiche, allevia il dolore, riduce la disabilità, riduce la morbilità ed è efficace nel prevenire l'ulteriore progressione clinica, radiologica ed ematologica della malattia.

Ancora Penton *et al.*¹⁷⁴ hanno utilizzato un modello per predire se l'utilizzo di un *patient decision aid* relativo alla terapia con bisfosfonati rappresenti un buon impiego delle risorse sanitarie. Gli autori hanno scoperto che se il *patient decision aid* migliora l'aderenza e incrementa solo marginalmente il tempo che il medico impiega col paziente, allora il *decision aid* è economicamente vantaggioso. È stato osservato che i bisfosfo-

nati riducono il rischio di fratture osteoporotiche e che l'aderenza alla terapia è cruciale, ma subottimale. Uno studio di Montori *et al.*¹⁷⁵ suggerisce che un patient decision aid che facilita le decisioni condivise potrebbe essere efficace nell'aumentare l'aderenza ai bisfosfonati, ma i decision aids hanno un costo in termini di tempo aggiuntivo che il medico spende col paziente. Questo studio prende in considerazione il ruolo emergente del decision aid nel migliorare l'aderenza ai bisfosfonati e il loro costo potenziale per fornire informazioni sulle scelte future e sulle priorità di ricerca. Gli autori dello studio hanno stimato il vantaggio economico ipotetico di un patient decision aid che descrive i benefici e i rischi dei bisfosfonati per i pazienti osteoporotici, tenendo conto del sistema sanitario Canadese. Un modello di microsimulazione di Markov precedentemente sviluppato e validato è stato adattato per includere l'utilizzo di un patient decision aid per supportare la decisione di iniziare la terapia con bisfosfonati e la successiva influenza sull'aderenza e le fratture future. Sono stati considerati i costi del 2014 e i benefici in termini di anni di vita aggiustati per qualità (QALYs). I risultati dello studio di Penton¹⁷⁴ suggeriscono che un patient decision aid che migliori le percentuali di inizio di trattamento o l'aderenza del 20% o una combinazione lineare dei due nelle donne osteoporotiche di età superiore ai 70 anni per un periodo di trattamento di 3 anni avrebbe un rapporto incrementale di costo-efficacia al di sotto di \$50,000/QALY. I patient decision aid hanno il potenziale per essere economicamente vantaggiosi nell'osteoporosi nel momento in cui incrementano l'aderenza alla terapia sotto certe condizioni. Risulterebbe pertanto giustificato il finanziamento di ulteriori ricerche sui costi e sull'efficacia a lungo termine di un patient decision aid che delinea tutte le opzioni di trattamento per i pazienti osteoporotici.

Inoltre i campi elettromagnetici rappresentano un trattamento sicuro, efficace e non invasivo, studiato e utilizzato per molti anni in ortopedia; l'uso clinico comune è la promozione della guarigione della frattura. Gli effetti dei campi elettromagnetici sull'osteoporosi non sono stati adeguatamente discussi. L'equilibrio tra osteoblasti e attività degli osteoclasti nonché l'equilibrio tra la differenziazione osteogenica e la differenziazione adipogenica delle cellule staminali mesenchimali del midollo osseo svolge un ruolo importante nel processo di osteoporosi. Alcuni studi recenti suggeriscono che i campi elettromagnetici hanno un impatto positivo su tali equilibri. In questa review, Wang *et al.*¹⁷⁶ hanno discusso i recenti progressi dei campi elettromagnetici nel trattamento dell'osteoporosi dalla ricerca di base agli studi clinici. Inoltre, sono state delineate le future prospettive di applicazione dei campi elettromagnetici per l'osteoporosi.

Senza terapia anti-risorbittiva le donne in postmenopausa perdono massa ossea dopo sospensione di Teriparatide (TPTD); il trattamento con estrogeni previene

la perdita ossea in questa situazione. Non è noto se le donne in premenopausa con mestruazioni regolari perdano massa ossea dopo l'interruzione di teriparatide. Questo studio di Cohen *et al.*¹⁷⁷ ha mirato a verificare l'ipotesi che le donne in premenopausa con normali mestruazioni e osteoporosi idiopatica (IOP) possano mantenere gli aumenti di densità minerale ossea associati al teriparatide (BMD) dopo la sospensione del farmaco. 21 donne in premenopausa con IOP precedentemente arruolate in uno studio pilota open-label sul teriparatide (20 mcg per 18-24 mesi) hanno avuto notevoli incrementi di BMD a livello della colonna lombare (LS; $10,8 \pm 8,3\%$), dell'anca totale (TH; $6,2 \pm 5,6\%$) e del collo femorale ($7,6 \pm 3,4\%$). Per questo studio, la BMD è stata rimisurata $2,0 \pm 0,6$ anni dopo la cessazione del teriparatide. 15 donne che avevano guadagnato $11,1 \pm 7,2\%$ in LS e $6,1 \pm 6,5\%$ in TH ed erano in premenopausa alla fine della terapia con teriparatide sono state monitorate senza terapia anti-risorbittiva. Due anni dopo aver completato il trattamento con Teriparatide, la BMD è diminuita del $4,8 \pm 4,3\%$ ($p=0,0007$) a livello della colonna lombare. Al contrario, la BMD è rimasta stabile al collo femorale ($-1,5 \pm 4,2\%$) e all'anca ($-1,1 \pm 3,7\%$). Coloro che hanno subito perdita ossea in LS $>3\%$ ($-7,3 \pm 2,9\%$; $n=10$) non differivano da quelle con BMD stabile in LS ($0,1 \pm 1,1\%$; $n=5$) per quanto riguarda l'indice di massa corporea basale, la densità minerale ossea in qualsiasi sede o la durata del follow-up, ma erano significativamente più anziane alla rivalutazione (46 ± 3 vs 38 ± 7 ; $P=0,046$), avevano avuto maggiori aumenti di BMD in LS durante il trattamento con teriparatide e maggiore rimodellamento osseo spongioso su biopsia transiliaca alla valutazione iniziale e al completamento del trattamento con teriparatide. I marcatori sierici del turnover osseo non hanno mostrato differenze all'inizio dello studio o al completamento della terapia con teriparatide, ma tendevano ad essere più alti alla rivalutazione nelle pazienti con perdita ossea post-teriparatide. Questi risultati indicano che le donne in premenopausa con IOP, in particolare quelle con più di 40 anni, potrebbero richiedere un trattamento anti-risorbittivo per prevenire la perdita ossea dopo Teriparatide.

Inoltre, nonostante l'evidenza di un maggior rischio di frattura, gli effetti clinici dei trattamenti per l'osteoporosi nel diabete di tipo 2 (T2D) sono in gran parte sconosciuti. Le analisi post-hoc dello studio osservazionale DANCE (the Direct Analysis of Nonvertebral Fractures in the Community Experience) effettuato da Schwartz *et al.*¹⁷⁸ hanno confrontato pazienti con T2D rispetto a pazienti senza diabete per valutare l'effetto del teriparatide per quanto riguarda i risultati a livello scheletrico e la sicurezza. I pazienti inclusi sono stati uomini e donne con osteoporosi in trattamento ambulatoriale con teriparatide 20 mcg/die per via sottocutanea per 24 mesi e con follow up fino a 24 mesi. Le misure di outcome principali include-

vano l'incidenza di fratture non vertebrali confrontando il trattamento con teriparatide da 0 a 6 mesi con quello a 6 o più mesi, il cambiamento rispetto al baseline della densità minerale ossea, la gravità di mal di schiena e gli eventi avversi gravi. Le analisi hanno incluso 4042 pazienti: 291 con T2D e 3751 senza diabete. L'esposizione al trattamento non differiva nei gruppi. Per i pazienti con T2D, l'incidenza di fratture è stata del 3,5% nei paziente durante il trattamento nei mesi 0-6 e 1,6 dai sei mesi alla fine trattamento (47% del baseline, 95% CI 12-187%); durante periodi di tempo simili, per i pazienti senza diabete, l'incidenza di fratture è stata 3.2 e 1.8 (57% del baseline, il 95% CI 39-83%). Per quanto riguarda i fattori determinanti le fratture durante il trattamento con Teriparatide il diabete non è stato un fattore significativo (p=0,858),

la durata del trattamento è risultata significativa (p=0.003) e l'effetto della durata del trattamento non è stato significativamente differente tra i due gruppi (interazione p=0.792). Gli incrementi di BMD della colonna vertebrale e dell'anca non differivano tra i due gruppi; l'aumento della BMD del collo del femore è stata maggiore nei pazienti con T2D rispetto ai pazienti senza diabete (0,34 e + 0.004g / cm², rispettivamente; p=0,014). La gravità del dolore alla schiena è diminuita in entrambi i gruppi. Il Teriparatide è stato ben tollerato, senza nuove osservazioni riguardo alla sicurezza. In conclusione, nel corso del trattamento con teriparatide, la riduzione dell'incidenza di fratture non vertebrali, l'aumento della BMD e la diminuzione del dolore alla schiena sono state simili nei pazienti non diabetici e in quelli con T2D.

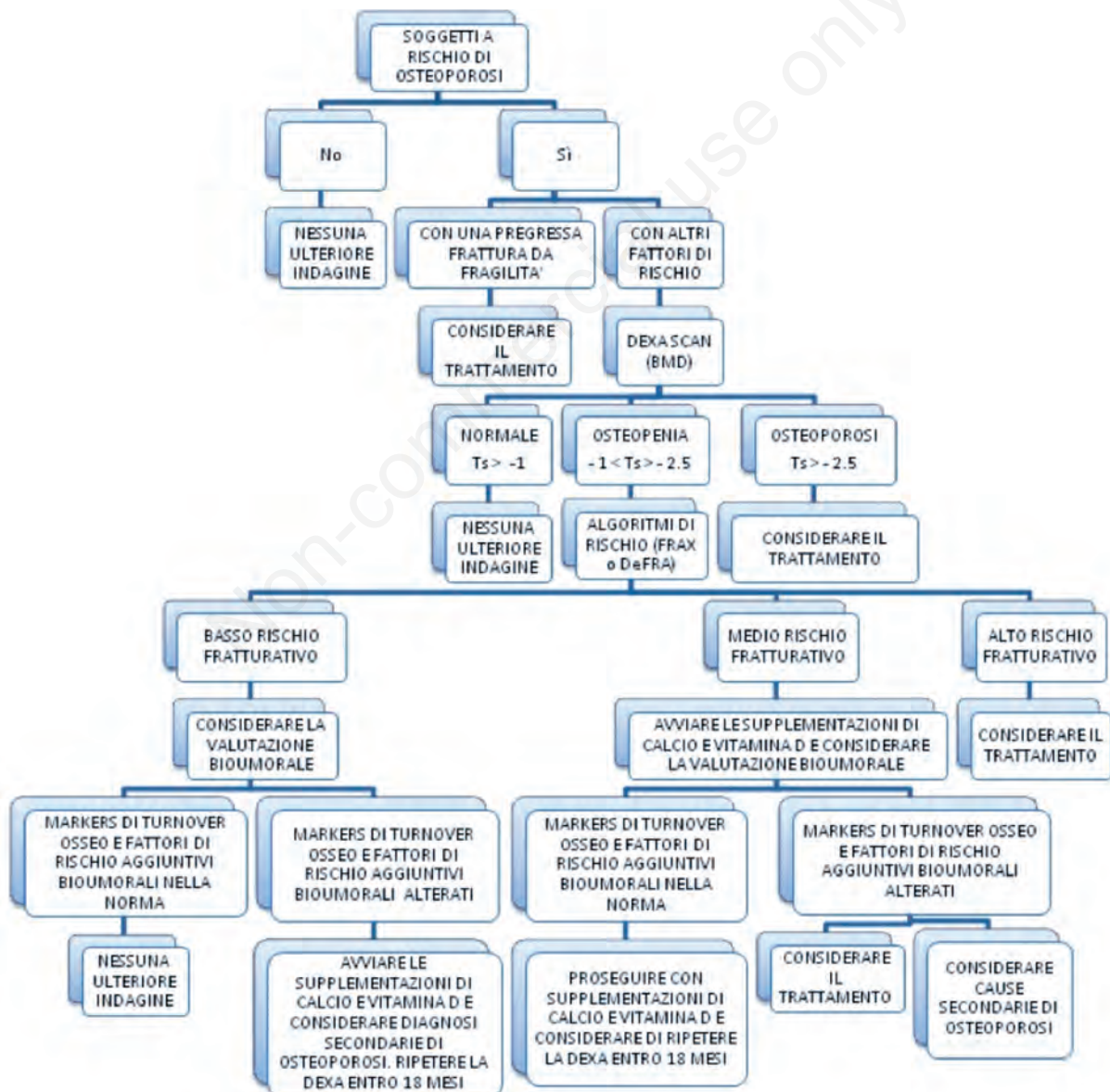


Figura 2. Algoritmo diagnostico.

Infine lo studio di Anastasilakis *et al.*¹⁷⁹ ha avuto l'obiettivo di confrontare i cambiamenti indotti dal denosumab a livello della colonna lombare (LS), del collo femorale (FN), della densità minerale ossea (BMD), dei marcatori ossei e del ligando del recettore attivatore del fattore nucleare kappa B (sRANKL) tra le donne in post-menopausa naïve con ridotta massa ossea (gruppo naïve) e quelle che sono state precedentemente trattate con una singola infusione di acido zoledronico (gruppo post-Zol). Sono stati misurati il propeptide terminale di tipo 1 N-terminale del procollagene (P1NP), il telopeptide C-terminale cross-linking del collagene di tipo 1 (CTX) e i livelli di sRANKL in campioni di siero ottenuti al baseline e a 3, 6 e 12 mesi dopo l'inizio della somministrazione di denosumab. LS, FN e BMD sono stati misurati al baseline e dopo 12 mesi. La BMD di LS ed FN è aumentata significativamente sia nel gruppo naïve che post-Zol ($p < 0,001$ e $p = 0,025$ vs $p < 0,001$ e $p = 0,017$, rispettivamente). Nonostante gli elevati livelli di P1NP e CTX nei pazienti naïve al baseline (entrambi $p < 0,001$), denosumab ha causato diminuzioni simili in entrambi i gruppi al 3° mese, che sono ritornati ai livelli basali del gruppo post-Zol al mese 6° e 12° in tutti i pazienti. Allo stesso modo, i livelli di sRANKL sono diminuiti in modo signifi-

cativo al 3° mese in entrambi i gruppi e sono tornati ai livelli basali ai mesi 6° e 12°. Nei pazienti precedentemente trattati con acido zoledronico, il trattamento sequenziale con denosumab è efficace in termini di aumenti di BMD e soppressione del turnover osseo. Nonostante i livelli di partenza più bassi in pazienti pre-trattati con acido zoledronico, i marcatori ossei sono diminuiti in modo simile in entrambi i gruppi dopo la somministrazione di denosumab, mantenendo la loro reversibilità.

Approccio clinico al paziente con osteoporosi

Il management del paziente con osteoporosi consiste in sei step che sono: 1. identificare i soggetti a rischio mediante un'attenta anamnesi ed un esame obiettivo scrupoloso; 2. effettuare esami emato-chimici e strumentali (DXA); 3. escludere le forme di osteoporosi secondaria; 4. correggere i fattori di rischio modificabili; 5. iniziare un adeguato trattamento farmacologico sulla base del rischio calcolato con gli algoritmi in uso e dei valori del BMD ottenuti mediante DXA; 6. monitorare la risposta alla terapia. Nelle Figure 2 e 3 vengono sinteticamente schematizzati gli algoritmi diagnostici e terapeutici.

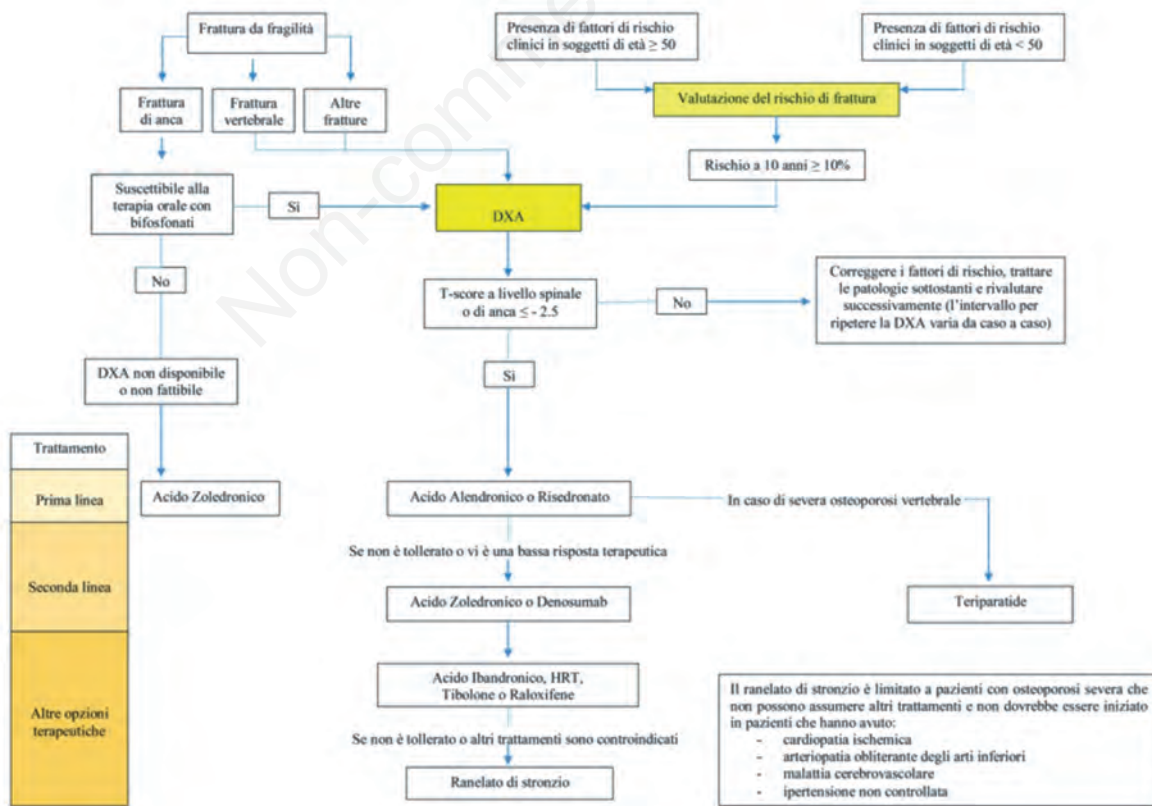


Figura 3. Algoritmo terapeutico.

Conclusioni

L'osteoporosi e le fratture osteoporotiche rappresentano un'importante e frequente causa di disabilità soprattutto nelle fasce di età più avanzate, pertanto risulta necessaria un'adeguata competenza dell'internista nella gestione di questa patologia. Un corretto approccio metodologico, un adeguato protocollo diagnostico ed un efficace trattamento farmacologico e non risultano importanti per la prevenzione primaria e secondaria sia dell'osteoporosi che delle fratture osteoporotiche in modo da ridurre l'incidenza delle fratture e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Bibliografia

1. Kanis JA, on behalf of World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical report. UK: World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield; 2007.
2. Gualano MR, Sferrazza A, Cadeddu C, et al. Epidemiologia dell'osteoporosi post-menopausale nel mondo e in Italia. *Italian Journal of Public Health*, 2011, 8(2),S3-S22.
3. Watt NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2010;16(3).
4. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94(6):646-50.
5. Cooper A, Cooper BB. A treatise on dis-locations, and on fractures of the joints. Churchill. London, United Kingdom. 1822; 425 pp.
6. Schapira D, Schapira C. Osteoporosis: the evolution of a scientific term. *Osteoporos. Int.* 1992;2:164-167.
7. Albright F, Bloomberg E, Smith PH. Postmenopausal osteoporosis. *Trans. Assoc. Am. Physicians.* 1940;55: 298-305.
8. Original Work Group Members. Document History and Development: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. Institute for Clinical Systems Improvement 2013.
9. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000;11(3):192-202.
10. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom* 2013;16(4):455-66.
11. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis International* 2006; 17: 1726-33.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. NICE Clinical Guideline 2012.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. A national clinical guideline. SIGN 2015.
14. Cooper C. National Osteoporosis Foundation. Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 9(2): S2-8.
15. World Health Organisation. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. Report of a WHO Scientific Group. Technical Report Series. Geneva, Switzerland: WHO, 2003:919.
16. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843: 1-129.
17. Adami S, Giannini S, Giorgino R et al. The effect of age, weight, and lifestyle factors on calcaneal quantitative ultrasound: the ESOP study. *Osteoporos Int* 2003;14:198-207.
18. Maggi S, Noale M, Giannini, et al. Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESOP study. *Osteoporos Int* 2006;17(2):237-44.
19. Crepaldi G, Romanato G, Tonin P, et al. Osteoporosis and body composition. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(6 Suppl):42-7.
20. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761-7.
21. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367: 2010-18.
22. Branco JC, Felicissimo P, Monteiro J. Epidemiology of hip fractures and its social and economic impact. A revision of severe osteoporosis current standard of care. *Acta Reumatol Port.* 2009;34(3):475-85.
23. Laires PA, Perelman J, Consciência JG, Monteiro J, Branco JC. Epidemiology of hip fractures and its social and economic impact. An update for 2014. *Acta Reumatol Port.* 2015.
24. Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, et al. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J. Clin. Invest.* 1982;70:716-723.
25. Parfitt AM, Villanueva AR, Foldes J, Rao DS. Relations between histologic indices of bone formation: implications for the pathogenesis of spinal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 1995;10:466-473.
26. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005 Dec;115(12): 3318-25. Review.
27. Lee K, Jessop H, Suswillo R, Zaman G, Lanyon L. Endocrinology: bone adaptation requires oestrogen receptor-alpha. *Nature.* 2003;424:389.
28. Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:1042-1048.
29. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Zmierzczak H, Kaufman JM. Perturbed sex steroid status in men with idiopathic osteoporosis and their sons. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89:4949-4953.
30. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Kaufman JM. Bioavailable estradiol and an aromatase gene polymorphism are determinants of bone mineral density changes in men over 70 years of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88:3075-3081.
31. Kimble RB, Matayoshi AB, Vannice JL, et al. Simulta-

- neous block of interleukin-1 and tumor necrosis factor is required to completely prevent bone loss in the early post-ovariectomy period. *Endocrinology*. 1995;136:3054-3061.
32. Gao Y, Qian WP, Dark K, et al. Estrogen prevents bone loss through transforming growth factor beta signaling in T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004;101:16618-16623.
 33. Hughes DE, Dai A, Tiffée JC, et al. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF- β . *Nat. Med.* 1996;2:1132-1136.
 34. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291:1999-2006.
 35. Ferrari SL, Rizzoli R, Slosman DO, Bonjour JP. Do dietary calcium and age explain the controversy surrounding the relationship between bone mineral density and vitamin D receptor gene polymorphisms? *J. Bone Miner. Res.* 1998;13:363-370.
 36. Morrison NA, George PM, Vaughan T, et al. Vitamin D receptor genotypes influence the success of calcitriol therapy for recurrent vertebral fracture in osteoporosis. *Pharmacogenet. Genomics*. 2005;15:127-135.
 37. Garnero P, Munoz F, Borel O, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with the risk of fractures in postmenopausal women, independently of bone mineral density. The OFELY study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90:4829-4835.
 38. Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, et al. Seasonal periodicity of serum vitamin D and parathyroid hormone, bone resorption, and fractures: the Geelong Osteoporosis Study. *J. Bone Miner. Res.* 2004;19:752-758.
 39. Sambrook PN, Chen JS, March LM, et al. Serum parathyroid hormone is associated with increased mortality independent of 25-hydroxy vitamin d status, bone mass, and renal function in the frail and very old: a cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89:5477-5481.
 40. Gimble JM, Zvonic S, Floyd ZE, Kassem M, Nuttall ME. Playing with bone and fat. *J Cell Biochem* 2006; 98:251-266.
 41. Manolagas SC, Parfitt AM. What old means to bone. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21:369-374.
 42. Knothe Tate ML, Adamson JR, Tami AE, Bauer TW. The osteocyte. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36:1-8.
 43. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, et al. 1999. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr. Rev.* 1999;20:345-357.
 44. Rodan G.A, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption - a hypothesis [letter]. *Calcif. Tissue Int.* 1892;34:311.
 45. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:3597-3602.
 46. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell.* 1998;93:165-176.
 47. Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. *N Engl J Med* 2004; 351:2839-2849.
 48. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1998;12:1260-1268.
 49. Eghbali-Fatoureechi G, Khosla S, Sanyal A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J. Clin. Invest.* 2003;111:1221-1230.
 50. Khosla S, Arrighi HM, Melton LJ 3rd, et al. Correlates of osteoprotegerin levels in women and men. *Osteoporos. Int.* 2002;13:394-399.
 51. Langdahl BL, Carstens M, Stenkjaer L, Eriksen EF. Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2002;17:1245-1255.
 52. Soufi M, Schoppet M, Sattler AM, et al. Osteoprotegerin gene polymorphisms in men with coronary artery disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89:3764-3768.
 53. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ. Res.* 2004;95:1046-1057.
 54. Takayanagi H. Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. *J. Mol. Med.* 2005;83:170-179.
 55. Langdahl BL, Carstens M, Stenkjaer L, Eriksen EF. Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2002;17:1245-1255.
 56. Li X, Liu P, Liu W et al. Dkk2 has a role in terminal osteoblast differentiation and mineralized matrix formation. *Nat Genet.* 2005;37:945-952
 57. Styrkarsdottir U, Cazier JB, Kong A, et al. Linkage of osteoporosis to chromosome 20p12 and association to BMP2. *PLoS Biol.* 2003;1:E69.
 58. Pontieri GM, Lombardi D. Il metabolismo del calcio, del fosforo e del magnesio e le sue alterazioni. In: *Patologia Generale 3° Ed.* Pontieri GM, Russo MA, Frati LE. Piccin. 2008, Tomo II, Capitolo 46, pp.1083-1101.
 59. Smith R, Athanasou NA, Ostlere SJ, Vipond SE. Pregnancy-associated osteoporosis. *SOQJM.* 1995;88(12):865.
 60. Malizos KN, Zibis AH, Dailiana Z, et al. MR imaging findings in transient osteoporosis of the hip. *SOE J Radiol.* 2004;50(3):238.
 61. SIOMMMS. Linee Guida per la Diagnosi, Prevenzione e Terapia dell'Osteoporosi della Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro. 2013.
 62. Johansson H, Oden A, Johnell O, et al. Optimization of BMD measurements to identify high risk groups for treatment- a test analysis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(6):906-13.
 63. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995;332(12):767-73.
 64. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009;339:b4229.
 65. De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(11):1330-8.
 66. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results

- from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2003;14(1):19-26.
67. Silman AJ. Risk factors for Colles' fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2003;14(3):213-8.
 68. Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2012; 344:e3427.
 69. Cheng SY, Levy AR, Lefaiivre KA, et al. Geographic trends in incidence of hip fractures: a comprehensive literature review. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2575-2586.
 70. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22: 477-501.
 71. Bartolozzi E. The natural approach to osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(2):111-5.
 72. Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med* 2008;121(5):406-18.
 73. Ralston SH, Fraser J. Diagnosis and management of osteoporosis. *Practitioner.* 2015;259(1788):15-9, 2.
 74. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med.* 2009; 122(7):599-604.
 75. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13(10):777-787.
 76. Sinigaglia L, Varena M, Girasole G, Bianchi G. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006;32(4):631-58.
 77. Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Review. Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:667-76.
 78. Seriola B, Ferretti V, Sulli A, et al. Serum osteocalcin levels in premenopausal rheumatoid arthritis patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 966: 502-7.
 79. Kinoshita Y. Endocrine disorders and osteoporosis. *Nihon Rinsho.* 2015;73(10):1728-32.
 80. Miller PD. Diagnosis and treatment of osteoporosis in chronic renal disease. *Semin Nephrol.* 2009;29(2):144-55.
 81. Jørgensen NR, Schwarz P. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(2):122-7.
 82. Abe M. Secondary osteoporosis or secondary contributors to bone loss in fracture. *Bone metabolism in hematological disorders. Clin Calcium.* 2013;23(9):1271-7.
 83. Hant FN, Bolster MB. Drugs that may harm bone: Mitigating the risk. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(4):281-8.
 84. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19:385-397.
 85. McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Kanis JA. From relative risk to absolute fracture risk calculation: the FRAX algorithm. *Curr Osteoporos Rep.* 2009;7(3): 77-83.
 86. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:1395-1408.
 87. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY and on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. 2012.
 88. Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone.* 2009;44(5):734-43.
 89. Adami S, Bianchi G, Brandi ML et al. Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: project rationale and description. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(4):561-70.
 90. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D, on behalf of the European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1997;7: 390-406.
 91. Kanis JA, Borgstrom F, Johansson H et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005;16: 581-589.2.
 92. National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis.* Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
 93. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8:1137-1148.
 94. SINU. *Tabella LARN.* 2014.
 95. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *Br Med J* 2010;341: c3691.
 96. Lima GA, Damião P, Lima A et al. Calcium intake: good for the bones but bad for the heart? An analysis of clinical studies. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60 (3):252-63.
 97. Pramyothin P, Holick MF. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(2):139-50.
 98. Rendina D, De Filippo G, Muscariello R, et al. Vitamin D and cardiometabolic disorders. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2014;21(4):251-6.
 99. Mathias W, Holick MF. Vitamin D—Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients.* 2013; 5(1): 111-148.
 100. Maïmoun L, Sultan C. Effects of physical activity on bone remodeling. *Metabolism.* 2011;60(3):373-88.
 101. Castrogiovanni P, Trovato FM, Szychlińska MA, et al. The importance of physical activity in osteoporosis. From the molecular pathways to the clinical evidence. *Histol Histopathol.* 2016;17:11793.
 102. Sun Z, Chen H, Berger MR, et al. Effects of tai chi exercise on bone health in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016;23.
 103. Szule P, Feyt C, Chapurlat R. High risk of fall, poor physical function, and low grip strength in men with fracture—the STRAMBO study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(3):299-311.
 104. Hars M, Biver E, Chevalley T, et al. Low Lean Mass Predicts Incident Fractures Independently From FRAX: a Prospective Cohort Study of Recent Retirees. *J Bone Miner Res.* 2016;2.

105. Truntzer J, Vopat B, Feldstein M, Matityahu A. Smoking cessation and bone healing: optimal cessation timing. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2015;25(2):211-5.
106. Bone density measurement--a systematic review. A report from SBU, the Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *J Intern Med Suppl.* 1997; 739:1-60.
107. Johnston JD. Smokers have less dense bones and fewer teeth. *J R Soc Health.* 1994;114(5):265-9.
108. Pisani P, Renna MD, Conversano F, et al. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World J Orthop.* 2016;18(7(3):171-81.
109. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1.
110. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline 'Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk'. London: NICE; 2008.
111. National Osteoporosis Guideline Group on behalf of the Bone Research Society, British Geriatrics Society, British Orthopaedic Association, British Orthopaedics Research Society, British Society of Rheumatology, National Osteoporosis Society, Osteoporosis 2000, Osteoporosis Dorset, Primary Care Rheumatology Society, Royal College of Physicians and Society for Endocrinology. *Osteoporosis Clinical guideline for prevention and treatment.* 2014.
112. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296(24):2927-38.
113. Black DM, Cumming SR, Karp DB, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996; 348: 1535-41.
114. Ensrud KE, Barrett-Connor EI, Schwartz A, et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 2004;19:1259-69.
115. de Waure C, Hualano MR, Cadeddu C, La Torre G, Ricciardi W. Approccio terapeutico all'osteoporosi: Efficacia e sicurezza dei trattamenti disponibili. *Italian Journal of Public Health*, 2011. Year 9, Volume 8, Number 2, Suppl.2.
116. Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, Nevitt MC, Black DM, Fracture Intervention Trial Research Group. Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck: the Fracture Intervention Trial. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(3):343-9.
117. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, et al. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2011;12:209.
118. Medicines Health Regulatory Agency. Oral bisphosphonates: oesophageal cancer risk - insufficient evidence of a link. 2010.
119. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2009;32(3):219-28.
120. Mak A, Cheung MW, Ho RC, Cheak AA, Lau CS. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2009;10:113.
121. Bianchi G, Sambrook P. Oral nitrogen-containing bisphosphonates: a systematic review of randomized clinical trials and vertebral fractures. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(9):2669-77.
122. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2008;148(3):197-213.
123. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2007;18(8):1023-31.
124. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):654-61.
125. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(1):237-45.
126. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone.* 2003;32(2):120-6.
127. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2004;75(6): 462-8.
128. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int.* 2008;19(3):365-72.
129. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women: hip intervention program study group. *N Engl J Med.* 2001;344(5):333-40.
130. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012;27(2):243-54.
131. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Megaziners JS, et al. Zoledronic Acid in reducing clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357(18) 1799-809.
132. Colón-Emeric CS, Caminis J, Suh TT, et al. The HORIZON Recurrent Fracture Trial: design of a clinical trial in the prevention of subsequent fractures after low trauma hip fracture repair. *Curt Med Res Opin* 2004; 20: 903-10.
133. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809-22.
134. Colón-Emeric CS, Mesenbrink P, Lyles KW, et al. Potential mediators of the mortality reduction with zole-

- dronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):91-7.
135. Medicines Health Regulatory Agency. Denosumab: minimising the risk of osteonecrosis of the jaw; monitoring for hypocalcaemia - updated recommendations. 2014.
 136. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012;27(3):694-701.
 137. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65.
 138. von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, et al. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(2):178-86.
 139. Medicines Health Regulatory Agency. Strontium ranelate. 2014.
 140. Seeman E, Boonen S, Borgstrom F, et al. Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age. *Bone.* 2010;46(4):1038-42.
 141. Medicines Health Regulatory Agency. Strontium ranelate: risk of serious cardiac disorders - restricted indications, new contraindications, and warnings. 2014.
 142. Medicines Health Regulatory Agency. Strontium ranelate: cardiovascular risk - restricted indication and new monitoring requirements. 2014.
 143. European Medicines Agency. PTH (parathyroid hormone): withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. 2014.
 144. Adami S, Bertoldo F, Brandi ML. Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. *Reumatismo.* 2009;61 (Suppl X).
 145. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1434-41.
 146. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med.* 2004;164:2024-30.
 147. De Villiers TJ. Bone health and osteoporosis in postmenopausal women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23(1):73-85.
 148. Nelson HD. U.S. Hormone Replacement Therapy and Osteoporosis. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2002.
 149. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012;7.
 150. Medicines Health Regulatory Agency. Hormone-replacement therapy: updated advice. 2014.
 151. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2008;359(7):697-708.
 152. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355(2):125-37.
 153. Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2008;99(2):338-42.
 154. Determinazione AIFA n. 589/2015 - Modifiche alla nota 79
 155. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Reumatismo.* 2011;63:129-47.
 156. Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009;20:239-44.
 157. Adami S, Isaia G, Luisetto G, et al. Fracture Incidence and Characterization in Patients on Osteoporosis Treatment: The ICARO Study *J Bone Min Res.* 2006;21:1565-1570.
 158. The AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II AGREE II. Maggio 2009. Versione Italiana della Fondazione GIMBE.
 159. Florence R, Allen S, Benedict L, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. 2013.
 160. National Guideline Clearinghouse. Osteoporosis. In: Guidelines for preventive activities in general practice. 2012.
 161. Group Health Cooperative. Osteoporosis Screening, Diagnosis, and Treatment Guideline. 2011.
 162. NOFSA Guideline for the Diagnosis and Management of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation of South Africa. 2010.
 163. The National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and older men. The Royal Australian College of General Practitioners. 2010.
 164. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada. Canadian Task Force on Preventive Health Care. 2010.
 165. Hopkins RB, Burke N, Von Keyserlingk C, et al. The current economic burden of illness of osteoporosis in Canada. *Osteoporos Int.* 2016;11.
 166. Alamri SH, Kennedy CC, Marr S, et al. Strategies to overcome barriers to implementing osteoporosis and fracture prevention guidelines in long-term care: a qualitative analysis of action plans suggested by front line staff in Ontario, Canada. *BMC Geriatr.* 2015;15:94.
 167. Benzvi L, Gershon A, Lavi I, Wollstein R. Secondary prevention of osteoporosis following fragility fractures of the distal radius in a large health maintenance organization. *Arch Osteoporos.* 2016;11:20.
 168. Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, Ahmad F, Ima-Nirwana S. The Relationship between Metabolic Syndrome and Osteoporosis: A Review. *Nutrients.* 2016;7:8(6).
 169. Rivadeneira F, Mäkitie O. Osteoporosis and Bone Mass Disorders: From Gene Pathways to Treatments. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(5):262-81.
 170. Sheu A, Diamond T. Secondary osteoporosis. *Aust Prescr.* 2016;39(3):85-7.

171. Casciaro S, Conversano F, Pisani P, Muratore M. New perspectives in echographic diagnosis of osteoporosis on hip and spine. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(2):142-50.
172. Gupta A, March L. Treating osteoporosis. *Aust Prescr.* 2016;39(2):40-6.
173. Shah S, Goregaonkar AB. Conservative Management of Osteoporotic Vertebral Fractures: A Prospective Study of Thirty Patients. *Cureus.* 2016;8(3):e542.
174. Penton H, Hiligsmann M, Harrison M, et al. Potential cost-effectiveness for using patient decision aids to guide osteoporosis treatment. *Osteoporos Int.* 2016;7.
175. Montori VM, Shah ND, Pencille LJ, et al. Use of a decision aid to improve treatment decisions in osteoporosis: the osteoporosis choice randomized trial. *Am J Med.* 2011;124(6):549-56.
176. Wang R, Wu H, Yang Y, Song M. Effects of electromagnetic fields on osteoporosis: A systematic literature review. *Electromagn Biol Med.* 2016;29:1-7.
177. Cohen A, Kamanda-Kosseh M, Recker RR, et al. Bone Density After Teriparatide Discontinuation in Premenopausal Idiopathic Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4208-14.
178. Schwartz AV, Pavo I, Alam J, et al. Teriparatide in patients with osteoporosis and type 2 diabetes. *Bone.* 2016;30.
179. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Efstathiadou ZA, et al. Denosumab in treatment-naïve and pre-treated with zoledronic acid postmenopausal women with low bone mass: Effect on bone mineral density and bone turnover markers. *Metabolism.* 2015;64(10):1291-7.

LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell' *Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*, coordinata dalla Dr.ssa Paola Gnerre.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell' *Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica. La selezione è a cura dell'Editor-in-Chief, Prof. Roberto Nardi.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia e margini* 2,54 cm. *Parole totali*: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la Rassegna (*Review*): i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo, senza acronimi); ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredata da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento alla Dr.ssa Paola Gnerre (e-mail: pgnerre@yahoo.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

La Dr.ssa Gnerre raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: paola.granata@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>).

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager
paola.granata@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via A. Cavagna Sangiuliani 5
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.464340
F: +39.0382.34872



www.pagepress.org
info@pagepress.org

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

Editore: PAGEPress srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5,
27100 Pavia, Italy
www.pagepress.org

Pubblicato: novembre 2016.

Non-commercial use only