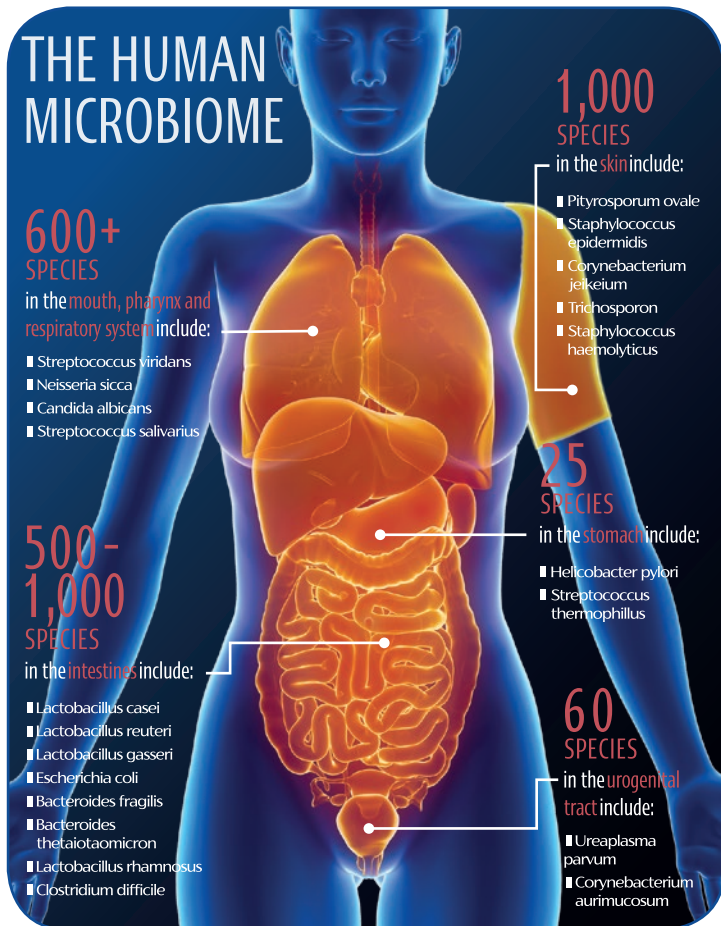




14 Il microbioma polmonare come espressione di interazione uomo-batteri (e non solo)

B. del Prato

27 Ecografia del torace. Il diaframma

G. Balconi

36 Il ruolo delle infezioni virali nelle riacutizzazioni del paziente asmatico

E. Pace, S. Di Vincenzo, A. Verduri

44 Gli effetti dei cambiamenti climatici sulla salute respiratoria

M.E. Di Cicco, R. Cutrera

68 Il polo culturale e scientifico del "Forlanini" di Roma. Una storia bellissima senza lieto fine

F. Belli



*"L'incontro di due
personalità è come
il contatto tra due
sostanze chimiche;
se c'è una qualche
reazione, entrambi
vengono trasformati."
Carl Gustav Jung*

Seminari in rete AIPO (webinar)
Esperienze di crescita professionale a tutto tondo
Accesso diretto alle aule virtuali
Interattività

Collezione Video - aipotube
IL CANALE AIPO SU YOUTUBE

Pneumorama

Periodicità Trimestrale - Numero 98 | Primavera 2020

Direttore Scientifico | Giuseppe Insalaco (PA)

Redazione | Stefania Cerri (MO), Maurizio Cortale (TS), Davide Croce (Castellanza - VA), Renato Cutrera (RM), Fabrizio Dal Farra (VI), Francesco de Blasio (NA), Fausto De Michele (NA), Maria Elisa Di Cicco (PI), Paola Faverio (MB), Chiara Finotti (MI), Sonia Ghizzi (Veruno - NO), Alberto Iotti (MO), Anna Lo Bue (PA), Maria Majori (PR), Silvia Novello (Orbassano - TO), Elisabetta Pace (PA), Mara Paneroni (Lumezzane - BS), Roberto Parrella (NA), Danilo Rocco (NA), Antonio Sacchetta (TV), Antonio Starace (NA), Andrea Toccaceli (AN), Massimo Torre (MI), Alessia Verduri (MO), Michele Vitacca (Lumezzane - BS), Franco Maria Zambotto (BL), Alessandro Zanforlin (BZ), Lina Zuccatosta (AN)

Direttore Responsabile | Antonio Schiavulli (TS)

Segreteria di Redazione | Mirka Pulga
mirka.pulga@sintexservizi.it

Progetto grafico e immagine | SINTEX EDITORIA
grafica@sintexservizi.it

Relazioni esterne e pubblicità | SINTEX EDITORIA
via Antonio da Recanate, 2 - 20124 Milano
Tel. +39 02 66703640
direzione@sintexservizi.it

Stampa | Roto3 Industria Grafica, Castano Primo (MI)

Pubblicazione di SINTEX SERVIZI S.r.l. - Milano

© 2020 SINTEX SERVIZI S.r.l. - Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione di testi e immagini senza il permesso scritto dell'Editore.

Gli Autori autorizzano l'Editore a utilizzare il loro nome per promuovere le loro ricerche scientifiche nel contesto della pubblicazione della rivista. L'Editore non è in nessun caso responsabile delle informazioni fornite dagli Autori. Gli Autori certificano la veridicità e l'esattezza dei contenuti dei loro articoli.
www.sintexservizi.it

Direzione, redazione e amministrazione | SINTEX EDITORIA
via Antonio da Recanate, 2 - 20124 Milano
Tel. +39 02 66703640
editoria@sintexservizi.it

Abbonamenti | Abbonamento annuale: € 70,00
Modalità bonifico: Banca INTESA SANPAOLO S.p.A. di Milano
Filiale 01894, piazza De Angeli 2
IBAN: IT52 P030 6909 5151 0000 0009 885
Indicare nella causale nome, cognome, recapiti e-mail e telefonico dell'abbonato/a.

PNEUMORAMA è spedita in abbonamento postale.

Garanzia di riservatezza | L'Editore garantisce la massima riservatezza dei dati forniti dagli abbonati, sia in modalità cartacea sia in modalità elettronica. È possibile richiedere gratuitamente cancellazione o rettifica ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. 196/2003 (e successive modificazioni) scrivendo a privacy@sintexservizi.it.

Registrazione | Periodico iscritto al Tribunale di Monza
n. 1116 del 2 Ottobre 1995.

Chiuso in Redazione nel mese di aprile 2020

www.sintexservizi.it



sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

I T S
ITALIAN
THORACIC
SOCIETY



A I P O
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGI
OSPEDALIERI

COVID-19

La malattia da nuovo Coronavirus SARS-CoV-2

CORSO



**FAD
AIPO-ITS**
formazione a distanza

**Dalla patogenesi dell'infezione ai protocolli
terapeutici e sperimentali**

Responsabile Scientifico: Adriano Vaghi

Faculty: Giorgia Dalpiaz, Martina Ferioli, Stefano Gasparini, Federico Longhini,
Claudio Micheletto, Lara Pisani, Venerino Poletti



**Corso FAD gratuito per
Medico-Chirurgo
(tutte le discipline)
Biologo, Farmacista, Infermiere**



**CREDITI 7,8
Provider AIPO 5079**



Durata del Corso: dal 20.04.2020 al 31.12.2020

PER PARTECIPARE ACCEDI AL PORTALE FAD AIPO <http://fad.aiponet.it>

Assistenza: assistenza.fad@sintexservizi.it

Con la sponsorizzazione non condizionante di



EDITORIALE	La forza necessaria G. Insalaco	5
CHIRURGIA TORACICA	Dopo chirurgia cardiopolmonare, potrebbe essere alto il rischio di dipendenza da oppiacei S. Lovadina, A. Arbore, M. Cortale	7
PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA	Diagnostica broncoscopica delle lesioni polmonari periferiche con broncoscopio ultrasottile L. Zuccatosta, M. Grilli	10
MALATTIE INFETTIVE	Il microbioma polmonare come espressione di interazione uomo-batteri (e non solo) B. del Prato	14
MEDICINA INTERNA	Fibrillazione atriale: TAO a tutti i costi? A. Sacchetta	19
ONCOLOGIA	Polmoniti da inibitori dei <i>checkpoint</i> immunitari: epidemiologia, diagnosi e gestione clinica M.D. Delcuratolo, M. De Filippis, V. Cetoretta	22
RADIOLOGIA ECOGRAFIA	Ecografia del torace. Il diaframma G. Balconi	27
DISTURBI RESPIRATORI EL SONNO	Prove di funzionalità respiratoria e disturbi respiratori nel sonno: quali informazioni ricercare S. Bellofiore	32
MALATTIE OSTRUTTIVE DEL POLMONE	Il ruolo delle infezioni virali nelle riacutizzazioni del paziente asmatico E. Pace, S. Di Vincenzo, A. Verduri	36
INSUFFICIENZA RESPIRATORIA	Riacutizzazioni di Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva: ossigeno ad alti flussi o ventilazione meccanica non invasiva? N. Volpi	40
PEDIATRIA	Gli effetti dei cambiamenti climatici sulla salute respiratoria M.E. Di Cicco, R. Cutrera	44
LA VOCE DEL FISIOTERAPISTA	<i>Move and improve your sleep</i> N. Dilella, M. Genco	47
ARGOMENTI DI...	Che cosa sono le CAR-T <i>cells</i> ? C. Finotti	50
OLTRE IL RESPIRO	Respiro e creazione del mondo. Cosmogonia nella tradizione orientale vedica (Seconda parte) S. Lo Bue	53
POLITICA ED ECONOMIA SANITARIA	Il valore della trasparenza e il ruolo dei <i>whistleblower</i> C. Zerbino	56
	Farmacie e Comuni insieme per garantire una migliore assistenza al cittadino C. Finotti	59
NOTE DI BIOETICA	Ha ancora un senso parlare di valori nel terzo millennio? F.M. Zambotto	64
C'ERA UNA VOLTA	Il polo culturale e scientifico del "Forlanini" di Roma Una storia bellissima senza lieto fine F. Belli	68



E' tempo di ripensare alla terapia respiratoria.

Astral ha posto le basi per un nuovo capitolo nella ventilazione Life Support.

Dall'impostazione iniziale all'uso quotidiano, Astral offre libertà e sicurezza terapeutica per migliorare la qualità della vita. Astral è stato progettato per garantire la massima compliance ed efficienza, offrendo un'ampia gamma di modalità terapeutiche per pazienti adulti e pediatrici e, al tempo stesso, l'eccellenza nella ventilazione a perdite e a valvola in modalità invasiva e non invasiva in grado di adattarsi con successo al percorso e all'evoluzione terapeutica dei pazienti.

E' tempo di ripensare alla terapia respiratoria. E' tempo di pensare a ResMed.

Astral™

www.resmed.com infoitaly@resmed.com


ResMed

La forza necessaria

Giuseppe Insalaco

Scorrendo con la memoria ai nostri recenti editoriali tre argomenti saltano agli occhi: la morte, la crisi e la classe medica della nostra epoca; ed è strano, oggi, osservare come esse siano tutte – insieme – protagoniste di questo momento di emergenza sanitaria mondiale. Ad affrontare questa epidemia sono chiamati tutti i professionisti del settore sanitario: in prima linea, i medici – tutti – e tra loro – *in primis* – gli specialisti della Pneumologia. Dedichiamo questo numero di *Pneumorama* a loro e alla necessaria forza, resilienza e preparazione nel condurre una battaglia che non avremmo mai voluto combattere, ma che vinceremo. Con la certezza che sapremo esprimere al massimo la nostra competenza, vi lascio con questi versi del prof. Salvatore Lo Bue, dedicati al respiro, che sono certo saranno di ispirazione.

POEMA DEL RESPIRO

*A tutti i medici, infermieri e addetti
delle unità di terapia intensiva per la
loro Opera in difesa dell'Amore*

Che cosa c'è di umano
In ogni mezzo giro
Del nostro quotidiano
Destinato respiro?

Medicina del Sonno, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica (IRIB), Palermo, giuseppe.insalaco@irib.cnr.it

Inspirando accogliamo
Ogni nostra speranza?
Espirando sentiamo
La nostra vicinanza

All'ultimo confine
Superando la soglia
Che ci porta alla fine?
Il tempo di una foglia

È la vita mortale!
Viviamo respirando,
Il petto cresce e sale
Senza mai sosta quando
L'ossigeno si muta
In pensieri e parole
Nella vita vissuta
Che la natura suole

Infondere ai viventi.
In ogni mezzo giro
Dimmi che cosa senti
Del fatale respiro?

Cos'è l'inspirazione?
È ritorno alla vita,
Principio, la ragione
Della corsa infinita.

Il ritorno del vento,
La nascita, l'albore,
Il ritornare lento
Dell'anima nel cuore.

Accendere quel fuoco
Che arde nel tuo petto,
Ritornare nel gioco
Del presente perfetto.

Inspirare è sentire
Che torna l'energia,
Che scioglie ogni mia
Paura di morire.

Una resurrezione
Quando l'aria finisce,
È come una carezza
Che tutti intenerisce.

Inspirando tu accogli
Nell'anima il tuo Dio,
Del timore ti spogli
Ritrovando il tuo io.

Come quando al poeta
Torna nuova visione
E la mente disseta
L'acqua della passione,

Così noi ispirando
Cominciamo a creare,
In fretta lavorando
Per l'Opera ultimare.

Cos'è l'espiazione?
È sempre un abbandono,
Porta la sensazione
Che porti un nuovo tono

Il canto della vita,
Perché nel precipizio
La sentiamo smarrita,
Non credendo all'inizio

Della sua risalita!
Ritournerà quel vento
Che possa l'infinita
Ruota del movimento

Far tornare a girare?
La soglia della morte
Ci sembra di toccare
Espirando. È la sorte

Che noi tutti temiamo
Dell'ultimo momento
Quando noi disperiamo
Che ritorni quel vento.

L'espiazione è segno
Della nostra illusione
Che cancella il disegno
Di ogni perfezione.

Poi torniamo a ispirare
E ritorna la vita:
Torna il vento a soffiare
Sull'anima smarrita.

Ché in ogni nostro giro
Noi viviamo e moriamo,
In ogni nostro giro
Partiamo e ritorniamo.

Come quando un bambino
Insieme piange e ride,
Questo è il nostro destino
Che il Respiro decide.

Palermo, 23 marzo 2020

Salvatore Lo Bue

Dopo chirurgia cardiopolmonare, potrebbe essere alto il rischio di dipendenza da oppiacei

Stefano Lovadina
Alessia Arbore
Maurizio Cortale

Alla dimissione ospedaliera, la prescrizione di farmaci in grande quantità risulta spesso associata a un inizio di abuso di oppiacei. Questi dati emergono chiaramente da un recente studio che ha analizzato il consumo di farmaci analgesici, in particolare di oppiacei, nei pazienti operati, i quali talvolta ne continuavano l'uso per diversi mesi.¹

In particolare, in questo studio, sono stati analizzati 24.549 pazienti (oppiacei-naïve) operati al cuore o al polmone che hanno ricevuto una prescrizione di farmaci oppiacei tra il 2009 e il 2015.

I ricercatori hanno chiaramente dimostrato che 1 paziente su 7 (15,7%) sottoposto a chirurgia polmonare e 1 su 8 (12,5%) sottoposto a chirurgia cardiaca faceva uso persistente di farmaci oppiacei antidolorifici per molti mesi dopo l'intervento.

Questi pazienti erano chiaramente dei nuovi consumatori di oppiacei, poiché prima dell'intervento non ne facevano uso, mentre dopo avevano iniziato ad assumerli. Talvolta ne continuavano l'uso fino ad abusarne per mesi anche dopo che tutte le ferite chirurgiche erano guarite e avevano

recuperato completamente la forma fisica.

Gli oppiacei sono dei potenti farmaci antidolorifici narcotici che combattono molto bene il dolore, ma possono indurre dipendenza o disordini legati al loro abuso se non assunti con cautela.

Lo studio infatti dimostra chiaramente una forte correlazione tra il reale numero di pillole di farmaci oppiacei prescritte in dimissione e la percentuale di nuovi pazienti che ne abuseranno nel periodo post-operatorio precoce. Infatti, pazienti a cui venivano prescritte più di 60 pillole di farmaci antidolorifici oppiacei esprimevano un rischio quasi doppio di abusare di tali farmaci cronicamente, rispetto a quelli che ricevevano prescrizioni con meno di 27 pillole (19,6% vs 10,4%).

Quindi, ovviamente, l'eccessiva prescrizione di tali farmaci esporrebbe il paziente al rischio di abusarne ben oltre il normale periodo di recupero previsto nel post-operatorio.

Chiaramente, però, non possiamo limitarci a considerare solo il numero di pillole prescritte ma la problematica è più articolata e complessa. Vi sono altri fattori di rischio da tenere in considerazione come:

rilasciare la prescrizione prima o dopo la chirurgia stessa, utilizzo di chirurgia *open* o mini-invasiva, razza, età, sesso, stato socio-economico, fumo di sigaretta, complicazioni gastrointestinali.

Tenendo in considerazione questi svariati fattori di rischio, in futuro sarà estremamente importante cambiare le normali pratiche di prescrizione standardizzate verso una prescrizione mirata e personalizzata alle reali necessità di ciascun paziente per cercare di combattere questa crisi mondiale nell'abuso di oppiacei. I pazienti vanno indirizzati verso la gestione del dolore piuttosto che verso la sua completa eliminazione. Ormai è chiaro che questo obiettivo può essere raggiunto in maniera multimodale usando meno pillole di quante ne siano state realmente prescritte. A questo proposito, si riscontra che una delle sfide più difficili è rappresentata dal fatto che non vi è una chiara evidenza sulla reale quantità di tali farmaci "delicati" da prescrivere.

È stato anche notato come la quantità di farmaci antidolorifici richiesti nelle pri-

me 24/48h dopo l'intervento potrebbe essere usata per stimare più accuratamente la reale quantità di farmaci oppiacei necessari e sufficienti da prescrivere alla dimissione.

A titolo esemplificativo, un paziente *naïve* agli oppiacei, dopo una sternotomia non complicata, necessita di non più di 25 pillole in totale di tali farmaci. Un numero che si è dimostrato ben al di sotto della media di 40 pillole prescritte nello studio eseguito dal 2009 al 2015 in U.S.A.

Vi è chiaramente ancora una eccessiva prescrizione di farmaci antidolorifici. Dopo le recenti campagne di sensibilizzazione al riguardo, i medici dovrebbero limitare/personalizzare al massimo le prescrizioni per ridurre al minimo il numero di pazienti potenziali che potrebbero diventare consumatori cronici e/o addirittura dipendenti. Negli U.S.A., i Center for Disease Control and Prevention (CDC) stimano addirittura che la morte per *overdose* da farmaci oppiacei nel 2017 sia stata ben 5 volte superiore a quella del 1999 anche a causa delle prescrizioni troppo ge-



THE PERFORMANCE OF SURGERY IS ART, THE REST IS ALL SCIENCE.
AMULYA K. SAXENA

PUNTI CHIAVE



I pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca e polmonare hanno un rischio relativamente alto di sviluppare dipendenza da oppiacei dopo la loro operazione. In alcuni casi questo rischio appare addirittura quasi doppio rispetto ai pazienti sottoposti a sola chirurgia generale.



La possibilità di un uso persistente di oppiacei aumenta proporzionalmente al numero di compresse di oppiacei prescritte alla dimissione.



I pazienti dovrebbero focalizzarsi sulla gestione del dolore, piuttosto che sulla sua eliminazione. Questo, comporta uno sforzo collaborativo di tutto il *team* di gestione sanitaria, in associazione all'uso combinato di farmaci oppiacei e non-oppiacei.

nerose dei medici. Vi è anche evidenza, tra l'altro, che ben il 90% dei pazienti riferisce di non aver consumato tutti i farmaci che gli erano stati prescritti.^{2,3}

Una volta si diceva “grande taglio, grande chirurgo” e i medici-chirurghi, infatti, per mitigare gli effetti nocivi sui pazienti di tale approccio, e per non vederli soffrire, erano abituati a prescrivere grandi quantità di farmaci antidolorifici oppiacei senza remore. Oggi, per fortuna, la filosofia di cura è completamente cambiata a favore della chirurgia mininvasiva (VATS, toracosopia, minitoracotomia) e, grazie anche alle moderne tecniche di analgesia multimodale o locoregionale intraoperatorie, il consumo totale di farmaci analgesici oppiacei intra e post-operatorio può essere ridotto al minimo. Tutto questo con il grande vantaggio di poter ridurre gli svariati effetti collaterali e il rischio di abuso cronico o addirittura di morte che tali farmaci possono provocare.⁴

I medici sono pertanto fortemente motivati a educare il paziente, in fase di dimissione, sulla gestione olistica del dolore, in particolare invitandolo a usare in prima battuta farmaci antidolorifici non oppiacei (es. FANS), terapie non farmacologiche (fisiche come il ghiaccio, massaggi, agopuntura), anestetici locali e, solo se necessario, farmaci oppiacei alle dosi minime necessarie.

Si raccomanda, inoltre, ai pazienti, dal canto loro, di tenere sempre un dialogo con il loro *team* di gestione medico-chirurgica per determinare il miglior piano possibile per quanto riguarda la gestione del dolore e post-operatoria in genere.

I professionisti, attualmente, rimangono ancora in attesa di precise linee guida basate sull'evidenza per poter prescrivere al meglio farmaci antidolorifici oppiacei nella Chirurgia Cardiaca e Toracica dell'adulto. Siamo sicuri che tali evidenze non tarderanno con grande beneficio clinico e di sanità pubblica.⁵

Bibliografia

- 1) BRESCIA AA, WALJEE JF, HU HM, ET AL. *Impact of prescribing on new persistent opioid use after cardiothoracic surgery.* Ann Thorac Surg 2019;108:1107-13.
- 2) CLARKE H, SONEJI N, KO DT, YUN L. *Rates and risk factors for prolonged opioid use after major surgery: population based cohort study.* BMJ 2014;348.
- 3) WEBSTER, LYNN R. *Risk factors for opioid-use disorder and overdose.* Anesth Analg 2017;125:1741-8.
- 4) UMARI M, CARPANESE V, MORO V, ET AL. *Postoperative analgesia after pulmonary resection with a focus on video-assisted thoracoscopic surgery.* Eur J Cardiothorac Surg 2018;53:932-8.
- 5) OVERTON HN, HANNA MN, BRUHN WE, ET AL. *Opioid-prescribing guidelines for common surgical procedures: an expert panel consensus.* J Am Coll Surg 2018;227:411-8.

Diagnostica broncoscopica delle lesioni polmonari periferiche con broncoscopio ultrasottile

Lina Zuccatosta¹
Martina Grilli^{1,2}

Le lesioni polmonari periferiche vengono definite come opacità radiografiche a margini definiti circondate completamente da polmone areato. La fibrobroncoscopia è nella maggior parte dei casi negativa, mostrando una regolare canalizzazione bronchiale dal momento che le lesioni periferiche si collocano oltre il limite del potere esplorativo dello strumento. Recentemente, a causa dell'ampia diffusione di indagini radiologiche di secondo livello, il riscontro di noduli polmonari periferici è diventato ancora più frequente nella pratica clinica.

Le lesioni periferiche vengono approximate per via transbronchiale o per via percutanea. Queste modalità differiscono in termini di resa diagnostica e complicanze; per tale motivo nella scelta della tecnica più appropriata da utilizzare concorrono numerosi fattori ed è necessaria un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio delle diverse opzioni diagnostiche.

L'agoaspirazione transbronchiale (TBNA)

in guida fluoroscopica è una modalità da lungo tempo utilizzata nella diagnosi delle lesioni polmonari periferiche. Pur avendo una resa diagnostica variabile e inferiore rispetto ai prelievi percutanei, l'approccio broncoscopico è largamente ritenuto il primo *step* diagnostico, in quanto caratterizzato da una incidenza di pneumotorace nettamente inferiore rispetto all'approccio percutaneo. Routinariamente per le lesioni periferiche si utilizza un broncoscopio (o videoendoscopio) con diametro esterno di circa 5-6 mm. La guida fluoroscopica è essenziale per la diagnosi delle lesioni polmonari periferiche, al fine di verificare l'avanzamento degli strumenti di prelievo (ago e pinza) sul monitor del fluoroscopio fino al raggiungimento della zona da campionare.¹

Pur rappresentando l'agoaspirazione transbronchiale (TBNA) sotto guida fluoroscopica l'approccio diagnostico alle lesioni periferiche più largamente utilizzato nella pratica clinica, la resa diagnostica appare fortemente condizionata da differenti fattori quali le dimensioni delle lesioni, la mancanza di una chiara guida direzionale attraverso le vie aeree più distali e le di-

¹SOD Pneumologia, AOU Ospedali Riuniti di Ancona

²Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica, Università Politecnica delle Marche

linazuccatosta@tiscali.it

ensioni dello strumento endoscopico. La letteratura mostra una sensibilità della metodica che va dal 19 all'83%, con una media stimata del 53%, come riportato da una recente metanalisi² e appare correlata a diversi fattori quali l'esperienza dell'operatore, la presenza del *bronchus sign*, le dimensioni e la localizzazione della lesione.

Recentemente sono state sviluppate diverse tecniche di guida per migliorare la resa diagnostica dell'approccio transbronchiale ai noduli periferici. Queste includono la broncoscopia virtuale (VBN), il navigatore elettromagnetico (ENB), l'ecodiscopio con sonda radiale (R-EBUS).³

La letteratura riporta una sensibilità per malignità con i nuovi sistemi di guida (VBN, ENB, R-EBUS) intorno al 65-70% anche per lesioni di 2 cm, spesso combinando più sistemi al contempo per ottenere una resa diagnostica maggiore.

La guida fluoroscopica resta tuttavia il sistema di guida più largamente utilizzato nella pratica clinica, perché meno costoso rispetto ad altri (ENB) ai quali viene spesso associato e perché in grado di fornire una guida *real time*. Poiché uno dei fattori limitanti nel raggiungimento delle lesioni periferiche è dato dalle dimensioni dello strumento endoscopico, in grado di arrivare fino all'origine dei bronchi subsegmentari e non oltre, è stata recentemente

proposta l'esecuzione della TBNA con broncoscopi ultrasottili, come nuova metodica per incrementare la resa diagnostica nella diagnosi delle lesioni polmonari periferiche.

Nonostante non sia stata stabilita una definizione di broncoscopio ultrasottile (UTB), il termine ultrasottile è utilizzato in riferimento a broncoscopi con diametro esterno ≤ 3 mm. Questi, oltre a garantire una migliore maneggevolezza, permettono di esplorare fino alle diramazioni bronchiali di 5°-6° ordine mantenendo la visione endoscopica (Figura 1).³

Il concetto di broncoscopi ultrasottili non è nuovo in quanto, già nel 1984, Tanaka e coll. descrissero un fibrobroncoscopio con diametro esterno di 1,8 mm ma senza canale operativo. Solo successivamente, nel 1996, è stato descritto un broncoscopio ultrasottile con un diametro esterno di 2,7 mm e un canale operativo di 0,8 mm che permetteva l'aspirazione, la possibilità di effettuare lavaggi e istillare il contrasto per la broncografia. La tecnologia si è sviluppata enormemente da allora e i nuovi broncoscopi ultrasottili offrono oggi vari diametri di calibro esterno e un canale operativo che permette l'utilizzo di appositi strumenti di prelievo (ago flessibile, pinze biottiche) e della minisonda ecografica (*ultrasound miniature probe*).

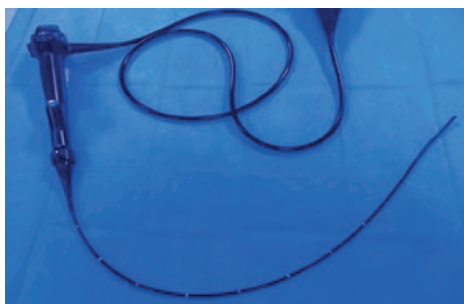


Figura 1. Broncoscopio ultrasottile (UTB).



Contemporaneamente è stato sviluppato un nuovo ago flessibile da 21G (Figura 2), compatibile con i nuovi broncoscopi ultrasottili, per il campionamento delle lesioni periferiche. L'ago migliorerebbe l'accesso alle zone periferiche da campionare grazie alla caratteristica di maggiore flessibilità la quale facilita la progressione nelle vie aeree più distali e nei bronchi più angolati. Le caratteristiche proprie dell'ago, nonostante la flessibilità, permettono al tempo stesso di perforare la parete del bronco e quindi di poter campionare lesioni anche in assenza di *bronchus sign*.

I broncoscopi ultrasottili sembrerebbero essere particolarmente utili se combinati con altre tecniche di guida come la broncoscopia virtuale (*Virtual Bronchoscopy Navigation*, VBN) o le minisonde ecografiche (R-EBUS) in quanto incrementerebbero la probabilità di raggiungere le lesioni periferiche ottimizzando quindi la resa diagnostica.³

La VBN è una tecnica *imaging-guidata* che utilizza le immagini delle scansioni della TC torace per ricostruire una mappa tridimensionale dell'albero tracheo-bronchiale. L'utilizzo della VBN include la pianificazione della procedura e la guida durante l'esecuzione per il raggiungimento della lesione *target*; l'immagine virtuale viene quindi mostrata e sincronizzata con l'immagine reale durante l'esecuzione della broncoscopia. Questa metodica è di solito utilizzata in combinazione con la fluoroscopia, in quanto la sola navigazione virtuale non conferma definitivamente che la lesione periferica *target* sia stata raggiunta.

L'EBUS con sonda radiale non è considerato di per sé uno strumento di guida, ma viene usato tipicamente in associazione ad altri strumenti di guida o con broncoscopio ultrasottile in quanto offre una conferma *real time* del raggiungimento della

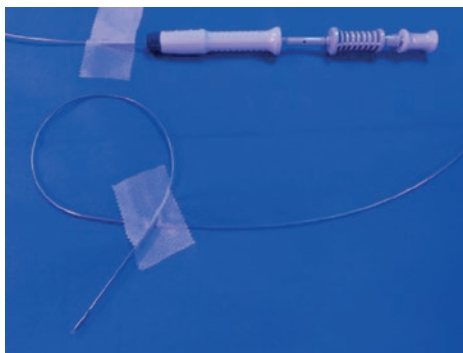


Figura 2. Nuovo ago flessibile da 21G.

lesione periferica attraverso una immagine ultrasonografica.

La possibilità di raggiungere una lesione polmonare periferica per via transbronchiale con una buona accuratezza diagnostica, tramite l'ausilio, laddove disponibili, anche dei nuovi sistemi di guida, è di estrema utilità in quei casi ove l'approccio percutaneo non sarebbe proponibile per l'alto rischio di complicanze (pazienti con BPCO ed enfisema) ma l'acquisizione eziologica sarebbe preferibile prima di inviare il paziente alla chirurgia. Il broncoscopio ultrasottile migliora l'accesso alle vie aeree periferiche riuscendo ad arrivare molto più vicino alla lesione rispetto al broncoscopio convenzionale, rendendo più agevole la sua visualizzazione con le sonde ecografiche e i prelievi (Figura 3).

Nella maggior parte degli studi in letteratura gli strumenti ultrasottili sono stati utilizzati in associazione ad altre tecniche

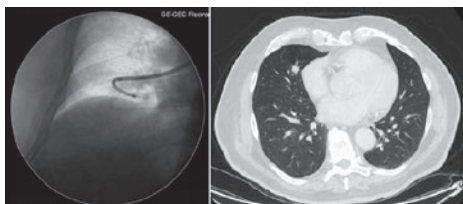


Figura 3. TBNA in guida fluoroscopica con broncoscopio ultrasottile.

di guida broncoscopiche. Una metanalisi di Wang-Memoli,⁴ che includeva 11 studi di broncoscopia ultrasottile, riportava una resa diagnostica complessiva del 70% per i noduli periferici. Nella maggior parte degli studi inclusi, lo strumento ultrasottile veniva combinato con la VNB o l'R-EBUS. Nei due lavori nei quali è stato utilizzato esclusivamente il broncoscopio ultrasottile è riportata una resa diagnostica compresa tra il 60 e il 69%.

In un recente *trial* randomizzato Oki e coll.⁵ hanno comparato un approccio broncoscopico multimodale usando un broncoscopio ultrasottile (3,0 mm) e un broncoscopio sottile (4,0 mm) con diversi metodi di campionamento per la diagnosi di lesioni polmonari periferiche. Nello studio sono stati reclutati pazienti con lesioni polmonari periferiche con diametro ≤ 30 mm e randomizzati in due gruppi: broncoscopia ultrasottile e sottile. Entrambi i gruppi sono stati sottoposti a VBN, R-EBUS e guida fluoroscopica. La resa diagnostica complessiva è risultata sensibilmente più alta nel gruppo dell'ultrasottile rispetto al gruppo del broncoscopio sottile (70,1% vs 58,7% rispettivamente). In entrambi i gruppi, le maggiori dimensioni della lesione, la natura maligna e la presenza del *bronchus sign* sono stati associati a una più alta resa diagnostica. Gli autori suggeriscono come l'utilizzo di un broncoscopio ultrasottile vada quindi a massimizzare l'abilità della navigazione broncoscopica virtuale poiché, con questo strumento, si possono raggiungere le diramazioni bronchiali più periferiche indicate dalla VBN mantenendo la visione diretta.

Negli studi sopracitati emerge comunque una superiorità in termini di resa diagnostica derivante dall'utilizzo dei broncoscopi ultrasottili i quali permettono una

miglior manovrabilità consentendo il raggiungimento di lesioni parenchimali periferiche non altrimenti raggiungibili dagli strumenti convenzionali.

Questi strumenti sono tuttora poco comuni nella pratica clinica e la loro principale limitazione consiste nel diametro del canale operativo (1,7 mm) che permette un utilizzo limitato di strumenti di prelievo e nella assoluta necessità di avere a disposizione uno strumento di guida.

Lo sviluppo delle tecniche broncoscopiche, tra cui la broncoscopia ultrasottile, ma soprattutto il loro utilizzo in combinazione, ha marcatamente migliorato la resa diagnostica nella diagnosi delle lesioni periferiche. Nei prossimi anni si assisterà a un'ulteriore implementazione attraverso l'utilizzo della TC *cone-beam* che offrirebbe il vantaggio, rispetto alla fluoroscopia tradizionale, di avere un sistema di guida 3D *real time*.

Bibliografia

- 1) ASANO F. *Advanced bronchoscopy for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions*. Respir Investig 2015;54:224-9.
- 2) MONDONI M, SOTGIU G, BONIFAZI M, ET AL. *Transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis*. Eur Respir J 2016;48:196-204.
- 3) SHEPHERD RW. *Bronchoscopic pursuit of the peripheral pulmonary lesion: navigational bronchoscopy, radial endobronchial ultrasound, and ultrathin bronchoscopy*. Curr Opin Pulm Med 2016;22:257-64.
- 4) WANG-MEMOLI JS, NIETERT PJ, SILVESTRI GA. *Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule*. Chest 2012;142:385-93.
- 5) OKI M, SAKA H, ASANO F, ET AL. *Use of an ultrathin vs thin bronchoscope for peripheral pulmonary lesions: a randomized trial*. Chest 2019;156:954-64.

Il microbioma polmonare come espressione di interazione uomo-batteri (e non solo)

Bruno del Prato

Introduzione

L'essere umano, come tutti gli esseri viventi che popolano il nostro pianeta, inclusi animali, pesci, insetti e piante, è definito oggi come un organismo olobionte, cioè un macroorganismo che vive in stretta associazione simbiotica con una comunità microbica formata da batteri, funghi e virus, chiamata microbiota. In particolare, l'uomo è colonizzato da microbioti diversi, in termini di composizione e funzionalità, che hanno come *habitat* specifiche nicchie ecologiche del corpo, quali cavità orale, pelle, vagina, apparato urogenitale, tratto respiratorio superiore e inferiore, tratto gastrointestinale che rappresentano una componente integrale della biologia umana. Tali microbioti, oltre a rappresentare una barriera competitiva contro l'invasione e la colonizzazione da parte di organismi patogeni, svolgono un ruolo fondamentale per il metabolismo e la fisiologia dell'ospite, essendo alla base di una serie

di attività metaboliche che l'ospite non è capace di attivare di per sé, con un forte impatto sull'omeostasi energetica, la risposta immunitaria e la modulazione della funzione neurologica ed endocrina. Ognuno di noi ha un suo corredo individuale di microorganismi, acquisito alla nascita, che persiste per tutta la vita subendo perturbazioni che possono essere anche molto rapide e profonde. Diversi sono infatti i fattori che influenzano la composizione e l'attività funzionale del microbioma, tra cui la dieta, l'assunzione di farmaci e l'età. L'alterazione del microbioma porta sempre a uno stato di disbiosi, caratterizzato da una compromessa stabilità e da una ridotta biodiversità, che si correla con un aumento dello stato infiammatorio dell'ospite, supportando così condizioni che favoriscono lo sviluppo e la progressione di diverse patologie.

Microbioma polmonare

Il microbioma del polmone è sicuramente un'area di interesse affascinante perché integra e sottende una nuova vi-

sione concettuale su meccanismi di sinergismo/antagonismo tra il nostro corpo e i microorganismi che convivono in noi, meccanismi che sottendono allo sviluppo di molte malattie respiratorie. A differenza di quanto si riteneva in passato i polmoni non sono organi sterili ma ospitano un proprio microbiota e, soprattutto, sono influenzati da segnali microbici provenienti da siti distali del corpo e in particolare dall'intestino (*respiratory-gastrointestinal cross-talk*). La concentrazione microbica totale e le relative singole comunità del microbioma polmonare batterico sono determinate dall'equilibrio di tre fattori: l'immigrazione microbica, l'eliminazione microbica, la percentuale di riproduzione e moltiplicazione dei singoli componenti. È questa una peculiarità ed esclusività dell'apparato respiratorio rispetto ad altri organi e apparati. Ogni alterazione del microbiota polmonare è sempre attribuibile a una combinazione di questi 3 fattori che in condizioni di eubiosi sono in equilibrio tra

di loro in modo da garantire una sufficiente biodiversità di microorganismi che garantisce bassi livelli di infiammazione per funzionare in modo adeguato (Figura 1). La disbiosi e quindi l'insorgenza di molte malattie polmonari è collegata alla dinamica qualitativa e quantitativa di queste popolazioni batteriche. L'immigrazione batterica è favorita dalla presenza di disfunzioni gastrointestinali come il reflusso gastroesofageo frequente in pazienti con malattie respiratorie, quali Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e asma, così come in altre malattie respiratorie (fibrosi cistica, bronchiectasie) l'eliminazione batterica può essere ridotta da alterazione della *clearance* mucociliare. L'eliminazione batterica è anche accelerata dalla presenza di tosse acuta e cronica, nonché dalla attivazione e azione di cellule infiammatorie attivate dalla stessa disbiosi. Il processo infiammatorio a sua volta induce un aumento della produzione di muco che esita in una riduzione locale della concentrazione

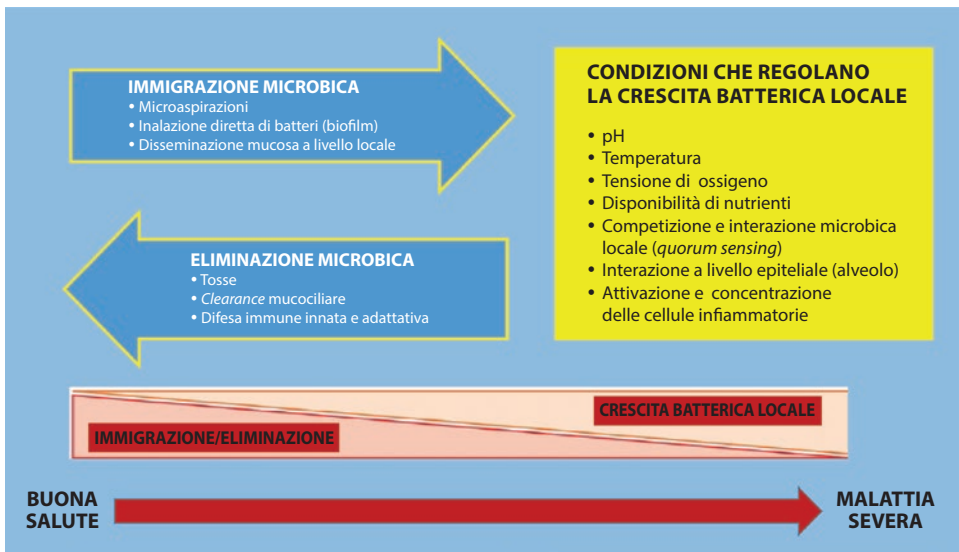


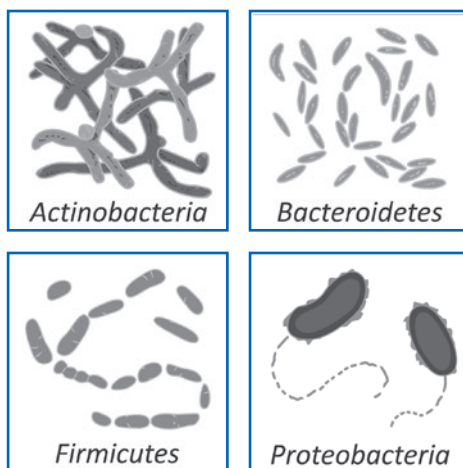
Figura 1. Fattori che, attraverso la loro interazione, influiscono sull'equilibrio del microbioma polmonare (mod. da Dickson RP et al., 2016²).

ne di ossigeno con anossia e incremento della temperatura, fattori che favoriscono la crescita di alcune comunità microbiche rispetto ad altre.

Il microbioma nelle malattie respiratorie

Il microbiota polmonare è alterato sia nell'asma che nella BPCO con una ridotta diversità e composizione correlata sia al grado di severità della malattia sia ai diversi fenotipi.

Nella **BPCO** lieve e moderata il microbiota è indistinguibile da quello presente in volontari sani, mentre un microbiota alterato è tipico della malattia severa e può essere associato al fenotipo "frequente riacutizzatore". Molti studi di pazienti con BPCO severa hanno osservato un cambiamento delle comunità batteriche presenti con riduzione del numero di colonie di *Bacteroidetes* phylum a favore di Proteobacteria come le *Pseudomonas* spp e le *Haemophilus* spp. Questa predominanza dei Proteobacteria è stata riscontrata frequentemente in pazienti con BPCO dopo riacutizzazioni virali e persiste a lungo anche dopo risoluzione clinica della riacutizzazione. Altre recenti osservazioni hanno ipotizzato che anche i miceti (mycobio- ma) possano avere un ruolo nella genesi della BPCO così come una colonizzazione cronica delle vie aeree da *Pneumocystis jirovecii* sia correlata a una severa ostruzione in pazienti con BPCO grave. Nei pazienti con BPCO grave ed enfisema polmonare vi è un aumento esponenziale di Proteobacteria e di Actinobacteria rispetto ad altri ceppi eubiotici come i Firmicutes, poiché questi ultimi, presenti nel comparto alveolare, si riducono con la progressione dell'enfisema e la distruzione del comparto alveolare normale. È stato inoltre segna-



nitoshvilkova (rielab. da Sintex Servizi)

lato un differente effetto sul microbioma polmonare collegato all'uso di corticosteroidi orali nelle riacutizzazioni di BPCO (AECOPD). I corticosteroidi orali riducono nettamente la biodiversità microbica con un incremento dei Proteobacteria (soprattutto *Haemophilus* spp e *Moraxella* spp) rispetto ai Firmicutes.

Nell'**asma** due sono le peculiarità osservate: l'asma allergico è associato a un microbiota alterato già nella prima infanzia, le differenze tra i vari soggetti asmatici del proprio microbiota sono collegate al decorso clinico e alla risposta terapeutica. In particolare, alterazioni del microbiota gastrointestinale, faringeo e nasale portano a una esposizione del polmone a organismi patogeni (soprattutto con il fenomeno della microaspirazione) con susseguente sviluppo di asma. In genere è cosa nota che una frequente e continua esposizione a microorganismi con carica e biodiversità ottimali è protettiva contro lo sviluppo dell'asma anche se infezioni virali e/o di particolari ceppi batterici (colonizzazione da *Streptococcus* spp a livello nasale) con conseguente abuso di antibiotici sono state associate a insorgenza precoce

di asma. Sicuramente la “manipolazione” del microbioma intestinale a seguito di trattamenti antibiotici incongrui o cambi del regime dietetico può profondamente alterare la risposta allergica T CD4 cellulo-mediata dell’ospite con un meccanismo di causalità patogenetica complesso e bidirezionale.

Nelle **bronchiectasie non correlate a fibrosi cistica** (NCFB) è presente una relativa abbondanza e preminenza di microorganismi del genere *Proteobacteria* (così come nella BPCO grave) e in particolare di *Haemophilus spp* e *Pseudomonas spp* con una conseguente alta concentrazione di metalloproteine implicate nella progressione di tipo irreversibile della malattia ostruttiva a livello bronchiale e bronchiolare. Una caratteristica importante dei pazienti con NCFB è che questa particolare composizione “pro-infiammatoria” del microbiota è presente quasi sempre in condizioni basali come se questi pazienti avessero uno stato di “riacutizzazione permanente”. Trattasi di una disbiosi mi-

crobica che non era mai stato possibile evidenziare prima usando le normali tecniche culturali. È questa una caratteristica tipica dei pazienti con NCFB che nasce dalla numerosità e variabilità dei fattori estrinseci e intrinseci collegati alla complessità eziopatogenetica e causale di questa malattia (Figura 2). Anche nella **fibrosi polmonare idiopatica** (IPF) recenti osservazioni cliniche e di metabolomica hanno dimostrato che un microbiota alterato può indurre in alcuni pazienti una progressione accelerata della malattia. Uno studio randomizzato con il cotrimoxazolo indica una maggiore sopravvivenza in pazienti sottoposti a terapia con questo farmaco così come un altro recente studio ha dimostrato un aumento della mortalità in pazienti con IPF sottoposti a farmaci con effetti immunosoppressori. Altri studi recenti hanno dimostrato una sicura associazione tra microbioma polmonare e prognosi in pazienti con IPF. Una abbondanza qualitativa e quantitativa di *Staphylococcus spp* e *Streptococcus spp* in questi pazienti è associata a

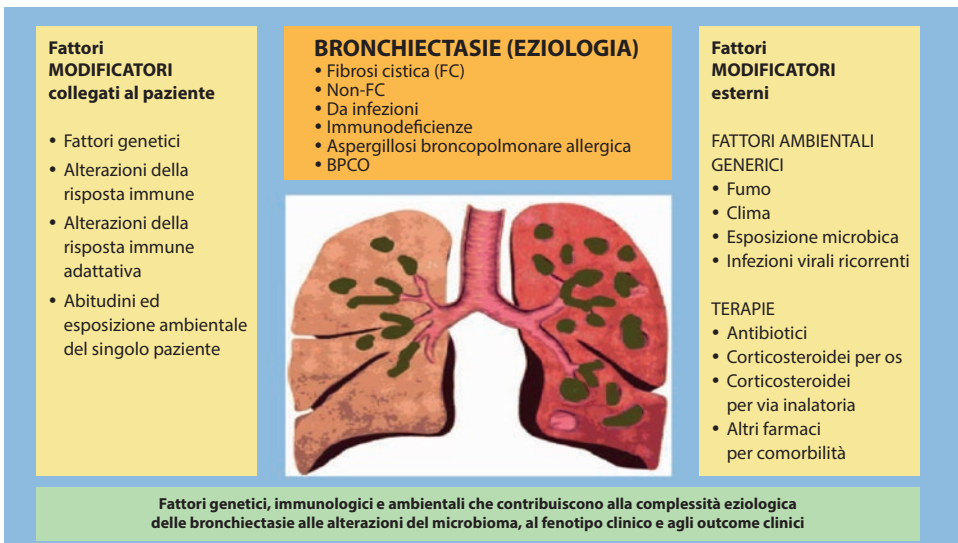


Figura 2. Complessità eziopatogenetica delle bronchiectasie (mod. da Cox MJ et al., 2019¹).

un alto rischio di mortalità paragonabile, in pratica, a un declino della funzione respiratoria di 6 mesi. L'avvento degli studi sul microbioma polmonare ha rivoluzionato anche alcuni concetti da tempo consolidati sulla patogenesi delle **polmoniti batteriche**. Se il microbioma polmonare è una parte rilevante della immunità innata locale, un microbiota alveolare anormale, cioè il passaggio da una eubiosi a una disbiosi alveolare, può rappresentare un importante fattore di rischio. Precedenti trattamenti antibiotici e/o prolungati trattamenti con cortisonici per via generale o per via inalatoria, associati ad altri fattori scatenanti e favorenti (GERD, microaspirazioni, ecc.) può alterare la composizione del microbioma alveolare con una non controllata moltiplicazione di batteri, virus e miceti già presenti a livello alveolare. Le classiche teorie eziopatogenetiche delle polmoniti batteriche vengono così stravolte concettualmente: non è più necessario l'arrivo in massa nello spazio alveolare di nuovi batteri provenienti dall'esterno. Questo nuovo scenario patogenetico spiegherebbe anche perché in alcuni pazienti con polmonite non si riesca a isolare, con le comuni indagini culturali microbiologiche, un patogeno specifico.

Conclusioni

Abbiamo visto come l'alterazione del microbiota polmonare si espliciti come una disbiosi ma attualmente non abbiamo la certezza che tale disbiosi rappresenti la causa o l'effetto di tali patologie. Una rimodulazione del microbioma per ripristinare un profilo eubiotico potrebbe essere una opportunità da perseguire, con un approccio sempre più personalizzato, mediante modificazioni della dieta, somministrazione di probiotici e prebiotici fino al cosid-

detto trapianto fecale. In particolare, dati gli effetti promettenti del trapianto di microbiota fecale nel trattamento di pazienti con disturbi gastrointestinali come la sindrome dell'intestino irritabile, i ricercatori stanno ora iniziando a esplorare i possibili benefici dei trapianti fecali per le malattie respiratorie. Studi preliminari sui topi hanno mostrato che il trapianto fecale ha invertito la mortalità in seguito a infezione da *Streptococcus pneumoniae*. Così come, oltre a *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, noti da anni per la loro attività preventiva verso le infezioni respiratorie, di recente è stato dimostrato in modelli animali che *Staphylococcus sciuri* e *Lactococcus lactis* sono in grado di ridurre l'asma, mentre *Acinetobacter lwoffii* di controllare l'infiammazione allergica delle vie aeree. Inoltre, ceppi batterici come *Lactobacillus crispatus*, *Staphylococcus aureus* o *Lactobacillus reuteri* hanno protetto i topi contro l'infezione respiratoria da *Streptococcus pneumoniae* o *Klebsiella pneumoniae*. Tutto questo è sicuramente molto promettente ma rimane ancora da dimostrare se ciò sia vero e soprattutto applicabile anche nell'uomo.

Bibliografia

- 1) COX MJ, EGE MJ, VON MUTIUS E (a cura di). *ERS monograph: the Lung Microbiome*. Losanna: European Respiratory Society, 2019.
- 2) DICKSON RP, ERB-DOWNWARD JR, MARTINEZ JF, HUFFNAGLE GB. *The microbiome and the respiratory tract*. *Annu Rev Physiol* 2016;78:481-504.
- 3) WANG Z, BAFADHEL M, HALDAR K, ET AL. *Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations*. *Eur Respir J* 2016;47:1082-92.
- 4) BYUN MK, CHANG J, KIM JH, JEONG SH. *Differences of lung microbiome in patients with clinically stable and exacerbated bronchiectasis*. *PLoS One* 2017;12(8):e0183553.
- 5) RAMIREZ JA. *Pneumonia pathogenesis and the lung microbiome: back to the drawing board*. *ULJRI* 2017;1:7-8.

Fibrillazione atriale: TAO a tutti i costi?

Antonio Sacchetta

I rischi degli eventi tromboembolici ed emorragici nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) aumentano con l'età, perciò l'analisi del beneficio clinico netto dei trattamenti anticoagulanti nella popolazione anziana è cruciale nel guidare il trattamento. E decidere quando iniziare l'anticoagulazione orale (TAO) nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare è una sfida clinica comune, da tanto tempo, ma ancora non risolta.

Una delle più importanti decisioni nella gestione della FA, ma anche del *flutter* atriale, è determinare il rischio di tromboembolismo, soprattutto cerebrale, ma anche sistemico e il regime anticoagulante appropriato per pazienti a basso, intermedio e alto rischio. Per ogni anticoagulante il beneficio in termini di riduzione del rischio deve essere soppesato a confronto del rischio di sanguinamento clinicamente rilevante. Se si

sceglie di utilizzare il warfarin si raccomanda usualmente un *target di international normalized ratio* (INR) fra 2 e 3, che in questa coorte limita il rischio di emorragia provvedendo a protezione verso la formazione di trombosi. Il warfarin è anche superiore al clopidogrel o alla combinazione di clopidogrel e aspirina nella prevenzione di eventi embolici nei pazienti ad alto rischio.

Sono stati sviluppati molti algoritmi per valutare i fattori di rischio per aiutare il clinico nella decisione se anticoagulare il paziente con FA isolata. Lo *score CHADS2* (*cardiac failure, hypertension, age $\geq$ 75 years, diabetes, stroke or TIA*) è stato ormai sostituito, per valutare il rischio tromboembolico, con il *CHA2DS2-VASc score* (*age 2 punti, vascular disease 1 punto e sesso 1 punto se donna*) in quanto dimostratosi superiore in molti studi al precedente.

Nonostante il chiaro beneficio clinico netto di una terapia anticoagulante orale per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con

FA, il verificarsi di eventi emorragici maggiori può essere devastante. Per stratificare il rischio emorragico e quindi, nella scelta, soppesarlo a fronte di quello tromboembolico, lo *score* attualmente utilizzato è l'HAS-BLED (*hypertension, abnormal renal or liver function*: 1 punto ciascuno; *stroke, bleeding, labile INR, elderly > 65 years, drugs or alcohol*: 1 punto ciascuno) descritto nel 2010.

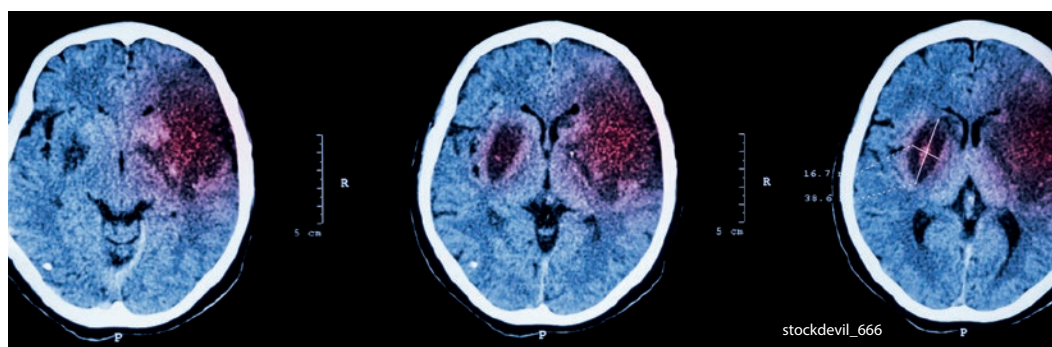
La terapia anticoagulante orale è raccomandata negli uomini con uno *score* CHA2DS2-VASc > 2 e nelle donne con uno *score* > 3. Può essere presa in considerazione negli uomini con uno *score* di 1 e nelle donne con uno *score* di 2; può essere evitata negli uomini con uno *score* di 0 e nelle donne con uno *score* di 1. Gli anticoagulanti orali diretti anti-trombina (dabigatran) e gli anti-fattore Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban), detti in sigla inglese DOAC o anche NOACs (*non-vitamin K oral anticoagulants*), sono da preferire secondo le linee guida attuali, sia europee che nordamericane, rispetto al warfarin nei pazienti con fibrillazione atriale isolata alla prima diagnosi. Chiaramente coloro che sono già in trattamento, con gestione corretta, cioè

con un tempo di INR nell'ambito terapeutico di almeno il 70%, non hanno motivo di cambiare, pur tenuto conto che gli anticoagulanti diretti hanno dimostrato sempre la non inferiorità rispetto al warfarin e talora superiore efficacia, ma in ogni caso una migliore sicurezza per quanto concerne le complicanze emorragiche più gravi. Per gli anticoagulanti diretti è indicato il controllo periodico della funzione renale, che li condiziona tutti, pur con differenze tra molecola e molecola. Altrettanto chiara è al momento l'indicazione al warfarin nella fibrillazione atriale valvolare (protesi meccaniche e stenosi mitralica moderato-severa).

In generale, i pazienti che sviluppano FA solo dopo intervento cardiocirurgico non necessitano di anticoagulazione, solitamente i beta-bloccanti sono sufficienti e la FA termina spontaneamente.

La relazione tra il *pattern* di FA (parossistica, persistente e permanente) e il rischio di eventi cardiovascolari è basata su dati prospettici raccolti durante 2 anni di *follow-up* in FA di nuova diagnosi da parte del registro GARFIELD-AF (*global anticoagulant registry in the FIELD of AF*), che ha





dimostrato un *continuum* di rischio di morte, ma nei pazienti anticoagulati il rischio di ictus ed embolismo sistemico era simile nei vari *pattern* di FA.

Per ovviare al rischio cardioembolico vi è anche la strategia invasiva, tramite catetere, di chiusura dell'auricola sinistra, su cui è stato steso del tutto recentemente un consenso internazionale.

Nel corso degli anni si è assistito da un lato all'indicazione sempre più chiara e condivisa all'anticoagulazione, dall'altro alla diffusione della strategia di "controllo della frequenza" rispetto a quella di "controllo del ritmo". Tra i farmaci per il controllo del ritmo, a seconda dell'assenza o presenza di cardiopatia organica, di nota la flecainide e il propafenone, da un lato, e l'amiodarone e il suo analogo dronedarone, dall'altro. Da anni ormai infatti vi è la consapevolezza che i farmaci antiaritmici sono anche proaritmici e che quindi, soprattutto nelle importanti atriomegalie ("la fibrillazione atriale porta alla fibrillazione atriale"), si evita la tachimiocardiopatia col controllo della frequenza ventricolare media. Un controllo moderato (FVM a riposo < 110 bpm) è parimenti efficace del controllo stretto (FVM a riposo < 80 bpm). Meglio un beta-bloccante nella cardiopatia ischemica o nella disfunzione sistolica. Il verapamil o il diltiazem sono da preferire

nei soggetti asmatici, ricorrendo all'amiodarone solo quando tutti gli altri farmaci si sono rivelati inefficaci nel controllo della frequenza ventricolare.

Qualora si punti al controllo del ritmo, si ricorre, nei soggetti molto sintomatici, o intolleranti ai farmaci, all'ablazione intracavitaria dell'aritmia, transcateretere, chirurgica o ibrida (classe I, livello di evidenza A).

Il trattamento di scelta nelle urgenze, per pazienti instabili, è la cardioversione elettrica, meglio preceduta da un ecocardiogramma transesofageo.

Bibliografia di riferimento

- ATAR D, BERGE E, LE HEUZEY JY, ET AL.; GARFIELD-AF Investigators. The association between patterns of atrial fibrillation, anticoagulation, and cardiovascular events. *Europace* 2020;22:195-204.
- CRAIG TJ, WANN LS, CALKINS H, ET AL. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2019;140:e125-51.
- GLIKSON M, WOLFF R, HINDRICKS G, ET AL.; ESC Scientific Document Group. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion – an update. *Europace* 2020;22:184.
- ROLDAN V, MARIN F, FERNANDEZ H, ET AL. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a "real-world" population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest* 2013; 143:179-84.
- STEFFEL J, VERHAMME P, POTPARA TS, ET AL.; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93.

Polmoniti da inibitori dei *checkpoint* immunitari: epidemiologia, diagnosi e gestione clinica

Marco Donatello Delcuratolo
Marco De Filippis
Valeria Cetoretta

Nell'ultima decade l'immunoterapia ha drasticamente trasformato il trattamento di numerosi tumori solidi, tra i quali melanoma, tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), carcinoma renale, tumori testa-collo, carcinoma della vescica, tumore delle cellule di Merkel, linfomi e tumori con instabilità microsatellitare. Sebbene in tutte queste neoplasie l'immunoterapia abbia dimostrato di essere più efficace e meglio tollerata della chemioterapia, questa può comunque associarsi allo sviluppo di eventi avversi immuno-relati, peculiari e non dose-dipendenti, che possono potenzialmente interessare qualsiasi organo. Le manifestazioni cliniche più frequentemente riportate includono eruzioni cutanee, coliti, artriti e disfunzioni endocrine, mentre più raramente possono essere osservate epatiti, neuropatie, nefriti

e miocarditi. La polmonite da inibitori dei *checkpoint* immunitari (ICI-P), benché rara, rappresenta l'evento avverso con più alta mortalità tra quelli immuno-relati, con un *fatality rate* pari al 13%.¹ Inoltre, molteplici *case series* evidenziano come i pazienti che sviluppano ICI-P di grado severo presentino una peggiore risposta terapeutica rispetto a quelli che manifestano qualsiasi altro evento avverso immunomediato.

L'incidenza di ICI-P di qualsiasi grado descritta nei *trial* clinici si attesta tra il 3% e il 5%, ma nella pratica clinica viene riportata fino al 19%¹ dei casi, più frequentemente di grado lieve-moderato (70%).² Tale evento avverso sembra essere più frequente e più severo dopo la somministrazione di anticorpi anti-PD1 (pembrolizumab e nivolumab), piuttosto che dopo anti-PD-L1 (atezolizumab).³ Dati meta-analitici rivelano come la monoterapia con anti-CTLA-4 (ipilimumab) si associ ad una più elevata tossicità gastrointestinale, endocrina e cutanea, rispetto a un trattamento con anti-PD-1 o anti-PD-L; di contro quest'ultimi

Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

donatello.m.delcuratolo@gmail.com

Revisore: Francesco Passiglia, Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

correlano più frequentemente con *fatigue* e polmonite immuno-relata.⁴

Il tempo mediano di insorgenza della ICI-P è di circa 2,5⁵ mesi dall'avvio del trattamento immunoterapico, ma tende a essere più precoce in caso di trattamento combinato (associazione di immunoterapici o combinazioni chemio-immunoterapiche) e nei pazienti affetti da tumore del polmone.

Condizioni cliniche scadute (PS ECOG ≥ 2), patologie polmonari come la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), patologie reumatologiche, abitudine tabagica, precedente trattamento con radioterapia, sono tutti fattori potenzialmente condizionanti sia il rischio di sviluppo che il grado di severità della polmonite immuno-relata, sebbene una correlazione certa non sia stata stabilita per alcuno di essi.

Nel 30% dei casi la ICI-P è asintomatica alla diagnosi (grado 1) con riscontro occasionale *imaging* alla TC di ristadiazione. Nella maggior parte dei casi l'esordio è caratterizzato, in ordine di frequenza, da dispnea (41-80%), tosse (20-53%), dolore toracico (7%)¹, mentre ipossia o insufficienza respiratoria acuta si presentano, rispettivamente, nel 38% e 30% dei casi¹; meno di un terzo dei pazienti presenta febbre. In alcune pubblicazioni viene descritta una concomitanza con altro evento avverso di tipo autoimmune in più del 50% dei casi.¹

Al momento della comparsa della sintomatologia, nel sospetto di polmonite immuno-relata, è indicato sottoporre il paziente a indagine TC ad alta risoluzione.

È importante sottolineare che le caratteristiche radiologiche della polmonite da ICI non sono patognomoniche. Nello studio condotto da J. Naidoo nel 2016 e pubblicato sul Journal of Clinical Oncology sono stati descritti i *pattern* radiologici di

presentazione: opacità a vetro smerigliato (37%), polmonite organizzata criptogenetica (19%), polmonite interstiziale (22%) e polmonite da ipersensibilità (7%). Nel restante 15% dei casi non è stato possibile identificare un quadro radiologico caratterizzante (Tabella 1).²

L'aspecificità dei sintomi e la mancanza di un fenotipo radiologico peculiare impongono una diagnosi differenziale con diverse condizioni patologiche, tra cui la pseudo-progressione, l'iper-progressione, l'infezione e l'edema polmonare cardiogeno. A partire dal grado superiore o uguale a 2 andrebbero eseguite indagini microbiologiche di base per escludere possibili sovrainfezioni (tampone nasale, esame colturale dell'escreato, emocolture, urinocoltura, ematochimici comprensivi di procalcitonina, BNP e beta-glucano). È consigliato inoltre effettuare prove di funzionalità respiratoria e confrontarle con le basali pretrattamento (ove disponibili) tenendo in considerazione il caratteristico *pattern* restrittivo che questo tipo di tossicità può comportare a livello polmonare. In linea generale, la biopsia polmonare non è necessaria per la corretta gestione del paziente; tuttavia, tale procedura risulta essere utile in caso di dubbi radiologici, in particolare per escludere un'infezione acuta o un quadro di diffusione lepidica o linfagittica di NSCLC. In rari casi si rende necessario fare ricorso a una chirurgia toracoscopica video-assistita.⁵

La gestione clinica della polmonite immuno-relata dipende dal grado di severità della stessa (Tabella 2, Figura 1).⁴

Nel paziente asintomatico (grado 1) è consentita la prosecuzione del trattamento sotto stretto monitoraggio clinico-strumentale. La sospensione dell'immunoterapico può essere riservata a chi presenta

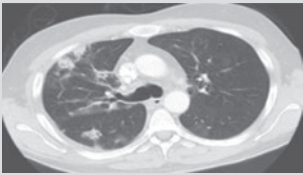
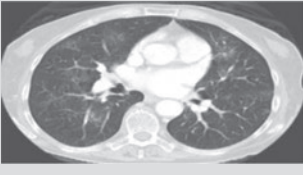
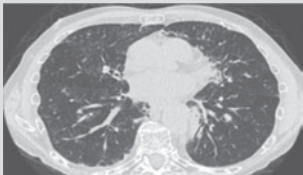
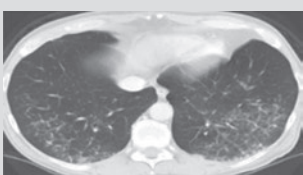
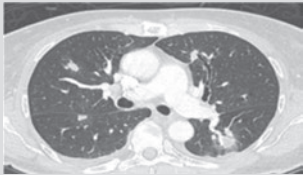
SOTTOTIPI RADIOLOGICI	IMMAGINE RAPPRESENTATIVA	DESCRIZIONE
Tipo polmonite criptogenica organizzata (19%)		Aree di consolidamento parenchimale isolate o confluenti, con o senza broncogramma aereo a distribuzione prevalentemente periferica o subpleurica.
Opacità <i>ground glass</i> (37%)		Aree focali di aumentata attenuazione, trama broncovascolare preservata
Interstiziale (22%)		Incremento della trama interstiziale, ispessimento dei setti interlobari, infiltrazione peribroncovascolare, reticolazioni subpleuriche, <i>pattern</i> a nido d'ape nei casi severi
Ipersensibilità (7%)		Noduli centrolobulari, aspetto simil-bronchiolitico, micronodularità ad albero in fiore
Polmonite non altrimenti specificata (15%)		Non chiaramente inquadrabile negli altri sottotipi

Tabella 1. Caratteristiche radiologiche della polmonite associata a inibitori dei *checkpoint* immunitari stratificata in cinque diversi fenotipi (tradotta da Naidoo et al. 2017²).

fattori che possano predisporre allo sviluppo di insufficienza respiratoria o nel caso in cui l'infiltrato flogistico polmonare sia esteso a più di un lobo o interessi più del 25% dell'intero parenchima.^{4,5}

Nel paziente sintomatico (grado 2) sono indicati: la sospensione del trattamento in atto e l'avvio di una terapia steroidea orale con prednisone o equivalenti al dosaggio di 1 mg/kg/die e di antibioti-

GRADO	G1	G2	G3	G4
SINTOMATOLOGIA E GESTIONE	Asintomatica; coinvolge un lobo o il 25% del parenchima; solo osservazione clinico-diagnostica; intervento non indicato	Sintomatica; interessa più di un lobo o il 25-50% del parenchima; indicato intervento medico; limitazione nelle ADL strumentali	Sintomi severi; coinvolge tutti i lobi o > 50 % del parenchima; limitazione nelle ADL primarie; indicata ossigenoterapia e ospedalizzazione	Compromissione respiratoria potenzialmente letale; indicato intervento urgente (es. intubazione, tracheostomia)

Tabella 2. Classificazione della gravità della polmonite secondo le linee guida ASCO 2018; ADL = *activity of daily life* (mod. da AIOM 2019⁴).

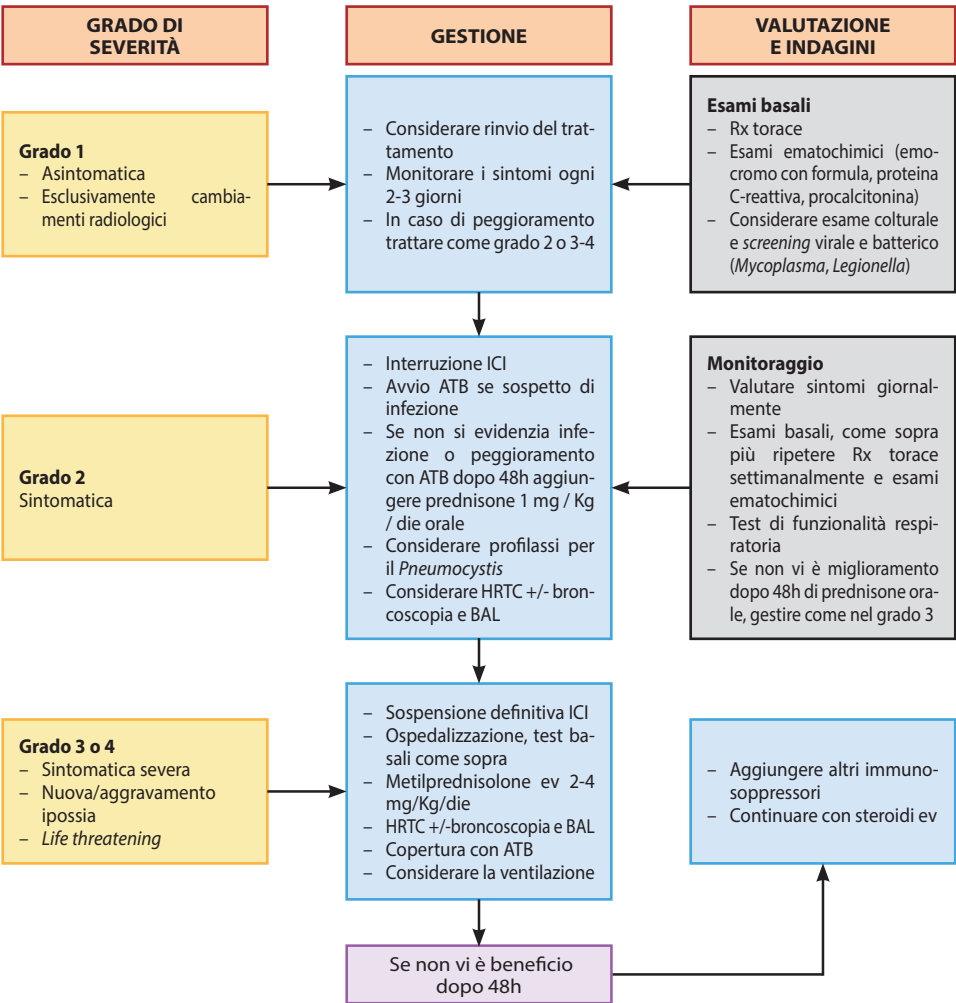


Figura 1. *Management* della polmonite da inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) secondo il grado di severità (tradotta da Haanen et al., 2017⁵).

coterapia empirica. Il *tapering* dello steroide va eseguito in non meno di 4-6 settimane a partire dalla remissione clinica.^{4,5}

Nel paziente con sintomi severi che necessita di ossigenoterapia (grado 3) e in coloro che presentano una compromissione respiratoria potenzialmente letale (grado 4) è indicata una gestione intraospedaliera con l'avvio di una terapia steroidea per via sistemica con metilprednisolone o equivalenti al dosaggio di 2-4 mg/kg/die con sospensione definitiva del trattamento immunoterapico. Il *tapering* dello steroide va condotto in non meno di 4-8 settimane.⁴ Qualora il quadro non migliorasse dopo 48h di trattamento e in tutti i casi steroide-resistenti si dovrebbero associare altri farmaci immunosoppressori di secondo livello, quali infliximab (5 mg/kg/die) o micofenolato mofetile (1g ev x2/die) o ciclofosfamida (per 5 giorni) o immunoglobuline ev (2 g/kg per 5 giorni).^{4,5} Questi ultimi farmaci non sono a oggi approvati in Italia in questo *setting* e il loro utilizzo è pertanto da considerarsi *off-label*⁵ (Tabella 2).⁴

Benché la ripresa dell'immunoterapico dopo lo sviluppo di una polmonite di grado ≤ 2 sia contemplata dalle linee guida, tale scelta non è univocamente condivisa. Malgrado i pochi dati a nostra disposizione, alcune serie registrano un tasso di recidiva del ICI-P pari al 25% dopo la ripresa del trattamento immunoterapico, che, nella maggior parte dei casi, risulta nuovamente gestibile con terapia steroidea orale.¹ Per tali motivi, la reintroduzione del *checkpoint* inibitore dovrebbe essere considerata solo in caso di completa risoluzione del quadro polmonare e, comunque, accuratamente discussa con il paziente.

Le attuali conoscenze sulla ICI-P hanno consentito di acquisire una maggiore consapevolezza di tale evento avverso, mi-

gliorandone la gestione clinica. Tuttavia, aspetti quali la completa caratterizzazione delle manifestazioni cliniche, i meccanismi biologici patogenetici sottostanti, i fattori di rischio, nonché la sicurezza di un'eventuale ripresa del trattamento immunoterapico, rimangono ancora oggi controversi e pertanto oggetto di studio. L'estensione delle indicazioni immunoterapiche, anche a *setting* diversi da quello metastatico, aumenterà inevitabilmente l'incidenza delle polmoniti immuno-relate, per cui sarebbe auspicabile l'avvio di studi sistematici estesi a tutta la popolazione in corso di trattamento.

Bibliografia

- 1) CADRANEL J, CANELLAS A, MATTON L, ET AL. *Pulmonary complications of immune checkpoint inhibitors in patients with nonsmall cell lung cancer*. Eur Respir Rev 2019;28(153). pii: 190058.
- 2) NAIDOO J, WANG X, WOO KM, ET AL. *Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy*. J Clin Oncol 2017;35:709-17.
- 3) KHUNGER M, RAKSHIT S, PASUPULETI V, ET AL. *Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of trials*. Chest 2017;152:271-81.
- 4) AIOM. *Linee guida. Gestione della tossicità da immunoterapia* 2019.
- 5) HAANEN JBAG, CARBONNEL F, ROBERT C, ET AL. *Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol 2017;28(Supplement 4):iv119-42.

Ecografia del torace

Il diaframma

Giuseppe Balconi

Il diaframma, che divide il torace dall'addome, è il più importante muscolo respiratorio costituito da una lamina muscolo-tendinea a forma di una cupola con convessità rivolta superiormente verso il torace. È formato da un ampio tendine centrale detto centro frenico dal quale originano i fasci muscolari che si inseriscono sullo sterno, sulle coste e sulle vertebre lombari.

Nel diaframma sono presenti varie aperture, come noto dai testi di anatomia,¹ che danno passaggio a vasi, nervi e altre strutture che dalla cavità toracica si portano a quella addominale, e viceversa. Tali aperture, talvolta causa di patologie erniarie, sono:

- ▶ il **forame della vena cava**, attraversato dalla vena cava e da alcuni rami del nervo frenico;
- ▶ il **forame esofageo**, attraversato dall'esofago, dalle arterie esofagee e dal tronco vagale;
- ▶ il **forame aortico**, attraversato dall'aor-

ta, dal dotto toracico e dalla vena azygos;

- ▶ i **forami minori del pilastro destro**, che possono presentarsi in numero di tre o fusi in un'unica apertura e che sono attraversati dal grande nervo splancnico di destra, dal piccolo nervo splancnico di destra e talvolta dalla vena azygos;
- ▶ i **forami minori del pilastro sinistro**, che possono presentarsi in numero di tre o fusi in un'unica apertura e che sono attraversati dal grande nervo splancnico di sinistra, dal piccolo nervo splancnico di sinistra e dalla vena emiazygos;
- ▶ l'**arcata dello psoas**, attraversata dal muscolo grande psoas e dal tronco del simpatico;
- ▶ l'**arcata del quadrato dei lombi**, attraversata dal muscolo quadrato dei lombi;
- ▶ i **forami del Morgagni**, attraversati dai rami epigastrici superiori dell'arteria toracica interna e da alcuni vasi linfatici provenienti dalla parete addominale anteriore e dal fegato.

Anatomia ecografica

Il diaframma non è di facile studio in ecografia perché mascherato sui bordi dal polmone e inferiormente dalle anse intestinali. Vi sono però delle “finestre” attraverso le quali può essere parzialmente studiato.

- Inserzione dei pilastri costali in espirazione, con sonda lineare e con approccio intercostale. In presenza di versamento pleurico il riconoscimento appare ovviamente più facile. In questo caso si ha una buona rappresentazione della struttura del muscolo (Figura 1).
- La finestra epatica e, in minor misura, splenica con scansioni con sonda convex sottocostali. In questo caso il diaframma appare generalmente come una semplice linea iperecogena come fosse una struttura laminare. In realtà la linea iperecogena che riconosciamo facilmente è la somma della guaina peritoneale del fegato o della milza, del peritoneo parietale, del muscolo diaframmatico, della pleura parietale e viscerale (Figura 1). Questo comporta una notevole limitazione della valutazione ecografica del muscolo diaframmatico. Sono però riconoscibili i movimenti del diaframma nelle fasi re-

spiratorie e sono parzialmente riconoscibili alcune aperture del diaframma in particolare modo il forame aortico, cavale, esofageo (Figura 2).

Patologia del diaframma ed ecografia

Il diaframma può presentare dei cedimenti dei suoi canali, sopra ricordati, e presentare quindi delle ernie oppure può avere dei cedimenti funzionali o traumatici. L'indagine ecografica ha solo un potenziale “intuitivo”; si possono evidenziare segni indiretti di ernie, di eventrazioni, ma l'esame deve sempre essere completato con studi radiologici prevalentemente con TC.

- Le **ernie congenite** sono dovute alla persistenza del canale pleuro-peritoneale per mancato sviluppo dei pilastri di Uskow o per difettosa fusione di essi con gli altri abbozzi. Tra di esse distinguiamo:
 - ▷ ernie di Bochdalek (o postero-laterali), nell'80-85% dei pazienti, l'angolo postero-laterale con l'apertura patologica è quello di sinistra;
 - ▷ ernie di Morgagni-Larrey (antero-laterale), generalmente provviste di sacco peritoneale. Questo tipo rap-

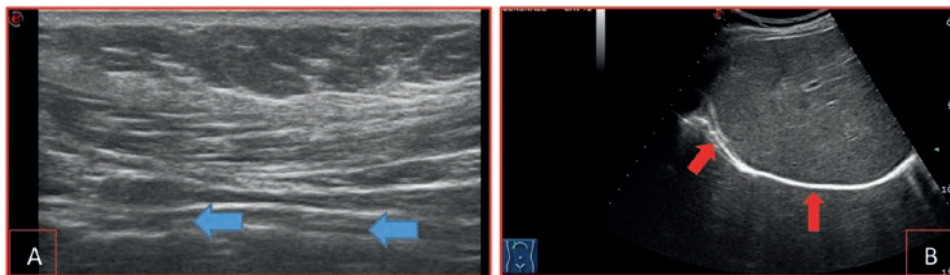


Figura 1. In **A** scansione anterolaterale con sonda lineare ad alta definizione nell'ultimo spazio intercostale ove si riconosce il pilastro diaframmatico (frecche blu) preinserzionale costale ove è possibile valutare i margini, la struttura e le dimensioni del muscolo. In **B** si evidenzia il diaframma (frecche rosse) con scansione sottocostale transepatica che appare prevalentemente come una linea iperecogena eccetto un piccolo tratto superolaterale ove si riconoscono le multiple componenti della linea iperecogena diaframmatica.

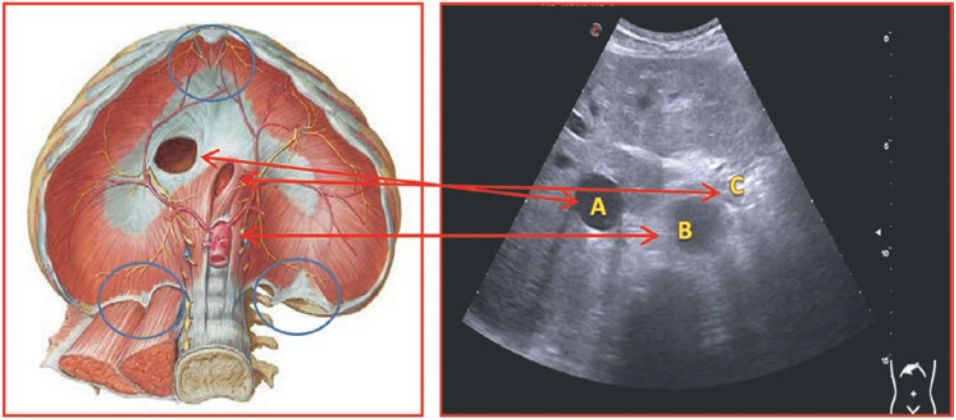


Figura 2. A sinistra schema anatomico del diaframma in visione inferiore e a destra sezione trasversale transepatica con visualizzazione dei forami standard del diaframma. **A:** forame della vena cava inferiore; **B:** forame esofageo; **C:** forame aortico. Cerchiate in blu sono indicate le aree di possibili cedimenti erniari: quelli posteriori (ernie di Bochdalek) e quello anteriore alla inserzione sternale (ernia di Morgagni).

presenta soltanto il 2% dei casi clinici di ernia diaframmatica congenita. L'apertura anomala, da cui fuoriescono i visceri, risiede sulla parte anteriore del diaframma, appena dietro il processo xifoideo dello sterno. Il punto esatto è in corrispondenza del forame di Morgagni (da qui il nome di ernia di Morgagni);

- ▷ eventrazione del diaframma. È il tipo più raro. Consiste in una sopraelevazione permanente di una parte o di tutto il diaframma. Questo comporta che gli organi addominali si spostino verso l'alto, occupando il posto riservato agli elementi anatomici del torace (polmoni in particolare).
- Le **ernie acquisite** sono dovute alla dislocazione in torace di visceri addominali, attraverso fori o passaggi normalmente presenti nel diaframma. Tali ernie possono essere classificate, in base alla frequenza come:
 - ▷ ernie eccezionali, dello iato aortico o del forame della vena cava inferiore;

- ▷ ernie iatali (dello iato esofageo), a loro volta divise in ernie iatali di I tipo (Brachiesofago), II tipo (Rotolamento) e III tipo (Scivolamento) (Figura 3).

- Esistono inoltre le **ernie traumatiche**, dovute al passaggio diretto di visceri addominali in cavità toracica attraverso una soluzione di continuo prodottasi nel diaframma, secondariamente a un evento traumatico.

Funzionalità e riabilitazione in guida ecografica

Lo studio ecografico del diaframma quindi ha molte limitazioni, ma può fornire indizi notevoli di patologia che non vanno sottovalutati specie in situazioni di emergenza.

Si sta sviluppando sempre di più lo studio del movimento del diaframma attraverso valutazioni con scansioni transepatiche o transpleniche. Il movimento del diaframma può essere un importante indice della espansibilità polmonare e quindi corre-

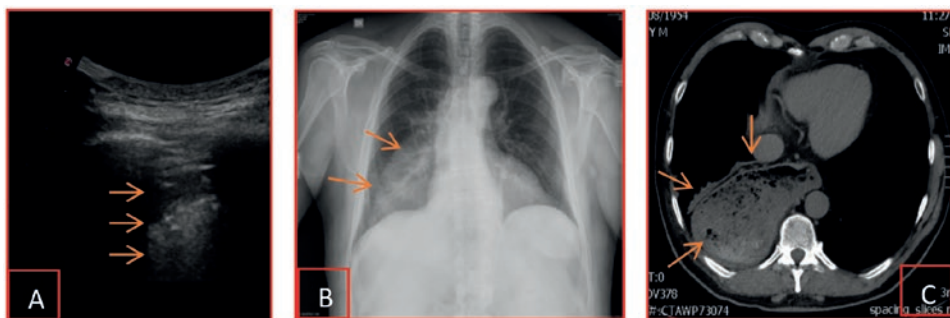


Figura 3. In **A** scansione ecografica posteriore destra del torace distale che evidenzia fra i coni d'ombra costali una struttura anomala non consona con il polmone e suggerisce l'ipotesi di struttura intestinale. Il controllo RX (**B**) evidenzia l'addensamento paramediastinico distale destro, ma non è dirimente. La TC (**C**) evidenzia lo stomaco erniato, ma la conferma definitiva è stata poi possibile solo con mezzo di contrasto nel digerente.

lare con la funzione respiratoria. L'esame ecografico quindi potrebbe servire come sistema di valutazione della respirazione² di monitoraggio, di valutazione della riabilitazione respiratoria.

La valutazione del movimento diaframmatico oltre che soggettiva, rilevabile in tempo reale dall'operatore, viene sempre più documentata con immagini *M-mode* (Figura 4) e anche con sonde-device nuove³ in fase di studio e sperimentazione ap-

plicabili per lungo tempo, cercando quindi un criterio misurabile e ripetibile di spostamento del diaframma come indice respiratorio anche se non si sono ancora raggiunti dati assoluti.⁴⁻⁸

Quindi l'uso della ecografia nella valutazione del diaframma ha una funzione ridotta ma richiede molta attenzione in quanto la patologia diaframmatica può mascherare patologie polmonari o addominali. Studi recenti confermano comun-

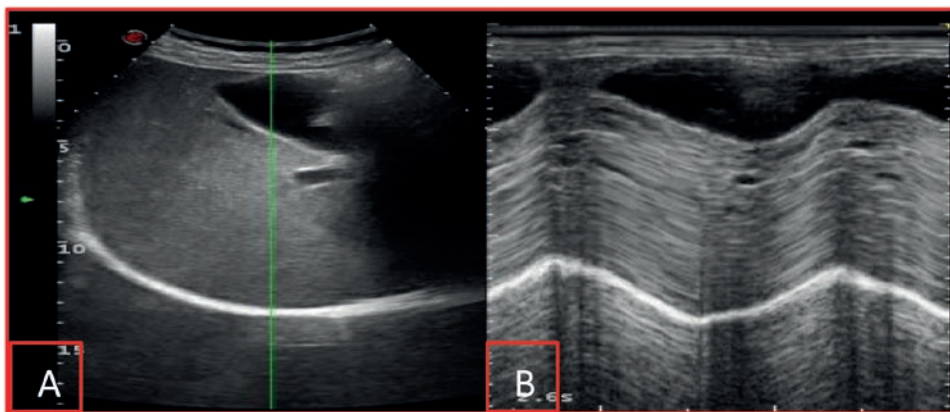


Figura 4. In **A** scansione transepatica che cerca di evidenziare la cupola diaframmatica di destra ove viene posizionata la linea di scansione per *M-mode* (**B**) che consente di evidenziare, e in parte di misurare, l'escursione del diaframma nel tempo.

che anche possibilità sempre crescenti di studiare la funzione diaframmatica con l'ecografia come mezzo semplice, facilmente disponibile al letto del paziente, nel monitoraggio respiratorio.

Bibliografia

- 1) WILLIAMS PL, BANNISTER L, BERRY MM, ET AL. (a cura di). *Anatomia del Gray*. I vol. Bologna: Zanichelli, 2001.
- 2) ZANFORLIN A, SMARGIASSI A, INCHINGOLO R, ET AL. *Ultrasound in obstructive lung diseases: the effect of airway obstruction on diaphragm kinetics. A short pictorial essay*. J Ultrasound 2015;18:379-84.
- 3) SÆVERUD AH, FALK RS, DOWRICK A, ET AL. *Measuring diaphragm movement and respiratory frequency using a novel ultrasound device in healthy volunteers*. J Ultrasound 2019. DOI: 10.1007/s40477-019-00412-2.
- 4) JIANG JR, TSAI TH, JERNG JS, ET AL. *Ultrasonographic evaluation of liver/spleen movements and extubation outcome*. Chest 2004;126:179-85.
- 5) SPADARO S, GRASSO S, MAURI T, ET AL. *Can diaphragmatic ultrasonography performed during the T-tube trial predict weaning failure? The role of diaphragmatic rapid shallow breathing index*. Crit Care 2016;20:305.
- 6) DUBE BP, DRES M, MAYAUX J, ET AL. *Ultrasound evaluation of diaphragm function in mechanically ventilated patients: comparison to phrenic stimulation and prognostic implications*. Thorax 2017;72:811-8.
- 7) SHAHSHAHANI A, LAVERDIERE C, BHADRA S, ZILIC Z. *Ultrasound sensors for diaphragm motion tracking: an application in non-invasive respiratory monitoring*. Sensors (Basel) 2018;18. DOI: 10.3390/s1808 2617.
- 8) TESTA A, SOLDATI G, GIANNUZZI R, ET AL. *Ultrasound M-mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects*. Ultrasound Med Biol 2011;37:44-52.



Pneumo Trieste 2020

Trieste, 5-7 Ottobre 2020

Hotel Savoia Excelsior Palace

PROGRAMMA SCIENTIFICO

Prove di funzionalità respiratoria e disturbi respiratori nel sonno: quali informazioni ricercare

Salvatore Bellofiore

Le prove di funzionalità respiratoria rivestono un ruolo importante nel valutare il paziente con disturbi respiratori nel sonno (DRS). La spirometria flusso-volume è la prova di funzionalità respiratoria più semplice e facilmente eseguibile; dovrebbe essere sempre effettuata nella valutazione del paziente con DRS. La spirometria consente, infatti, di valutare la possibile presenza di patologie respiratorie ostruttive come la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) o l'asma bronchiale e può indicare la presenza di alterazioni di tipo restrittivo, da confermare poi con la misura dei volumi polmonari statici. La conoscenza delle alterazioni fisiopatologiche legate alla eventuale presenza di comorbidità è indispensabile al fine di un inquadramento diagnostico e aiuta nell'interpretare correttamente i risultati degli esami poligrafici eseguiti durante il sonno.

Inoltre, la spirometria flusso-volume, eseguita e valutata secondo gli standard dell'American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS), fornisce delle informazioni aggiuntive se andiamo a valutare la morfologia della curva flusso-volume sia nella sua parte inspiratoria che

in quella espiratoria. Nei pazienti con apnee ostruttive del sonno (OSA), in particolare in quelli con macroglossia o con allungamento del velo del palato mobile, è facile rilevare delle dentellature nella curva flusso-volume che conferiscono al tracciato un aspetto così detto "a denti di sega". Una particolare caratteristica della curva flusso-volume, indicativa di anomalie nella struttura e funzionalità delle vie aeree superiori, è il riscontro di una limitazione al flusso rilevabile nella parte inspiratoria della stessa curva. In questi pazienti la parte inspiratoria della curva flusso-volume ha una morfologia speculare a quella espiratoria con un iniziale picco di flusso inspiratorio all'inizio dell'inspirazione forzata massimale cui segue un progressivo e lineare declino del flusso inspiratorio fino a capacità polmonare totale. Il rilevamento costante e riproducibile di questo fenomeno in un determinato soggetto è indicativo di una facile collassabilità dell'epiglottide, *floppy epiglottis* (Figura 1).

La collassabilità delle vie aeree superiori può essere valutata attraverso la tecnica della pressione espiratoria negativa (NEP). Questa tecnica consiste nell'applicare una pressione negativa di -5 cmH₂O alla bocca all'inizio dell'espirazione mentre il soggetto è sveglio e respira a volume corrente attraverso un pneumotacografo.¹ La curva flusso-

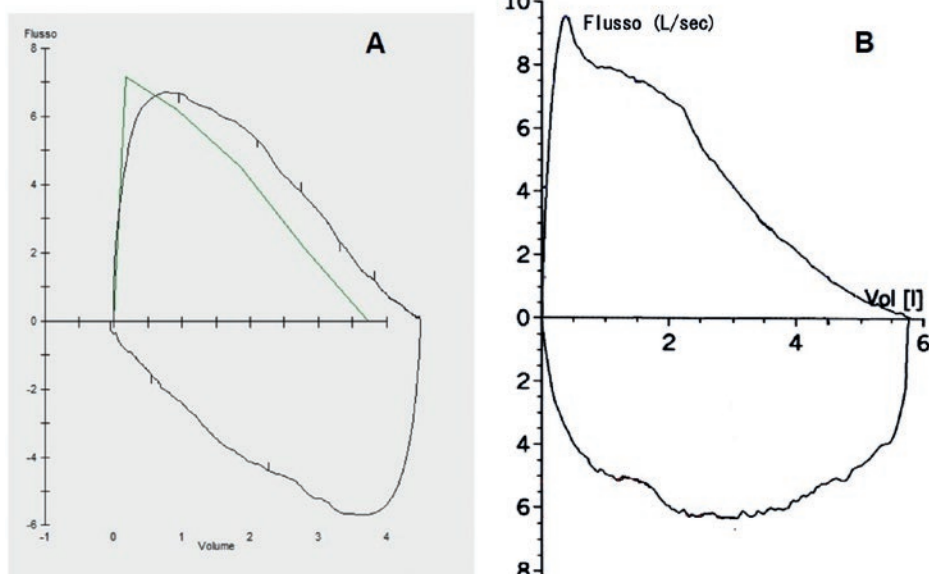


Figura 1. Curva flusso-volume con limitazione al flusso inspiratorio (**A**) che mostra la porzione inspiratoria con una morfologia speculare a quella espiratoria: iniziale picco di flusso inspiratorio all'inizio dell'inspirazione forzata massima cui segue un progressivo e lineare declino del flusso inspiratorio fino a capacità polmonare totale. **B:** curva flusso-volume normale.

volume espiratoria ottenuta durante NEP viene confrontata con la curva del precedente volume corrente. L'applicazione della NEP all'apertura delle vie aeree aumenta il gradiente di pressione espiratoria tra gli alveoli e l'apertura delle vie aeree, aumentando così il flusso espiratorio se il soggetto non è flusso limitato. Pertanto, nei soggetti normali la curva flusso-volume durante NEP è generalmente più alta di quella ottenuta nel precedente volume corrente. Nei pazienti con OSA, a causa della riduzione di calibro o della aumentata collapsabilità delle vie aeree superiori, l'applicazione di una NEP non determina alcun aumento del flusso espiratorio, ma può determinare una riduzione del flusso espiratorio. Questo fenomeno non è presente in tutti i pazienti con OSA e in alcuni di essi si può presentare solo in posizione supina, posizione che in ogni caso determina una maggiore limitazione al flusso anche

in quei pazienti OSA in cui il mancato aumento di flusso espiratorio durante NEP è documentabile anche in posizione eretta.²

Dato che la mancata risposta di flusso all'applicazione della NEP è indice di aumentata collapsabilità e riduzione di calibro delle vie aeree superiori, è stato recentemente osservato che la NEP potrebbe essere utile nella fenotipizzazione dei pazienti con OSA e per selezionare i candidati a terapie alternative alla pressione positiva continua sulle vie aeree (CPAP).

La determinazione dei volumi polmonari statici, mediante la tecnica pletismografica o mediante le tecniche di diluizione dei gas, riveste un ruolo importante nei pazienti con disturbi respiratori sonno correlati e obesità. È noto infatti che l'obesità determina una riduzione del volume di riserva espiratorio (ERV) e della capacità funzionale residua (FRC), mentre il volume residuo non varia

o si riduce solo marginalmente. L'entità della riduzione della FRC e della ERV è correlata all'aumento dell'indice di massa corporea (BMI); in pazienti con BMI superiore a 40 la FRC è in media il 65% del predetto e la ERV è in media il 25% del valore predetto.³ Questi valori ridotti di FRC nel paziente obeso presentano una ulteriore riduzione (in media del 20%) se ottenuti in posizione supina. La FRC riveste un ruolo importante nella stabilizzazione della respirazione durante il sonno attraverso due fattori.

Un corretto volume polmonare stabilizza le vie aeree superiori esercitando attraverso l'asse laringo-tracheale una trazione caudale sulle strutture molli del faringe mettendole in tensione e ostacolandone il collasso durante l'inspirazione. Esiste pertanto una relazione non lineare tra pressione di chiusura del fa-

ringe e volume polmonare. Questo rapporto è stato dimostrato essere più elevato nei soggetti obesi nei quali per una data riduzione del volume polmonare si ha una maggiore riduzione della pressione di chiusura del faringe rispetto ai soggetti normopeso.

Una adeguata FRC fungendo da camera di *mixing* per l'equilibrio dei gas respiratori favorisce la stabilità del sistema di controllo della ventilazione attraverso la riduzione del *loop-gain* dinamico (riduzione della risposta ventilatoria riflessa a una ipopnea transitoria). Infatti, secondo l'equazione

$$\text{loop-gain}_{\text{dinamico}} = \text{chemo-sensibilità} \times \frac{(\text{PaCO}_2 \times T)}{\text{volume polmonare}}$$

si ha che il ridursi del volume polmonare ha come conseguenza un proporzionale aumento del *loop-gain* dinamico. Da queste con-

Spirometria



Volume di riserva inspiratorio

Volume corrente

Volume di riserva espiratorio (ERV)

Volume residuo

Spirometro



Inspirazione



Espirazione

siderazioni appare pertanto importante la valutazione dei volumi polmonari statici nei pazienti obesi con OSA, da effettuare con metodiche di diluizione dei gas se c'è la necessità di valutarli in posizione sia assisa che supina.

Un altro esame di funzionalità respiratoria di fondamentale importanza è l'emogasanalisi arteriosa (EGA) per la valutazione di una eventuale ritenzione di CO_2 o aumento isolato dei bicarbonati. Entrambi i suddetti parametri sono infatti indici di inadeguata risposta ventilatoria alle perturbazioni dei gas ematici conseguenti a disturbi del respiro sonno-correlati. Nei pazienti con OSA la PaCO_2 aumenta durante ogni episodio di ostruzione al flusso e durante le fasi di ipoventilazione, ma di solito viene rimossa durante i periodi di ventilazione più o meno normale.⁴ Alcuni pazienti con episodi di apnea e ipopnea di lunga durata e con scarsa reattività ventilatoria non sono in grado di normalizzare la loro PaCO_2 tra gli eventi respiratori, l'incremento di CO_2 causa una riduzione del pH con conseguente ritenzione renale di bicarbonati. I livelli di bicarbonati restano spesso elevati con il rene che non li elimina del tutto durante il giorno, ciò porta a un adattamento della ventilazione che risulta depressa con una ridotta risposta ventilatoria all'ipercapnia durante veglia e la comparsa di ipercapnia diurna.⁴

La pressione respiratoria statica massimale inspiratoria (MIP) e quella espiratoria (MEP) sono indici di forza dei muscoli inspiratori ed espiratori che possono essere misurati clinicamente con una semplice strumentazione e sono ben correlati alla pressione transdiaframmatica massimale la cui misura richiede procedure invasive. In alcune condizioni cliniche come le malattie neuromuscolari, ma anche nella stessa obesità, i muscoli inspiratori per motivi diversi presentano una riduzione della loro forza

misurata con la MIP. Ciò determina una ridotta risposta del sistema che ha come conseguenza una ridotta risposta ventilatoria allo stimolo chimico. A volte tra i sintomi precoci di una patologia neuromuscolare possono essere presenti i disturbi respiratori sonno-correlati, pertanto in presenza di una poligrafia notturna patologica in un contesto clinico di sospetto deficit neuromuscolare la misurazione di MIP e MEP potrebbe rivelarsi estremamente utile.

In conclusione, nello studio del paziente con disturbi respiratori sonno-correlati le prove di funzionalità respiratoria irrinunciabili sono la spirometria flusso-volume, i volumi polmonari statici e l'emogasanalisi arteriosa. La valutazione delle pressioni respiratorie statiche massimali e della risposta alla NEP possono avere un ruolo importante in particolari contesti clinici e in alcuni gruppi di pazienti. Le prove di funzionalità respiratoria rivestono un ruolo importante per valutare la presenza di alterazioni funzionali e/o patologie respiratorie associate, valutare la capacità di mantenere l'omeostasi dei gas ematici e fenotipizzare il paziente con OSA per avviarlo a una terapia corretta e personalizzata.

Bibliografia

- 1) KOULOURIS NG, VALTA P, LAVOIE A, ET AL. *A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing.* Eur Respir J 1995; 8:306-13.
- 2) HIRATA RP, SCHORR F, KAYAMORI F, ET AL. *Upper airway collapsibility assessed by negative expiratory pressure while awake is associated with upper airway anatomy.* J Clin Sleep Med 2016;12:1339-46.
- 3) JONES L, NZEKWU MM. *The effects of body mass index on lung volumes.* Chest 2006;130:827-33.
- 4) BERGER K, AYAPPA I, SORKIN I, ET AL. *CO_2 homeostasis during periodic breathing in obstructive sleep apnea.* J Appl Physiol 2000;88:257-64.

Il ruolo delle infezioni virali nelle riacutizzazioni del paziente asmatico

Elisabetta Pace¹
Serena Di Vincenzo¹
Alessia Verduri²

Il decorso clinico dell'asma bronchiale è contraddistinto da episodiche riacutizzazioni.¹ Detti episodi sono caratterizzati da peggioramento dei sintomi respiratori: dispnea, respiro sibilante, tosse e ipersecrezione mucosa. Tali sintomi in alcuni casi possono associarsi anche a un deterioramento funzionale con alterazioni spirometricamente apprezzabili. La qualità di vita del paziente asmatico e dei suoi familiari peggiora nel corso di una riacutizzazione e il ricorrere di questi episodi contribuisce in modo rilevante al carico sociale dell'asma bronchiale in termini di costi diretti e indiretti. Evidenze epidemiologiche dimostrano che le riacutizzazioni asmatiche sono indotte dall'esposizione a insulti esogeni: aero-allergeni, infezioni virali o ossidanti ambientali.¹

A tal proposito le infezioni virali respiratorie sono causa di circa l'80% delle riacutizzazioni asmatiche che richiedono

ospedalizzazione e di queste forme gravi di riacutizzazione circa il 63% ricade in area pediatrica. Fra i virus isolati dalle secrezioni delle vie aeree di asmatici nel corso di una riacutizzazione prevalgono i picornavirus seguiti dai coronavirus, quindi i virus influenzali, parainfluenzali e il virus respiratorio sinciziale.

Fra i picornavirus, il **rhinovirus** (RV) è la tipologia di virus più frequentemente riscontrata nelle secrezioni delle vie aeree del paziente asmatico in corso di riacutizzazione. Esistono tre specie di RV: A, B e C.² Il tipo A infetta la cellula ospite impiegando un recettore appartenente alla famiglia delle lipoproteine a bassa densità (LDLR). Il RV-B infetta le cellule attraverso la molecola di adesione intercellulare-1 (ICAM-1), invece il recettore che media l'infezione per il RV-C appartiene alla famiglia delle caderine.

Nell'ambito dei RV, RV-A e RV-C sono le tipologie di virus più frequentemente associate alle riacutizzazioni asmatiche anche molto gravi e a rischio vita.

L'epitelio delle vie aeree gioca un ruolo determinante nel coordinamento del-

¹ Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica (IRIB), Palermo elisabetta.pace@irib.cnr.it

² Policlinico di Modena-Università di Modena e Reggio Emilia

le risposte anti-virali. Le cellule epiteliali rappresentano la prima barriera per la risposta a virus, aero-allergeni e inquinanti. L'intrappolamento nel muco degli agenti tossici inalati e la loro eliminazione attraverso l'attività mucociliare rappresenta il primo meccanismo di protezione delle vie aeree. Oltre questo meccanismo barriera, l'epitelio della mucosa respiratoria innesca meccanismi più complessi che ripristinano l'omeostasi tissutale attraverso l'attivazione di meccanismi di trasduzione del segnale e di regolazione dell'espressione di geni e proteine, i quali, da una parte, orchestrano le risposte immuni innate e adattative, mentre dall'altra coordinano i fenomeni riparativi su eventuali danni epiteliali.

L'iniziale risposta immune evocata dall'infezione da RV si determina dopo che l'RNA virale rilasciato nel citoplasma della cellula infetta interagisce con i *toll-like receptors* (TLRs). A seguito dell'attivazione di questi recettori si osserva un incremento della produzione di mucine, infiltrazione di leucociti, rilascio di istamina e induzione della transizione mesenchimale dell'epitelio, fenomeno di cruciale rilevanza nel processo di rimodellamento delle vie aeree. Si osserva, inoltre, il rilascio nel sangue di chemochine e citochine, fra le quali hanno un ruolo rilevante gli interferoni di tipo I e III in quanto fondamentali per indurre apoptosi e quindi eliminazione delle cellule infette. Nelle vie aeree del paziente asmatico allergico infetto da RV si determina un'interazione fra allergeni e citochine rilasciate dall'epitelio che amplifica le risposte innate e le risposte di tipo Th2 con conseguente incremento paradossale della eosinofilia e ulteriore deterioramento clinico e funzionale. Un recente lavoro³ ha dimostrato che, nelle vie aeree di soggetti asmatici dopo infezione sperimentale da

RV, oltre a un incremento di interferoni e di citochine interferone-dipendenti come IP-10 (*interferon gamma-induced protein-10*), si osserva un incremento di IL-4, IL-13, IL-5 (citochine Th2) strettamente correlato a rilascio da parte dell'epitelio di IL-33 e IL-25. Diversi studi hanno dimostrato che allergeni e virus incrementano in modo sinergico il rischio di riacutizzazioni nel paziente asmatico e che la frequenza delle riacutizzazioni da RV è strettamente connessa ai livelli di IgE. In accordo, terapie mirate a ridurre l'attività delle IgE come omalizumab sono efficaci nel ridurre le riacutizzazioni indotte da infezioni virali.

Numerose evidenze scientifiche emergenti supportano l'ipotesi che le riacutizzazioni asmatiche siano più frequenti in alcuni soggetti invece che in altri, tanto che nella stratificazione dei pazienti asmatici, ovvero nella loro fenotipizzazione, viene delineato un fenotipo "frequente riacutizzatore". Questo sottogruppo di pazienti asmatici, anche per la ridotta risposta alle terapie con corticosteroidi, va incontro più frequentemente a fenomeni di rimodellamento delle strutture delle vie aeree con progressivo deterioramento funzionale. Inoltre, i pazienti che hanno una storia di gravi riacutizzazioni (ospedalizzazioni o accessi in Pronto Soccorso) sono a maggior rischio di ricorrenti e gravi riacutizzazioni future.¹

La frequenza delle riacutizzazioni è influenzata da una combinazione di **fattori intrinseci** ed **estrinseci** (Figura 1).

Fra i principali **fattori intrinseci** si annoverano i polimorfismi genetici e una ridotta apoptosi o lisi delle cellule epiteliali.⁴ In pazienti asmatici con frequenti riacutizzazioni si sono riscontrati polimorfismi sul gene della caderina-3 che determinano un aumento dei recettori per il RV-C e che

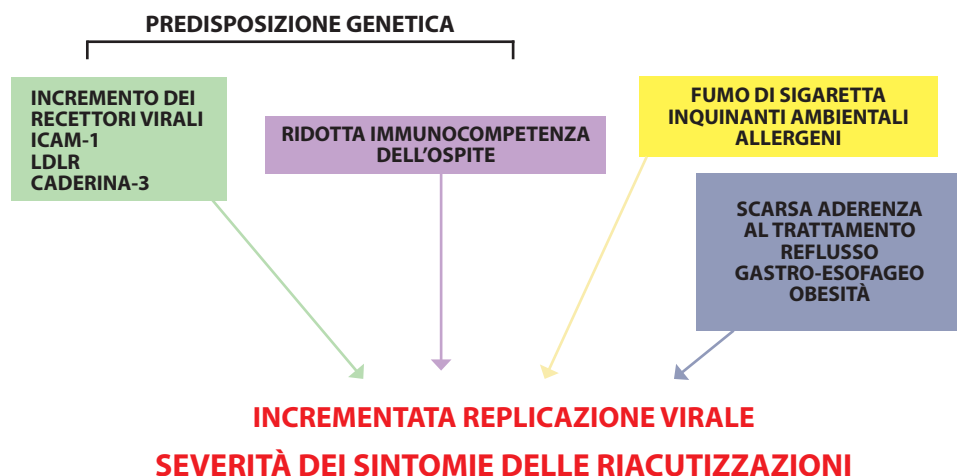


Figura 1. Fattori di rischio per le infezioni virali nel paziente asmatico.

aumentano quindi il rischio di infezione. Inoltre, esiste una predisposizione genetica che riduce l'efficienza delle risposte immuni innate necessarie per la risoluzione dell'infezione virale.

Nel soggetto asmatico “frequente riacutizzatore”, si sviluppa un viraggio delle risposte immuni innate verso risposte adattative prevalentemente di tipo Th2 e Th17 che non verso quelle di tipo Th1, più efficienti nel controllo della crescita virale e nella limitazione del quadro infettivo.⁵ In alcuni soggetti asmatici si osserva una minore sintesi di interferoni e una limitata apoptosi delle cellule epiteliali con infezioni virali; tali fenomeni specialmente se concomitanti favoriscono ulteriormente la replicazione e la propagazione del virus nelle vie aeree.

Fra i **fattori estrinseci**, oltre l'esposizione a inquinanti e al fumo di sigaretta, vi è anche la scarsa aderenza al trattamento e alcune comorbidità come il reflusso gastro-esofageo, la rino-sinusite cronica, l'obesità o l'intolleranza agli antinfiammatori non steroidei. Un altro fattore da tenere in con-

siderazione è il periodo della vita in cui avvengono episodi infettivi virali in soggetti predisposti geneticamente. A tal proposito, si è dimostrato che il ricorrere di infezioni virali respiratorie nei primi anni di vita aumenta considerevolmente il rischio di contrarre asma bronchiale, in quanto l'infanzia è un periodo in cui si realizza contestualmente lo sviluppo del sistema immunitario e del polmone.

Altro argomento d'interesse è l'impatto delle infezioni virali nella **gestione farmacologica** delle riacutizzazioni del paziente asmatico.

L'impiego di corticosteroidi anche inalatori potrebbe apparire controindicato nelle infezioni virali e quindi nelle riacutizzazioni asmatiche da RV. In realtà, è noto che il numero di riacutizzazioni viene ridotto dall'uso regolare di terapie combinate con steroidi e broncodilatatori. A tal riguardo, studi *in vitro* hanno dimostrato che gli steroidi riducono i livelli di citochine evocate dall'infezione virale (ad esempio IP-10) se somministrati all'inizio dell'infezione, ma non se somministrati

24 ore prima dell'infezione supportando l'importanza della terapia di fondo per l'asma con steroidi nella prevenzione delle riacutizzazioni.² Un altro fenomeno che si osserva nel corso delle riacutizzazioni virali del paziente asmatico è la ridotta efficacia degli steroidi. Recenti studi hanno evidenziato che le infezioni virali promuovono il rilascio di specifici microRNA (miR-21) che sopprimono una istone deacetilasi (HDAC-2) capace di mediare il corretto funzionamento degli steroidi. Inoltre, il RV attiva l'infiammasoma ovvero un asse infiammatorio non responsivo all'attività degli steroidi. In accordo, dopo infezione da RV si osserva un incremento dei neutrofili presenti sia nelle vie aeree che in circolo e l'accumulo nelle vie aeree è legato all'incremento della IL-8, chemochina pro-neutrofila, i cui livelli correlano inversamente con la funzionalità delle vie aeree.

Nel corso di infezioni da RV anche l'attività dei farmaci β_2 -agonisti è ridotta. Sembra che il meccanismo alla base della ridotta risposta a questi farmaci sia legata a fenomeni di desensibilizzazione dei recettori β_2 -adrenergici espressi sulle fibrocellule muscolari lisce. In dettaglio, le cellule epiteliali infettate da RV rilasciano virioni e RNA virale che viene captato dalle fibrocellule muscolari lisce delle vie aeree.² All'interno di queste ultime, l'RNA virale stimola la produzione di prostaglandine che con modalità autocrine determinano la desensibilizzazione dei recettori β_2 -adrenergici su queste cellule, come confermato dai ridotti livelli di AMP ciclico.

Inoltre, le infezioni virali incrementano la 5-lipossigenasi, un enzima che porta alla sintesi di leucotrieni. Studi sperimentali hanno dimostrato che i livelli di leucotrieni di tipo C aumentano nelle secrezioni nasali dopo infezione da RV. Queste evidenze

hanno supportato l'utilità dell'impiego degli anti-leucotrieni nella gestione delle riacutizzazioni asmatiche di origine virale.

Altra conseguenza delle infezioni virali è la sovra-infezione batterica. Meccanismi possibili potrebbero essere l'incremento del legame dei batteri e la loro persistenza sulla superficie epiteliale oppure un'inefficienza delle risposte immuni innate antibatteriche in macrofagi alveolari che sono stati infettati da virus. Si osserva anche una riattivazione di infezioni batteriche da microrganismi atipici, che potrebbe spiegare l'efficacia dei macrolidi nella gestione delle riacutizzazioni asmatiche. Infine, appare anche utile l'impiego di alcuni mucoregolatori come la carbocisteina perché in grado, almeno *in vitro*, di ridurre sia la replicazione virale che il numero di recettori per RV in cellule infette.

Futuri studi sono necessari per migliorare la prevenzione e la gestione delle infezioni virali in soggetti asmatici predisposti al ricorrere delle riacutizzazioni, al fine di incidere sensibilmente sulla progressione della loro patologia.

Bibliografia

- 1) DOUGHERTY R, FAHY JV. *Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype.* Clin Exp Allergy 2009;39:193-202.
- 2) OLIVER BG, ROBINSON P, PETERS M, BLACK J. *Viral infections and asthma: an inflammatory interface?* Eur Respir J 2014; 44:1666-81.
- 3) SOUTHWORTH T, PATTWELL C, KHAN N, ET AL. *Increased type 2 inflammation post rhinovirus infection in patients with moderate asthma.* Cytokine 2020;125:154857.
- 4) WARK PA, JOHNSTON SL, BUCCHIERI F, ET AL. *Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus.* J Exp Med 2005;201:937-47.
- 5) MESSAGE SD, LAZA-STANCA V, MALLIA P, ET AL. *Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production.* Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:13562-7.

Riacutizzazioni di Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva: ossigeno ad alti flussi o ventilazione meccanica non invasiva?

Nicola Volpi

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia molto comune caratterizzata da sintomi respiratori persistenti e limitazione del flusso aereo dovuto ad anomalie delle vie aeree o degli alveoli causate da inalazione di gas o particelle nocive.

La storia clinica della BPCO è caratterizzata da episodi di riacutizzazioni di diversa gravità, associati a peggioramento acuto dei sintomi respiratori, frequentemente accelerati da infezioni del tratto respiratorio. Le riacutizzazioni più gravi possono essere associate a insufficienza respiratoria, da trattare con ossigenoterapia tradizionale (COT) in caso di sola ipossiemia, con ventilazione meccanica non invasiva (NIV) in caso di ipercapnia e acidosi respiratoria.

La NIV migliora infatti lo scambio gassoso a livello alveolare, riduce il lavoro respiratorio, riduce la necessità di intubare il paziente, riduce il tempo di degenza e la mortalità.

Le linee guida dell'American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) sulla BPCO raccomandano fortemente l'utilizzo della NIV nei casi di insufficienza respiratoria e acidosi respiratoria acuta o acuta su cronica ($\text{pH} < 7,35$). Non raccomanda-

no la NIV nelle esacerbazioni di BPCO con ipercapnia senza acidosi respiratoria.¹

È stato introdotto negli ultimi anni l'utilizzo di ossigenoterapia ad alti flussi (HFNC), che fornisce ossigeno riscaldato e umidificato, con una frazione inspiratoria (FiO_2) compresa tra il 21% e il 100% e un flusso fino a 60 litri/min attraverso cannule nasali forate.

HFNC presenta alcuni vantaggi per i pazienti con BPCO:

- l'ossigeno è riscaldato (37°C) e umidificato. Ciò evita danni alle ciglia vibratili dell'epitelio respiratorio, riduce la risposta infiammatoria associata ai gas secchi e freddi e mantiene immodificata la quantità di acqua presente nelle secrezioni bronchiali;
- determina un *wash out* della CO_2 dello spazio morto faringeo (che è il 30% dello spazio morto anatomico totale), rilevante per i pazienti con BPCO, che hanno un elevato rapporto tra spazio morto anatomico e volume corrente;
- genera una piccola pressione faringea (fino a $8 \text{ cmH}_2\text{O}$) durante l'espirazione, che va a zero durante l'inspirazione. Ciò somiglia al *pattern* respiratorio a labbra serrate, strategia utilizzata dai pazienti con BPCO per diminuire la frequenza respiratoria, prolungare il tempo di

espirazione, ridurre la flusso-limitazione respiratoria e ridurre l'iperinflazione polmonare dinamica;

- garantire una maggior stabilità della FiO_2 rispetto all'ossigenoterapia tradizionale.

Sulla base di questi fattori l'ossigenoterapia ad alti flussi può essere utilizzata, con diverse indicazioni, nei pazienti con riacutizzazioni bronchitiche.

In letteratura esistono diversi lavori che valutano HFNC nelle riacutizzazioni bronchitiche.

Prendendo in esame la metanalisi di Pisani e colleghi² in cui sono stati valutati 5 studi che comprendono in totale 198 pazienti, si nota come HFNC fosse utilizzato:

- in uno studio come un'alternativa all'ossigenoterapia tradizionale in pazienti riacutizzati con insufficienza respiratoria;³
- in uno studio come alternativa a NIV in riacutizzazioni bronchitiche con acidosi respiratoria da media a moderata ($7,25 < \text{pH} < 7,35$);⁴
- in due studi come alternativa a NIV⁵ e ossigenoterapia tradizionale⁶ dopo estubazione;

- in uno studio come alternativa all'ossigenoterapia tradizionale al momento dell'interruzione della NIMV durante riacutizzazioni bronchitiche.⁷

PaCO₂ e PaO₂

Pilcher e colleghi hanno dimostrato come HFNC, rispetto a COT, determini un maggior abbassamento della pressione transcutanea di CO₂ (PtCO₂) dopo soli 30 minuti di utilizzo.³

Gli altri quattro studi tuttavia non hanno dimostrato differenze nella PaCO₂ tra pazienti trattati con COT e pazienti trattati con HFNC, così nemmeno tra pazienti trattati con HFNC e pazienti trattati con NIV.^{4,7}

In tutti gli studi è stata misurata anche l'ossigenazione, in quattro di questi tramite emogasanalisi e valutazione della pressione parziale di ossigeno (PaO₂),^{4,7} in uno tramite monitoraggio non cruento della saturazione (SpO₂).³

Tre studi non hanno riportato differenze nell'ossigenazione tra HFNC e COT³ e nemmeno tra HFNC e NIV.^{4,5}

Longhini e colleghi hanno dimostrato che il rapporto PaO₂/FiO₂ era più alto nei pa-

		NHF	SNP	
Intervention status	Time (min)	Mean (SD)		P
Intervention	0	49,0 (10,3)	48,9 (10,4)	N/A
	5	48 (10,1)	48,8 (10,3)	<0,001
	10	47,3 (10,0)	48,7 (10,1)	<0,001
	15	47,4 (10,0)	48,8 (10,1)	<0,001
	20	47,7 (10,3)	48,3 (10,1)	0,05
	25	47,8 (10,1)	48 (10,0)	0,19
	30	47,4 (10,1)	48,5 (10,1)	<0,001
Wash out	35	47,2 (10,1)	48,3 (10,0)	0,06
	40	46,5 (9,4)	48,8 (10,1)	0,05
	45	47,2 (9,4)	48,4 (9,9)	0,49

Tabella 1. Misurazione della PtCO₂ nei pazienti con ossigeno ad alti flussi (NHF) e cannule nasali standard (SNP).³

zienti in NIV rispetto sia ai pazienti in HFNC sia ai pazienti in COT, senza differenze statisticamente significative tra HFNC e COT.⁷

Di Mussi e colleghi hanno mostrato come, per raggiungere lo stesso livello di PaO_2 (75 mmHg), la COT necessiti di una FiO_2 maggiore rispetto a HFNC.⁶

Frequenza respiratoria

In quattro di questi cinque studi non è stata riscontrata differenza nella frequenza respiratoria tra HFNC e COT né tra HFNC e NIV.³⁻⁶ Solo Longhini e colleghi hanno evidenziato una frequenza respiratoria maggiore nei pazienti trattati con COT rispetto ai pazienti trattati con HFNC e NIV, mentre non vi era nessuna differenza tra NIV e HFNC.⁷

Lavoro respiratorio

Il lavoro respiratorio, studiato in due dei cinque lavori misurando l'attività del diaframma, era aumentato del 50% nei pazienti con COT rispetto ai pazienti con HFNC.^{6,7}

Comfort e tolleranza

Questi parametri sono stati valutati solo in tre studi. In uno di questi³ i pazienti hanno riferito che HFNC fosse più rumoroso rispetto a COT. Negli altri due studi HFNC è stato considerato più comodo rispetto alla NIV.^{5,7}

Outcome clinici

Lee e colleghi non hanno riscontrato differenze nel tasso di intubazione al trentesimo giorno tra pazienti trattati con NIV (25%) e pazienti trattati con HFNC (27%).⁴

Jing e colleghi non hanno trovato differenze tra NIV e HFNC per quanto riguarda: tasso di reintubazione, durata della ventilazione meccanica invasiva, durata della degenza nel reparto di terapia intensiva e mortalità a 30 giorni. Inoltre, HFNC riduce di cinque volte la necessità di eseguire una broncoscopia entro 48 ore dall'estubazione.⁵

Discussione

Questi studi hanno mostrato come HFNC sia in grado di mantenere la PaCO_2 invariata, mentre l'ossigenazione peggiora leggermente rispetto ai pazienti trattati con NIV. Il lavoro respiratorio si riduce in maniera simile con HFNC e NIV, mentre aumenta del 50% durante COT. HFNC è considerata più confortevole rispetto alla NIV.

Nonostante questi risultati, vi sono ben poche evidenze a favore del miglioramento degli outcome clinici con l'utilizzo di HFNC.

Nel 64% dei casi si verifica il fallimento della NIV nel trattamento dei pazienti con BPCO riacutizzata, e questo porta alla necessità di ventilazione meccanica invasiva, con tutte le conseguenze a essa correlate (infezioni delle basse vie aeree, aumento dei tempi di degenza e aumento della mortalità).¹

In questi studi si dimostra come HFNC non sia inferiore alla NIV, sia nella riduzione del lavoro respiratorio sia nel mantenimento della PaCO_2 . A vantaggio dell'ossigenoterapia ad alti flussi vi è il fatto che non richiede una reale interazione e sincronia tra il sistema e il paziente.

L'utilizzo della NIV riduce l'incidenza di insufficienza respiratoria post-estubazione e la mortalità a 90 giorni nei pazienti ipercapnici. Relativamente agli scambi gassosi e ai parametri vitali, gli studi preliminari su HFNC, hanno dimostrato una non inferiorità alla NIV nelle fasi di post-estubazione dei pazienti con BPCO.⁵

Vanno quindi incentivate le strategie per evitare il fallimento della NIV e prevenire le complicanze gravi: utilizzare un'interfaccia comoda che minimizzi le perdite di aria ma non sia eccessivamente stretta e settare correttamente il ventilatore in modo da evitare asincronie con il paziente.

HFNC potrebbe avere un ruolo come

alternativa alla NIV nella gestione delle riacutizzazioni di BPCO, soprattutto nel caso di acidosi respiratorie lievi-moderate ($7,25 < \text{pH} < 7,35$).⁴

In aggiunta HFNC potrebbe essere utilizzata come alternativa alla NIV e alla COT nella fase immediatamente successiva all'estubazione, per prevenire l'insufficienza respiratoria post-estubazione, che si verifica entro 48-72 ore.

HFNC potrebbe essere utilizzato come valida alternativa alla COT durante le pause dalla NIV, per facilitare lo svezzamento del paziente.⁷

Infine, HFNC potrebbe essere utilizzato in alternativa alla COT nelle riacutizzazioni bronchitiche caratterizzate da ipercapnia e dispnea ma non acidosi respiratoria.

Bibliografia

- 1) ROCHWERG B, BROCHARD L, ELLIOTT MW, ET AL. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017;50(2).
- 2) PISANI L, ASTUTO M, PREDILETTO I, LONGHINI F. High flow through nasal cannula in exacerbated COPD patients: a systematic review. *Pulmonol* 2019;25:348-54.
- 3) PILCHER J, EASTLAKE L, RICHARDS M, ET AL. Physiological effects of titrated oxygen via nasal high-flow cannulae in COPD exacerbations: a randomized controlled cross-over trial. *Respirology* 2017;22:1149-55.
- 4) LEE MK, CHOI J, PARK B, ET AL. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. *Clin Respir J* 2018;12:2046-56.
- 5) JING G, LI J, HAO D, ET AL. Comparison of high flow nasal cannula with noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnia in preventing postextubation respiratory failure: a pilot randomized controlled trial. *Res Nurs Health* 2019;42:217-25.
- 6) DI MUSSI R, SPADARO S, STRIPOLI T, ET AL. High-flow nasal cannula oxygen therapy decreases postextubation neuroventilatory drive and work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care* 2018;22:180.
- 7) LONGHINI F, PISANI L, LUNGU R, ET AL. High-flow oxygen therapy after noninvasive ventilation interruption in patients recovering from hypercapnic acute respiratory failure: a physiological crossover trial. *Crit Care Med* 2019;47:e506-11.

CONGRESSO NAZIONALE AAIITO



Associazione Allergologi Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri

PESCARA
10-13 OTTOBRE 2020

**ASSOCIAZIONE
ALLERGOLOGI
IMMUNOLOGHI
ITALIANI
TERRITORIALI
E OSPEDALIERI**

WWW.AAIITO.IT

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



AIM Group International
Sede di Firenze

Viale G. Mazzini, 70 - 50132 Firenze
Tel. 055 23388.1 - Fax 055 3906910
aaито2020@aimgroup.eu
www.aimgroupinternational.com

Gli effetti dei cambiamenti climatici sulla salute respiratoria

Maria Elisa Di Cicco¹
Renato Cutrera²

L'era industriale ha segnato una rivoluzione nella storia dell'uomo da tutti i punti di vista, comportando un miglioramento della qualità e dell'aspettativa di vita di milioni di persone inimmaginabile nei secoli precedenti. Tuttavia, nel prossimo futuro ci troveremo a dover pagare un conto salatissimo per tutto questo: infatti, negli ultimi 50 anni, le attività produttive umane hanno provocato un aumento esponenziale delle concentrazioni atmosferiche di inquinanti atmosferici e gas serra, con conseguente incremento della temperatura a livello mondiale. Il 1 agosto 2019 il Segretario Generale delle Nazioni Unite, António Guterres, ha annunciato al mondo che il mese di luglio 2019 è stato il mese più caldo mai registrato sulla Terra ed è verosimile che questo record venga presto ampiamente superato.

È sotto agli occhi di tutti il fatto che il riscaldamento globale stia già causando enormi effetti sulle condizioni meteorologiche, con ondate di calore sempre più prolungate, alluvioni, siccità, temporali e altri eventi meteorologici estremi che, in futuro, metteranno

a rischio le scorte di cibo e acqua in molte regioni del mondo. Di conseguenza, i cambiamenti climatici metteranno a rischio la salute, sia direttamente che indirettamente, al punto da essere ritenuti oggi "la più grande minaccia globale per la salute del XXI secolo"¹ e da aver indotto il New England Journal of Medicine a lanciare sul proprio sito *web* una pagina interamente dedicata a questi aspetti, intitolata *Climate Crisis and Health* (Figura 1).

Per quanto riguarda le malattie respiratorie, nel 2009, la European Respiratory Society (ERS) ha pubblicato un *position paper* sul tema, avvertendo dei rischi per le persone affette da malattie respiratorie croniche² e non solo: in generale, le ondate di calore possono provocare un aumento della mortalità dei pazienti con problemi respiratori, con stime che riportano, per ogni grado Celsius di aumento della temperatura, un incremento del rischio di morte prematura fino a 6 volte rispetto al resto della popolazione. Inoltre, le concentrazioni elevate di inquinanti e ozono, le inondazioni e i cambiamenti nella concentrazione degli allergeni, peggioreranno le condizioni respiratorie di questi pazienti e potrebbero comportare un incremento dell'incidenza e della prevalenza delle malattie respiratorie stesse.³ L'incremento delle temperature e dell'umidità può anche favorire la replicazione, la diffusione e la trasmissione di virus, batteri e vettori come le zanzare, favorendo il pro-

Per la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

¹ Sezione di Pneumologia ed Allergologia Pediatrica, U.O. di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, maria.dicicco@unipi.it

² U.O.C. Broncopneumologia, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

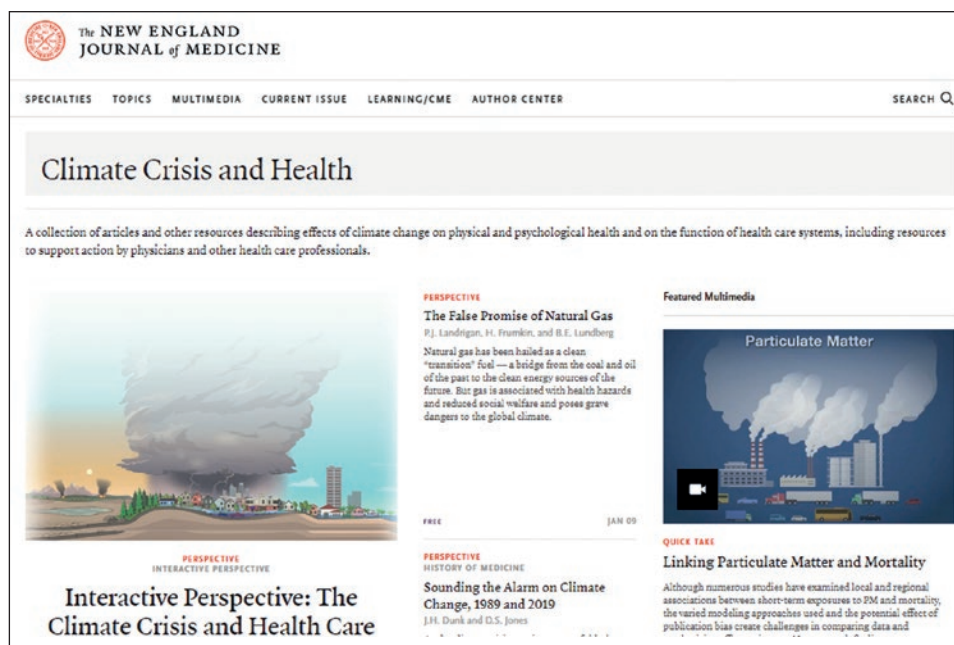


Figura 1. La pagina *Climate Crisis and Health* recentemente lanciata dal sito web del New England Journal of Medicine (www.nejm.org/climate-crisis).

pagarsi di malattie infettive respiratorie e non.⁴

In letteratura sono disponibili alcuni studi in cui è stato approfondito soprattutto l'impatto dei cambiamenti climatici sulle malattie allergiche, analizzando la relazione tra condizioni atmosferiche e ciclo vitale delle piante e produzione di polline. Infatti, temperature più miti favoriscono la crescita di molte piante, aumentando la produzione di polline e la quantità di proteine allergeniche contenute in esso (Tabella 1)⁵: le piante che fioriscono in primavera e all'inizio dell'estate, il cui ciclo vitale dipende strettamente dalla temperatura, avranno una fioritura più precoce in occasione di inverni più caldi, con un periodo di pollinazione più lungo. In effetti, è stato già segnalato che in Europa si stanno verificando cambiamenti nella fenologia (ovvero nell'attività animale e vegetale stagionale guidata da fattori ambientali), con eventi primaverili come la comparsa delle foglie anticipata di 6 giorni,

mentre eventi autunnali come l'appassimento delle foglie risulta ritardato di 4,8 giorni, con il più alto tasso di cambiamenti fenologici osservati nell'Europa occidentale e nelle regioni baltiche. Vi sono anche prove relative a variazioni nella fioritura: un recente studio, ad esempio, ha dimostrato una fioritura anticipata delle graminacee a Perugia, che sembra essere collegata all'aumento della tempera-

► Aumento della crescita delle piante.
► Diffusione di specie vegetali in aree diverse dalle usuali.
► Incremento della produzione di polline.
► Incremento dell'allergenicità del polline.
► Stagioni polliniche più lunghe, con inizio anticipato; possibilità di interruzione precoce per eventi mete-orologici estremi.

Tabella 1. Effetti dei cambiamenti climatici sulle piante e sulla pollinosi.

tura dell'aria a marzo e aprile registrato negli ultimi decenni.⁶ A causa dell'inizio anticipato, le stagioni polliniche sono anche più spesso interrotte da condizioni meteorologiche avverse a fine inverno/inizio primavera. Infine, l'aumento delle temperature porterà alla diffusione di molte specie di piante in aree in cui in precedenza erano rare.⁴ Le variazioni nelle pollinosi comporteranno inevitabilmente un aumento delle esacerbazioni asmatiche sia in termini di accessi in pronto soccorso che di ricoveri ospedalieri e in tal senso saranno determinanti anche le interazioni del polline con gli inquinanti, dal momento che gli inquinanti possono interagire con i granuli di polline, portando a un aumento del rilascio di antigeni caratterizzati da maggiore allergenicità.⁴ Le esacerbazioni asmatiche potrebbero anche essere influenzate dall'aumento della frequenza e dell'intensità dei temporali: si tratta, infatti, di eventi pericolosi per gli asmatici allergici a pollini e funghi, come dimostrato dalle crisi d'asma registrate a Melbourne del novembre 2016. Quando scoppia un temporale nella stagione pollinica, durante i primi 20-30 minuti aumentano le concentrazioni di allergeni respirabili nell'aria, perché, a causa dell'idratazione dei granuli di polline e della loro rottura per *shock* osmotico durante l'inizio del temporale, viene rilasciato nell'atmosfera parte del loro contenuto citoplasmatico, comprese le particelle paucimicroniche inalabili che trasportano gli allergeni. Inoltre, eventi meteorologici estremi e inondazioni ricorrenti portano alla proliferazione di muffe all'interno e all'esterno degli edifici, il che può peggiorare le malattie respiratorie anche in coloro che non sono allergici.⁵

In questo contesto, i bambini rappresenteranno una categoria particolarmente a rischio, soprattutto nei primi 5 anni di vita, a causa dell'immaturità dell'apparato respiratorio e del sistema immunitario oltre che

della minore efficacia del loro metabolismo nell'adattamento ai cambiamenti ambientali.

Appare quindi evidente che conoscere gli effetti dei cambiamenti climatici sulla salute respiratoria è oggi di estrema importanza, in particolare per gestire correttamente i pazienti allergici: ogni allergologo e/o allergologo pediatra dovrebbe tenere presente la possibilità della comparsa di sensibilizzazioni a pollini che erano precedentemente rare nella loro area, così come conoscere i *trend* di esposizione locale ai diversi pollini, soprattutto nel momento in cui si prescrive un trattamento farmacologico o si propone l'immunoterapia specifica. Infine, i medici dovrebbero avvertire i loro pazienti e i loro genitori del rischio legato agli eventi meteorologici estremi.

Le sfide che il genere umano dovrà affrontare nei prossimi decenni saranno sempre più legate alla crisi climatica: gli operatori sanitari dovranno, quindi, aggiornarsi su questi temi e, contestualmente, prendere parte attiva al dibattito nell'ambito delle Società scientifiche, allo scopo di portare all'attenzione delle Istituzioni le istanze relative ai rischi imminenti per la salute.

Bibliografia

- 1) COSTELLO A, ABBAS M, ALLEN A, ET AL. *Managing the health effects of climate change: Lancet and University College London Institute for Global Health Commission*. Lancet 2009;373:1693-733.
- 2) AYRES JG, FORSBERG B, ANNESI-MAESANO I, ET AL. *Environment and Health Committee of the European Respiratory Society. Climate change and respiratory disease: European Respiratory Society position statement*. Eur Respir J 2009;34:295-302.
- 3) MIRSAEIDI M, MOTAHARI H, TAGHIZADEH KHAMESI M, ET AL. *Climate change and respiratory infections*. Ann Am Thorac Soc 2016;13:1223-30.
- 4) D'AMATO G, PAWANKAR R, VITALE C, ET AL. *Climate change and air pollution: effects on respiratory allergy*. Allergy Asthma Immunol Res 2016;8:391-5.
- 5) KATELARIS CH, BEGGS PJ. *Climate change: allergens and allergic diseases*. Intern Med J 2018;48:129-34.
- 6) SOFIA G, EMMA T, VERONICA T, GIUSEPPE F. *Climate change: consequences on the pollination of grasses in Perugia (central Italy). A 33-year-long study*. Int J Biometeorol 2017;61:149-58.

Move and improve your sleep

**Nicola Dilena
Maddalena Genco**

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) provoca una limitazione nella ventilazione, nel metabolismo e nella forza muscolare dei pazienti associata a una riduzione della massa muscolare, della resistenza all'esercizio e della forza dei muscoli respiratori.¹

I sintomi lamentati dai pazienti con BPCO, solitamente, sono dispnea, affaticamento e riduzione della qualità del sonno.²

Quasi il 70% dei pazienti con BPCO presenta una scarsa qualità del sonno alla valutazione del Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)³; tuttavia, vi sono solo pochi studi che hanno analizzato i risultati della riabilitazione polmonare (RP) sulla qualità del sonno e sulla sonnolenza diurna.

Recente è la pubblicazione dello studio *Evaluation of sleep quality and daytime somnolence in patients with chronic obstructive pulmonary disease in pulmonary rehabilitation*.⁴

In questo *trial*, condotto nell'Ambulatório de Reabilitação Pulmonar da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina do ABC in Brasile, sono stati ana-

lizzati e descritti i benefici e i vantaggi di un programma di RP per la qualità del sonno e la sonnolenza diurna su pazienti con BPCO moderata-grave.

Durante la fase iniziale, 42 pazienti con BPCO sono stati sottoposti a *screening* prospetticamente, effettuando una polissonografia e un esame spirometrico pre/post-reversibilità somministrando Salbutamolo (400µg). Inoltre, è stato calcolato il BMI usando la formula: peso (kg)/altezza² (m²) e nessun paziente era obeso (>30 kg/m²).

I pazienti ammessi sono stati quelli con diagnosi di BPCO da moderata a grave (GOLD, 2014) e diagnosi di apnea notturna (>15 apnee ostruttive nel sonno (OSA/ora).

Al termine dello *screening* 30 pazienti comprendevano la popolazione dello studio.

Prima dell'inizio del programma riabilitativo, sono state valutate qualità del sonno e sonnolenza diurna dei pazienti rispettivamente utilizzando il PSQI e la Epworth Sleepiness Scale (ESS).

Il questionario PSQI comprende 19 domande, raggruppate in 7 *item*:

- 1) la qualità soggettiva del sonno;
- 2) la latenza di sonno;
- 3) la durata del sonno;



- 4) l'efficacia abituale del sonno;
 - 5) i disturbi del sonno;
 - 6) l'uso di farmaci ipnotici;
 - 7) i disturbi durante il giorno,
- con risposta da 0 (nessuna difficoltà) a 3 (alta difficoltà).

Il punteggio globale varia da 0 a 21, indicando con i punteggi più elevati una maggiore compromissione del sonno.

La scala di Epworth consiste in domande per valutare la sonnolenza diurna e per verificare come il sonno possa influenzare le attività diurne in termini di probabilità di addormentarsi in 8 situazioni quotidiane:

- 1) leggere in posizione seduta;
- 2) guardare la televisione;
- 3) restare seduto e inattivo in un luogo pub-

blico;

- 4) restare seduto un'ora in auto nel posto del passeggero;
- 5) restare sdraiato il pomeriggio per riposarsi;
- 6) parlare con un'altra persona stando seduti;
- 7) restare seduti tranquilli dopo pranzo (senza aver consumato alcolici);
- 8) restare seduto in automobile, fermo per pochi minuti a causa del traffico.

Con risposta da 0 (nessuna probabilità di appisolarsi) a 3 (elevata probabilità di appisolarsi).

Il punteggio complessivo varia da 0 a 24, punteggi superiori a 9 suggeriscono una diagnosi di eccessiva sonnolenza diurna.

I pazienti hanno completato il PSQI e la ESS prima e dopo aver effettuato il programma di RP di 12 settimane.

Il programma riabilitativo comprendeva 3 sessioni di RP a settimana per 12 settimane consecutive e consisteva di esercizi con gli arti superiori e inferiori, previo riscaldamento senza pesi:

- panca, eseguita con un bilanciere da 1,5 m lunghezza e 1,350 g di peso, utilizzando pesi da 1 a 10 kg per rinforzare il muscolo grande pettorale;
- *pull down* laterali per rinforzare il muscolo gran dorsale;
- *leg estention*, per rafforzare il muscolo quadricipite femorale;
- *leg curl*, per rafforzare i muscoli posteriori della coscia.



I pazienti sono stati istruiti prima dell'inizio degli esercizi sulla corretta esecuzione: 3 serie da 8 a 10 ripetizioni, con intervalli di 2 minuti tra le serie.

Una ripetizione massima (1MR) è stata valutata in ogni paziente prima dell'inizio delle sessioni di allenamento. Si è deciso che gli esercizi fossero eseguiti a intensità del 60% di 1MR.

Gli esercizi sono stati eseguiti alla massima ampiezza e il carico degli esercizi è stato aumentato progressivamente durante le sessioni. L'allenamento aerobico è stato eseguito su un *tapis roulant* (T zero Johnson), per 30 minuti, monitorando la frequenza cardiaca dei partecipanti con cardiofrequenzimetro (70% della frequenza cardiaca massima raggiunta durante il test cardiopolmonare).

Tutti i pazienti hanno aderito al programma di RP per tutta la sua durata di 12 settimane.

Ci sono stati aumenti di carico progressivi tra le settimane 1 e 6 e dalla settimana 6 alla settimana 12 con differenze statisticamente significative ($p < 0,001$) osservate in tutti gli esercizi.

Dopo il programma di riabilitazione, i pazienti sono stati rivalutati e la loro qualità del sonno e sonnolenza diurna sono state rivalutate utilizzando rispettivamente il PSQI e la ESS.

La valutazione della qualità del sonno con PSQI ha rivelato una scarsa qualità del sonno nel 73% del campione prima della RP (media del punteggio finale = 7,27) e un miglioramento del 66% nella qualità del sonno dopo la RP (media del punteggio finale = 4,83) con una differenza statistica significativa ($p < 0,001$).

La ESS ha mostrato che l'86,7% del campione presentava, nella fase pre-riabilitazione, sonnolenza diurna, diminuita del 53,3% nel periodo post-riabilitazione con una differenza statisticamente significativa ($p < 0,001$).



AllaSerebrina

Due fattori hanno differenziato questo studio da studi precedenti: la durata della RP di 12 settimane e il programma della RP, comprendente l'allenamento per la parte superiore e inferiore.

I dati raccolti e analizzati ci suggeriscono come un programma di RP di intensità progressivamente crescente ha il potenziale per fornire benefici legati al sonno per i pazienti con BPCO con scarsa qualità del sonno e sonnolenza diurna.

Bibliografia

- 1) CELLI BR, COTE CG, MARIN JM, ET AL. *The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2004;350:1005-12.
- 2) CAVALCANTE AGM, DE BRUIN PF, DE BRUIN VM, ET AL. *Restless legs syndrome, sleep impairment, and fatigue in chronic obstructive pulmonary disease*. Sleep Med 2012;13:842-7.
- 3) NUNES DM, MOTA RMS, NETO OLP, ET AL. *Impaired sleep reduces quality of life in chronic obstructive pulmonary disease*. Lung 2009;187:159-63.
- 4) NOBESCHI L, ZANGIROLAMI-RAIMUNDO J, CORDONI PK, ET AL. *Evaluation of sleep quality and daytime somnolence in patients with chronic obstructive pulmonary disease in pulmonary rehabilitation*. BMC Pulm Med 2020;20:14.

Che cosa sono le CAR-T cells?

Chiara Finotti

Con il termine medicina personalizzata si intende un approccio al paziente e alla patologia che prenda le mosse dall'analisi del genotipo e del fenotipo del singolo individuo per arrivare ad avere diagnosi e cura di patologie complesse attraverso l'analisi e l'integrazione di queste informazioni. In altre parole, significa selezionare la terapia giusta per il paziente giusto e al momento giusto.

Si parla anche di medicina delle 4 P: personalizzata, preventiva, predittiva e partecipativa. La Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica ha così spiegato tale definizione: "personalizzata perché ogni individuo è unico e ha caratteristiche proprie. Preventiva e predittiva, nel senso che ciascuno potrà conoscere la propria storia ed eredità genetica, capire come assecondarla o contrastarla sapendo a quali malattie è più suscettibile e a quali farmaci risponderà più efficacemente. Infine, partecipativa: ogni individuo sarà consapevole della propria storia medica e non sarà più solo il

medico curante ad avere in mano le informazioni che sceglie di condividere".

Un esempio significativo di medicina personalizzata è dato da quello che è stato definito dall'American Society of Clinical Oncology il "progresso clinico dell'anno in oncologia". Sono le CAR-T cells, acronimo che sta per *chimeric antigen receptor* ovvero recettori chimerici per l'antigene. Si parla anche di farmaco vivente perché ottenuto da cellule del paziente stesso ma in realtà non si tratta di un farmaco ma di una terapia. Può essere considerato l'emblema della medicina personalizzata: cellule del sistema immunitario, i linfociti T, vengono prelevate dal paziente e addestrate a riconoscere e combattere le cellule tumorali. Cerchiamo di capire meglio. I linfociti T, prelevati dal paziente, vengono modificati geneticamente in laboratorio con tecniche di ingegneria genetica in modo tale da far loro esprimere un recettore in grado di riconoscere una particolare struttura presente sulle cellule tumorali. Una volta reintrodotti nell'organismo questi linfociti T riprogrammati si legano alle cellule tumo-

rali che esprimono quella determinata struttura, si attivano e le distruggono attraverso differenti meccanismi. Negli USA le prime terapie di questo tipo sono state approvate nell'agosto 2017.

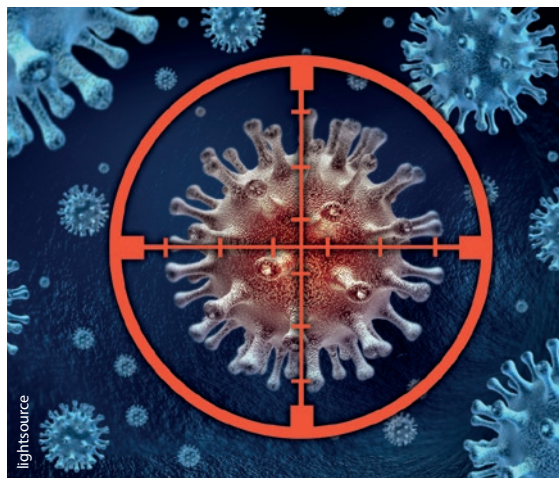
A fine agosto 2018 anche in Italia è stata approvata la prima terapia cellulare antitumorale ma fino ad agosto 2019 i pazienti sono stati trattati con CAR-T cells solo all'interno di sperimentazioni cliniche o attraverso un programma di uso compassionevole ovvero solo nei casi più urgenti ove non fossero disponibili altre tipologie di intervento. Nell'agosto 2019 la svolta: l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e l'azienda produttrice della prima terapia CAR-T cells in Italia hanno siglato un accordo finalizzato a dare il via alla prima terapia antitumorale di questo tipo. L'accordo prevede un sistema molto innovativo di rimborso basato sui risultati nel tempo: il sistema sanitario pagherà il costo complessivo del farmaco solo se i pazienti risponderanno alla terapia. Questo sistema si chiama *payment at result* e il pagamento viene suddiviso in tre momenti: al momento delle infusioni delle cellule CAR-T, a sei mesi e a 12 mesi se il paziente risulta ancora in remissione. Questa modalità di rimborso ha una duplice finalità: vengono trattati solo i pazienti eleggibili per questo tipo di terapia e si tenta di evitare gli sprechi e di contenere i costi.

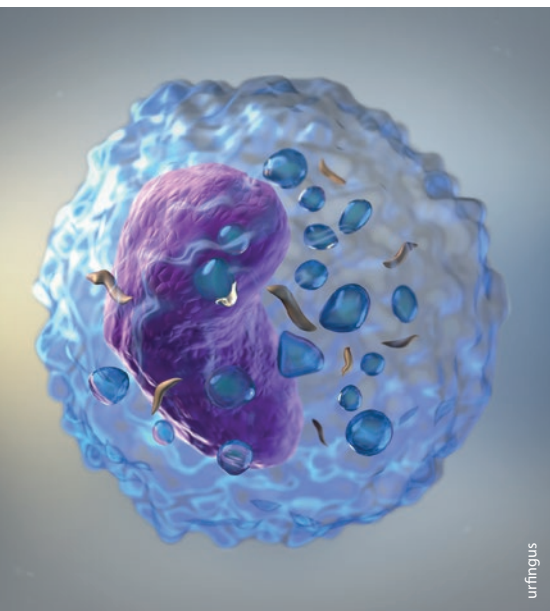
Il primo farmaco di questo tipo, disponibile in Italia dallo scorso settembre e rimborsabile secondo la procedura sopra indicata, è il Tisagenlecleucel indicato in bambini e ragazzi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) e in adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), che siano diventati resistenti alle altre terapie, o nei quali la malattia sia ricomparsa nonostante i trattamenti standard.

Da metà novembre 2019 è disponibile in Italia la seconda terapia CAR-T cells. È l'Axicabtagene ciloleucel, indicato come trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B e con linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B – entrambi recidivanti o refrattari – dopo due o più linee di terapia tradizionale.

Per non creare false aspettative è importante sottolineare come queste nuove terapie non siano per tutti ma solo per una ristretta cerchia di pazienti ovvero per quelli che non abbiano risposto ai trattamenti precedenti oppure lo abbiano fatto inizialmente ma poi abbiano avuto delle ricadute. Casi per i quali non vi siano alternative terapeutiche.

Da un recente incontro è emerso come siano 16 le Regioni che hanno individuato i centri erogatori ma non tutti sono già nelle condizioni di poter somministrare le terapie. Questi saranno chiamati alla formazione del personale e dovranno avere una certificazione europea e un reparto di terapia intensiva per far fronte a eventuali effetti collaterali legati al trattamento. In realtà, gli addetti ai lavori rassicurano: esiste già una rete di centri specializzati





attrezzata a gestire le CAR-T. Certamente la rete va potenziata e la domanda di cura, destinata a crescere, andrà concentrata sui centri individuati.

In particolare, in Italia, i centri qualificati o in fase di qualificazione per l'erogazione di queste terapie sono Humanitas, IRCCS Istituto Nazionale Tumori e San Raffaele, a Milano; Fondazione Monza e Brianza per il bambino e la sua mamma; Città della Salute e della Scienza e Ospedale infantile Regina Margherita a Torino; Sant'Orsola a Bologna; Bambino Gesù, Policlinico Gemelli e Umberto I a Roma.

Attualmente l'approccio si è dimostrato efficace per alcuni tumori del sangue quali appunto la leucemia linfoblastica acuta e i linfomi a cellule B e per un limitato numero di pazienti attentamente selezionati. Gli esperti parlano di una porzione importante di pazienti che ha ottenuto una guarigione definitiva: essa include il 40% dei bambini con leucemia linfoblastica acuta e circa il 30% degli adulti trattati per

un linfoma aggressivo. Queste percentuali sono già importanti se si considera che sono state ottenute in pazienti per i quali le terapie convenzionali avevano fallito, incluso il trapianto di midollo da donatore.

Gli esperti sottolineano inoltre come sia fondamentale intervenire il più precocemente possibile. Se si interviene nelle fasi iniziali della malattia la qualità dei linfociti T è migliore in quanto si tratta di cellule che sono state meno esposte alla chemioterapia rispetto a quanto possa accadere con cellule già sottoposte a trattamenti precedenti. Lo stesso vale per il paziente stesso che reagirà meglio alla terapia essendo stato meno indebolito dalle cure alle quali è stato sottoposto in passato.

Il futuro è della terapia di combinazione. Gli esperti concordano su questo punto. Poter associare le CAR-T *cells* ad altre molecole che agiscono con un meccanismo differente e complementare segnerà davvero la svolta dell'oncologia moderna.

Queste nuove terapie hanno dato risultati straordinari (pazienti in completa remissione dopo 5 anni), ma finora hanno trovato applicazione solo nel trattamento di alcuni tipi di tumore del sangue. L'augurio è di poter ampliarne il più possibile il raggio d'azione in maniera tale da poterle utilizzare anche in altri ambiti oncologici e sul maggior numero di pazienti che potranno davvero beneficiarne.

Respiro e creazione del mondo

Cosmogonia nella tradizione orientale vedica

(Seconda parte)

Salvatore Lo Bue

- ▶ *Braham e Ātman*. Quando respiriamo si rinnova ogni giorno la creazione.
- ▶ Il respiro è visibile prova della nostra anima.
- ▶ La nostra anima che è lo stesso respiro del Dio, è Parola.
- ▶ La nostra anima che è il respiro del Dio, è il suo amore.
- ▶ La nostra anima, che è il respiro del Dio, non è separabile dalle altre anime che respirano come noi respiriamo.
- ▶ La nostra anima, che è respiro del Dio, riconosce, nell'anima di ogni altro essere umano, la stessa essenza di cui essa è composta: di essere soltanto l'acqua di cui ogni cosa è composta.
- ▶ Respirando, creature noi tutte del Respiro originario, non ci pensiamo come gocce (differenti l'una dall'altra) dell'oceano originario che è il *Brahman*, ma tutte noi creature composte della stessa acqua, noi creature che tutte insieme siamo il Respiro di Dio.

Il dio dell'anima

In ogni istante della nostra esistenza quotidiana, noi siamo la creazione che si rinnova. Inspirando ed espirando attraversiamo gli stadi della nascita e della rinascita. La più banale, e noi crediamo banale, delle nostre attività, che sembra procedere come una sorta di felice automatismo di cui ci si rende appena conto, nasconde in verità il più profondo di tutti i misteri: noi siamo, respirando, il mistero stesso della Vita, che vive nel e del respiro; noi siamo, respirando, il mistero stesso di Dio, che tutto muove e genera col suo vento. E in nostro respiro è il nome stesso del Dio, *Ātman*.

Ātman e anima

L'anima è il Dio stesso che si fonde con la sua creatura: e l'anima non è creata dal Dio, ma è Dio stesso che è, dentro di lui, la sua anima. Dal suo *Ātman* procede la vita, dal suo *Ātman* procede la speranza, dal suo *Ātman* procede la memoria, dal suo *Ātman* procede lo spazio, dal suo *Ātman* procede l'apparire e il scomparire dell'essere, dal suo *Ātman* procede l'alimento, dal suo *Ātman*

procede la concentrazione, dal suo *Ātman* procede la coscienza, dal suo *Ātman* procede il pensare, dal suo *Ātman* procede la decisione, dal suo *Ātman* procede la parola, dal suo *Ātman* procede l'invocazione, dal suo *Ātman* procede il rito, dal suo *Ātman* tutto questo procede.

Anima e parola

Ātman è la vita interiore, il movimento infinito, lo scorrere delle emozioni, il divenire dei pensieri: e tutto accade nella sapienza dell'attingere vita e del ritornare a vivere che è l'evento di ogni respiro.

Ma tutto quello che accade nell'anima, grazie al respiro, deve essere rivelato. La vita non è silenzio e stasi, è movimento e voce, è ispirazione ed espressione, è l'inizio del viaggio e il ritornare a viaggiare: perché non conosce, l'anima, nessun momento in cui possa incontrare la fine. Non c'è fine al respiro. Esso è un *continuum* che non conosce sospensione. Inspirare è immediatamente espirare: e tutto nel movimento si muta in Voce e Parola. Nel centoventicinquesimo inno del libro X del *Rgveda*, il Libro assoluto dell'Induismo, il mondo stesso è generato dalla espirazione di Dio, che è la sua Parola. Perché l'*Ātman* creando si fa parola creatrice.

*A me i mondi stringendo.
E tutte le cose che sono,
io espiro simile al vento, potente.*

Chi parla così è *Vac*, la Parola, che è al principio di tutte le cose. E la naturale forma in cui si manifesta in noi e da noi procede il divino è la Parola che crea noi stessi, la nostra anima, in nostro essere, la nostra identità, il nostro pensiero. Parola e respiro sono inscindibili, come Dio è inscindibile dal suo essere Verbo, parola creatrice.



dmitridesigner

ce. Quando il respiro di Dio, prima della creazione, aleggiava sulle acque, il mondo ancora non era: infinito, come dice la prima delle *Upaniṣad*, “come un uomo e una donna abbracciati”. Il mondo prende forma quando la Parola dice e dicendo crea: “e Dio disse: «Sia la luce!». E la luce fu”. *Vac*, così, è lo stesso che l'*Ātman*: respirare è creare. Che cosa è l'*Ātman*? Ci si chiede in un luogo delle *Upaniṣad*. La risposta è: *percezione dei sensi, luce interiore del cuore, che rimane sempre uguale a se stesso e percorrere tutti i mondi dell'anima.*

Ātman e amore

Se l'anima è il Respiro (*Ātman*) del Dio (*Brahman*) che respirando crea tutte le cose divenuto Parola, noi siamo il Dio che respira attraverso di noi. Tutto deve diventare allora consonanza, armonia: respirando secondo i principi di quella scienza

dell'Essere che banalmente, senza sapere davvero cosa diciamo, chiamiamo Yoga, noi diventiamo noi stessi, Dio stesso: siamo, respirando, l'*Ātman* originario che ha creato il mondo, siamo la Parola creatrice, e nel compimento del tutto, siamo soltanto Amore. Perché riconosciamo di essere, tutte noi creature viventi, tutte insieme il respiro dell'Essere, e soltanto ponendo le nostre anime in sintonia con l'Essere stesso che vive e respira dentro di noi, possiamo diventare lo stesso Dio, pervenire alla illuminazione che è soltanto aderenza alla energia, alla armonia e al Respiro dell'Universo. E Amore significa soltanto quella luce interiore che ci fa vedere tutti non come entità separate, ma come sostanze partecipi della sostanza di Dio, che è l'essenza della nostra essenza, il Respiro del nostro respiro.

***Ātman* e comunione**

Questo amore in cui ogni anima si realizza e tocca la sua perfezione trova la sua perfetta metafora nel fondersi dei fiumi nel grande oceano dell'essere.

E come i fiumi che corrono verso l'Oceano in esso si perdono e perdono il nome e la forma.

In simile modo il sapiente, privo di nome e di forma, attinge colui che sta in altro, colui che è Dio.

Come in ogni forma di mistica autenticamente umana, il compimento dell'esistenza umana si ha nella fusione ultima con l'Essere. Diventare una sola cosa con il Respiro di Dio e, nella privazione del banalmente umano, attingere la perfetta unità. Questo compimento può accadere a una sola condizione: se rinunciamo alla nostra identità e, respirando diversamente, diventiamo quel Dio che nel Respiro noi siamo.

***Ātman* e fusione**

Questa esigenza conduce a un'altra metafora che diventa anche norma morale e via verso la perfezione: la metafora della goccia e dell'oceano.

Noi creature siamo come tante gocce che, nel corso della loro vita, incontreranno altre gocce. Tutte le creature alla fine si fonderanno nell'oceano. Il problema è il seguente: vedremo soltanto il nostro essere gocce individue o sapremo vedere di essere tutti uguali perché fatti della stessa acqua?

Il Respiro di Dio

Se riconosceremo di essere fatti della stessa acqua, allora ci scioglieremo facilmente nel grande oceano che ci attende. Avremo trovato la chiave del mistero, sciolta ogni inquietudine, perduto ogni dissidio. Saremo, tutte noi creature, i Respiri del Respiro di Dio. L'*Ātman*, che ogni singola anima è nel respiro che la rende divina, insieme all'*Ātman* di tutte le anime si fonderà con l'*Ātman* primordiale. E tutto tornerà come in principio. Perché il respiro che ci permette di vivere e di pensare e di parlare e di creare e di amare è il Mistero glorioso del nostro essere fragili e umani, ma anche eterni. Nel breve spazio tra inspirazione e espirazione è compresa la Vita, visibile segno del Respiro del Mondo, lo stesso Respiro di Dio.

Bibliografia di riferimento

- CALASSO R. Ka. Milano: Adelphi, 1996.
- DELLA CASA C. (A CURA DI). *Upaniṣad vediche*. Torino: TEA, 1988.
- FALK M. *Il mito psicologico nell'India antica*. Milano: Adelphi, 1986.
- LO BUE S. "Gli altari della parola. Poesia orientale vedica. Inni e Mahabharata" in *La storia della Poesia*. Vol. IV. Milano: FrancoAngeli Edizioni, 2004.
- SANI S (A CURA DI). *Rgveda. Le strofe della sapienza*. Padova: Marsilio, 2000.

Il valore della trasparenza e il ruolo dei *whistleblower*

Carlo Zerbino

Perché parlare di trasparenza?

Perché *“una società trasparente, in cui nessuna condotta privata può essere tenuta al coperto dallo sguardo dei cittadini, è un meccanismo cruciale per evitare intrighi destabilizzanti”*¹, quindi parliamo di democrazia.

E perché parlarne in ambito sanitario?

Perché questo settore negli anni è stato protagonista di casi di corruzione anche gravi.

Perché è intervenuta anche l'Autorità Nazionale Anticorruzione (ANAC), che nel 2015 ha analizzato i rischi nella sanità e, dopo aver trattato il comprensibile rischio clinico, ha tratteggiato la possibile relazione tra rischio sanitario e rischio corruzione.

Il settore sanitario è stato destinatario a regolamentazioni via via più stringenti finalizzate, in larga parte, a far emergere e contrastare le situazioni di conflitto di interesse tra operatori sanitari e aziende private. Sul fronte di queste ultime si registra una sempre maggiore attenzione a improntare i rapporti con la sanità pubblica in modo corretto.

Si nota, infatti, un percorso evolutivo nelle interazioni favorite anche dalle associazioni di categoria, che impongono ai propri associati livelli di *compliance* sempre più alti, e dalle disposizioni del d.lgs. 231/2001

in materia di responsabilità amministrativa degli enti.

In realtà nel 2018 si è registrato un aumento di segnalazioni rilevanti di irregolarità rispetto al 2017 nell'ambito della sanità pubblica. Si tratta di un effettivo aumento della casistica o di una tendenza a denunciare di più? È un dato, però, che evidenzia una maggiore sensibilità e propensione a segnalare non necessariamente legata a un incremento della casistica patologica.

Il 23 ottobre 2019, il Presidente del Parlamento Europeo, Davide Sassoli, ha posto la firma alla Direttiva UE 2019/1937 che riguarda **la protezione delle persone che segnalano violazioni del diritto dell'Unione**², il cui articolo 1 pone al centro il *whistleblower*: *“Chi lavora per un'organizzazione pubblica o privata o è in contatto con essa nello svolgimento della propria attività professionale è spesso la prima persona a venire a conoscenza di minacce o pregiudizi al pubblico interesse sorti in tale ambito. Nel segnalare violazioni del diritto unionale che ledono il pubblico interesse, tali persone (gli «informatori - whistleblower») svolgono un ruolo decisivo nella denuncia e nella prevenzione di tali violazioni e nella salvaguardia del benessere della società. Tuttavia, i potenziali informatori sono spesso poco inclini a segnalare inquietudini e sospetti nel timore di ritorsioni. In tale contesto, l'impor-*

Direttore Generale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri-Italian Thoracic Society (AIPO-ITS), Milano
direzione@aiporicerche.it

tanza di garantire una protezione equilibrata ed efficace degli informatori è sempre più riconosciuta a livello sia unionale che internazionale”.

L'istituto del *whistleblowing* in Italia nasce, sotto il profilo normativo, nel settore pubblico. La legge 190/2012 cosiddetta “legge anticorruzione” ha introdotto l’art. 54-bis nel d.lgs. 165/2001 (Testo unico sul pubblico impiego), che disciplina la “tutela del dipendente pubblico che segnala illeciti”. Con la legge 179/2017, si è potenziata, rendendola molto organica, la disciplina del *whistleblowing* nel settore pubblico e si è introdotta nel privato tramite integrazioni all’art. 6 del d.lgs. 231/2001.

La Direttiva UE del 23 ottobre 2019 regala forti livelli di democrazia, infatti l’art. 31 recita: “Coloro che segnalano minacce o pregiudizi al pubblico interesse di cui sono venuti a sapere nell’ambito delle loro attività professionali esercitano il diritto alla libertà di espressione. Il diritto alla libertà di espressione e d’informazione, sancito dall’articolo 11 della Carta e dall’articolo 10 della Convenzione europea per la salvaguardia dei diritti dell’uomo e delle libertà fondamentali, comprende il diritto di ricevere o di comunicare informazioni nonché la libertà e il pluralismo dei media. Di conseguenza, la presente direttiva si basa sulla giurisprudenza della Corte europea dei diritti dell’uomo (CEDU) relativa al diritto alla libertà di espressione e ai principi elaborati su tale base dal Consiglio d’Europa nella raccomandazione sulla protezione degli informatori adottata dal Comitato dei ministri del Consiglio d’Europa il 30 aprile 2014”.

Nei modelli organizzativi delle aziende c’è infatti un paragrafo dedicato alle segnalazioni a favore dell’Organismo di Vigilanza, dove sempre più stringenti regolamentazioni permettono di far emergere e contrastare i conflitti d’interesse, e alla conseguente tutela del segnalante da ritorsioni e/o discriminazioni.

Si trattava, tuttavia, di una protezione su



base volontaristica non necessariamente godibile dal segnalante.

Inoltre, nelle affiliate italiane di gruppi multinazionali è frequente l’esistenza di un sistema di *whistleblowing* che, al fine di garantire il segnalante e favorire le investigazioni interne, è gestito a livello globale, nonché tramite piattaforme di terze parti idonei a rendere anonimo il *whistleblower*.

In molte aziende pubbliche e private, come gli Istituti Bancari, vengono adottate procedure per la segnalazione, da parte del personale, che possano costituire una violazione delle norme disciplinanti l’attività bancaria. In tale contesto è garantita la riservatezza e la protezione dei dati personali del segnalante e del soggetto segnalato, nonché la tutela da condotte ritorsive.

Attualmente, la legge 179/2017 interviene direttamente sul d.lgs. 231/2001, aggiungendo tre nuovi commi all’art. 6 mediante i quali è sancito che:

- i modelli organizzativi devono prevedere canali che consentano ai destinatari di presentare segnalazioni circostanziate di condotte illecite rilevanti;
- i canali di segnalazione devono garantire la riservatezza dell’identità del segnalante;
- deve essere previsto almeno un canale alternativo idoneo a garantire, con mo-

dalità informatiche, la riservatezza dell'identità del segnalante;

- sono vietati atti ritorsivi quali il licenziamento ritorsivo o discriminatorio;
- l'ente deve implementare il sistema sanzionatorio con riferimento a chi viola le misure di tutela nonché a chi effettua segnalazioni, con dolo o colpa grave, infondate.

Tuttavia, la legge nulla dispone per le società che non hanno implementato quanto previsto dal d.lgs. 231/2001 la cui adesione non è obbligatoria (salvo rare eccezioni).

La normativa per il settore privato difetta di organicità, anche nella *governance* delle segnalazioni. Ad esempio, a differenza di quanto avviene nel settore pubblico, non è sancito quale persona, organo o funzione aziendale debba riceverle.

Così il rischio nel settore privato è elevato e spesso l'assenza di procedure e *governance* viene riflessa sulla controparte, come ad esempio le procedure che l'Industria aderente e EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) riversa sui percettori di incarichi diretti.

L'introduzione di Codici etici di tipo autoregolamentare più stringenti da parte di Associazioni come Farmindustria e Confindustria dispositivi medici, non minimizza il problema interno, anzi lo rende pubblico ma a discapito delle collaborazioni. Seppur vero che in questo modo viene definito e reso pubblico il trasferimento di valore (TOV) dall'Industria privata a Organizzazioni (HCP) e Professionisti (HCO), non sempre sono chiari i processi che sottintendono a questo trasferimento che è regolato autonomamente dalle singole aziende con metodologie diffusi e strumenti differenti, anche in termini di pubblicazioni, dove l'analisi rilevata al mese di febbraio 2020 ci dice che

sulle 10 *big pharma* del mercato, solo 3 hanno pubblicato i dati 2018, mentre le altre sono ferme al 2017, se non addirittura al 2016.

La trasparenza è chiesta anche agli Enti e alle Istituzioni pubbliche e private nonché alle Società Scientifiche e dalle Associazioni Tecnico-Scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del ministro della salute del 2 agosto 2017, che richiama la Legge del 2 marzo 2017 n. 24, Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie; tuttavia, dopo le prime corse a regolamentarsi per essere in prima linea, a oggi sono pochissime le Società Scientifiche che pubblicano i propri bilanci, men che meno le Associazioni Tecnico-Scientifiche delle professioni sanitarie.

Il 4° Rapporto annuale della ANAC³ sul *whistleblowing* del 2019 riporta come l'area della Sanità sia al 4° posto tra le aree colpite da condotte illecite, mentre tra i casi segnalati ricorrono soventi anomalie nella valutazione dei titoli rispetto ai criteri del bando di una procedura concorsuale per un dirigente medico.

Appare evidente quindi che il ruolo del *whistleblower*, al di là della segnalazione di violazione, diventa con la direttiva UE un tutore della democrazia e lo invitiamo a servirsi degli strumenti attualmente disponibili alla pagina ANAC: <https://servizi.anticorruzione.it/segnalazioni/#/>

Bibliografia

- 1) JEAN-JACQUES ROUSSEAU (1712-1778).
- 2) Direttiva (UE) 2019/1937 del Parlamento europeo e del Consiglio del 23 ottobre 2019, riguardante la protezione delle persone che segnalano violazioni del diritto dell'Unione, GUUE del 26.11.2019 - L 305/17.
- 3) CORRADO A (a cura di); Autorità Nazionale Anticorruzione (ANAC). 4° Rapporto annuale sul *whistleblowing*. http://www.anticorruzione.it/portal/public/classic/Comunicazione/Eventi/_evento?id=ff4146050a778042409876c2f7774be1

Farmacie e Comuni insieme per garantire una migliore assistenza al cittadino

Chiara Finotti

Di fronte a una sanità che sta cambiando non si fa attendere la risposta delle farmacie che stanno assumendo un ruolo sempre più rilevante. Se ne è parlato durante il convegno “Il ruolo delle farmacie a fianco dei sindaci” che si è tenuto a Milano il 19 febbraio scorso presso la Casa dei Comuni. Un’iniziativa promossa da Anci Lombardia, Federfarma Lombardia e Anci Lombardia Salute.

Un momento di confronto e dialogo che ha visto il coinvolgimento di figure professionali differenti, farmacisti, sindaci, direttori generali di aziende ospedaliere e rappresentanti istituzionali. Infatti, per garantire un’assistenza sanitaria continuativa ed efficace, è indispensabile una continuità ospedale-territorio possibile solo attraverso la collaborazione di tutti gli attori coinvolti.

Vediamo qualche numero. Le farmacie aperte in Lombardia sono 2.992 di cui 2.048 urbane e 944 rurali. Negli ultimi due anni, in seguito a un concorso straordinario, sono state aperte 200 nuove farmacie. Nella stessa regione 14.000 persone svolgono la loro attività lavorativa presso le farmacie del territorio. Le farmacie lombarde, nelle quali circolano ogni giorno circa 800 mila persone, sono in grado di garantire un’apertura media di 59 ore a settimana. Quelle rurali, ubicate nei circa 1.000 piccoli comuni con meno di 5.000 abitanti, svolgono una funzione sociale fondamentale: un servizio ai cittadini, spesso anziani e con numerose fragilità.

“Il lavoro sinergico tra farmacie e amministrazioni comunali costituisce una risorsa per la collettività perché permette di valorizzare il ruolo delle farmacie lombarde come fondamentale avamposto sanita-



rio di prossimità, anche a supporto di una più efficace continuità ospedale-territorio”. Queste le parole di **Annarosa Racca**, Presidente di Federfarma Lombardia che ha introdotto i lavori del convegno.

Racca ha ricordato come, in seguito al D. lgs n.153 del 2009, la farmacia sia diventata un fondamentale interlocutore sempre più vicino ai cittadini. La norma ha introdotto la possibilità per le farmacie di erogare nuovi servizi. L’obiettivo è quello di trasferire dall’ospedale al territorio alcune attività al fine di ridurre i costi e avvicinare la sanità ai cittadini.

“In farmacia è possibile fare prevenzione” spiega Annarosa Racca. “La legge di Regione Lombardia del 3 marzo 2017 n. 6 è la prima legge regionale a introdurre il concetto di Farmacia dei servizi che concepisce la farmacia come presidio polifunzionale del Sistema Sanitario Na-

zionale. Ciò significa che nelle farmacie lombarde è possibile monitorare il colesterolo, la glicemia, eseguire un test per la celiachia e per l’*Helicobacter pylori*, nonché fare il test per la prevenzione del tumore al colon. Inoltre, con il recepimento delle autocertificazioni per le esenzioni E30 ed E40, i residenti hanno la possibilità di accedere a queste agevolazioni direttamente in farmacia, senza recarsi agli sportelli delle ASST. Anche in questo caso, un’assistenza più vicina al cittadino e una collaborazione che contribuisce ad “alleggerire” il lavoro delle aziende sanitarie in una sanità che sta cambiando e che vede il territorio protagonista” ha spiegato il Presidente di Federfarma Lombardia.

Le farmacie non sono più dunque solo presidi in cui è possibile acquistare farmaci ma veri e propri punti di assistenza per il cittadino. “Le farmacie lombarde hanno

inoltre attivato un servizio di consegna a domicilio dei farmaci per quelle fasce di popolazione più fragili e bisognose” continua Racca. “In farmacia è inoltre possibile monitorare l’aderenza alla terapia che sappiamo attestarsi attorno al 40%, un valore evidentemente troppo basso.”

“La farmacia svolge inoltre un importante ruolo nell’ambito dell’educazione al paziente attraverso campagne informative” continua Racca. “Come Federfarma abbiamo lanciato una campagna *social* volta a favorire la disassuefazione dall’abitudine tabagica dal titolo: “Spegni la sigaretta e accendi la salute”. Si tratta di una campagna *social* anti-fumo che sta riscuotendo ampio successo”.

“Se vogliamo garantire e mantenere un sistema sanitario universalistico dobbiamo sostenere progetti di integrazione fra sanità e aspetti sociali in una logica di raccordo e condivisione” ha dichiarato **Massimo Giupponi**, Presidente Anci Lombardia Salute e Direttore Generale di ATS Bergamo. “La farmacia non deve avere solo un ruolo nell’ambito del servizio sanitario ma anche in quello sociale. Quando si devono mettere insieme più parti rimane il problema dell’autoreferenzialità dei componenti. Mediamente in ogni Comune della Lombardia ci sono 10-12 operatori che si occupano di socio sanitario, il problema è che ognuno va per la sua strada. L’integrazione e la collaborazione tra i diversi attori impegnati nella salute all’interno dei territori comunali è il primo passo per garantire la sostenibilità del SSN. È necessario superare inutili protagonismi e mettersi insieme in un’ottica di collaborazione. Come Anci Lombardia Salute abbiamo lavorato in tal senso. Abbiamo infatti modificato lo statuto per far sì che potessero entrare nell’associazione anche entità differenti da quelle

dei Comuni, come Federfarma. Pensiamo infatti che le farmacie debbano diventare sempre più punto di riferimento per i cittadini.”

Silvano Casazza, Direttore Generale ATS Brianza, parlando di *empowerment* del cittadino, verifica di aderenza e sicurezza della terapia antipertensiva mediante la farmacia dei servizi, ha descritto due importanti iniziative. La prima riguarda una sperimentazione che aveva come obiettivo la verifica dell’aderenza e sicurezza della terapia antipertensiva in un campione di soggetti ipertesi mediante la farmacia dei servizi. “I pazienti arruolati sono stati assegnati a caso a un gruppo di trattamento e a uno di controllo. Nel primo gruppo ai pazienti veniva somministrato un questionario con poche e facili domande, veniva misurata la pressione arteriosa e veniva richiesta la segnalazione di eventuali eventi avversi. Al secondo gruppo veniva richiesta la medesima segnalazione e misurata la pressione arteriosa” ha spiegato Silvano Casazza. Le farmacie aderenti al progetto hanno potuto inserire i dati della sperimentazione accedendo a un *software online* di facile e immediato impiego. I risultati della sperimentazione verranno diffusi nei prossimi mesi. L’esperienza qui descritta testimonia come le farmacie possano svolgere un ruolo importante sia nell’ambito della farmacovigilanza sia in quello del monitoraggio dell’aderenza alla terapia. Casazza ha poi spiegato come attraverso un Protocollo d’Intesa per l’avvio del progetto “Consegna farmaci a domicilio” siglato tra Federfarma Lecco e Auser Leucum Volontariato Onlus, sia stato possibile attivare un servizio di consegna a domicilio di farmaci a favore di soggetti non deambulanti per patologia cronica o grave. Il progetto si propone di garantire, in situazioni

di non deambulabilità ed assenza della rete parentale e/o informale, la continuità terapeutica farmacologica. Gli attori coinvolti nel progetto sono: il cittadino, il medico di medicina generale, i servizi sociali, Ausser Leucum Lecco che fornisce il servizio di consegna a domicilio accordandosi con la farmacia e, ovviamente, le farmacie. “È evidente come, al fine di fare rete a livello territoriale, la farmacia dei servizi abbia un ruolo fondamentale” ha concluso Casazza.

Vi è stato poi l'intervento di **Michele Brait**, Direttore Generale ASST Pavia, in rappresentanza della Federazione Italiana Aziende Sanitarie e Ospedaliere (FIASO) che ha ricordato come il volto della farmacia sia profondamente cambiato con i tre Decreti ministeriali (2 del 16 dicembre 2010 e 1 dell'8 luglio 2011) che hanno previsto l'erogazione di servizi e prestazioni professionali ai cittadini anche da parte delle farmacie.

Il decreto del 16 dicembre 2010¹, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 57 del 10 marzo 2011, fa riferimento a prestazioni analitiche di prima istanza, rientranti nell'ambito dell'autocontrollo.

Secondo il decreto del 16 dicembre 2010 le prestazioni analitiche di prima istanza effettuabili in farmacia sono:

- ▶ test per glicemia, colesterolo e trigliceridi;
- ▶ test per misurazione in tempo reale di emoglobina, emoglobina glicata, creatinina, transaminasi, ematocrito;
- ▶ test per la misurazione di componenti delle urine quali acido ascorbico, chetoni, urobilinogeno e bilirubina, leucociti, nitriti, pH, sangue, proteine ed esterasi leucocitaria;
- ▶ test ovulazione, test gravidanza, e test

menopausa per la misura dei livelli dell'ormone FSH nelle urine;

- ▶ test colon-retto per la rilevazione di sangue occulto nelle feci.

Il medesimo decreto fornisce indicazioni tecniche relative all'uso in farmacia di dispositivi strumentali¹. In particolare determina che per l'erogazione dei servizi di secondo livello in farmacia sono utilizzabili i seguenti dispositivi strumentali:

- ▶ dispositivi per la misurazione con modalità non invasiva della pressione arteriosa;
- ▶ dispositivi per la misurazione della capacità polmonare tramite auto-spirometria;
- ▶ dispositivi per la misurazione con modalità non invasiva della saturazione percentuale dell'ossigeno;
- ▶ dispositivi per il monitoraggio con modalità non invasive della pressione arteriosa e dell'attività cardiaca in collegamento funzionale con i centri di cardiologia accreditati dalle Regioni sulla base di specifici requisiti tecnici, professionali e strutturali;
- ▶ dispositivi per consentire l'effettuazione di elettrocardiogrammi con modalità di tele cardiologia da effettuarsi in collegamento con centri di cardiologia accreditati dalle Regioni sulla base di specifici requisiti tecnici, professionali e strutturali.

Le farmacie pubbliche e private, per l'effettuazione delle prestazioni e l'assistenza ai pazienti, devono utilizzare spazi dedicati e separati dagli altri ambienti, che consentano l'uso, la manutenzione e la conservazione delle apparecchiature dedicate in condizioni di sicurezza.

Il farmacista ha inoltre l'obbligo di esporre nei locali della farmacia, in modo chiaro e leggibile, l'indicazione delle tipo-

1) Fonte: Ministero della Salute.

logie di prestazioni analitiche disponibili agli utenti.

Il decreto del 16 dicembre 2010 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 90 del 19 aprile 2011, riguarda invece l'erogazione, da parte delle farmacie, di specifiche prestazioni professionali.

Le attività erogate presso le farmacie e a domicilio del paziente, previste dal decreto, devono essere effettuate esclusivamente da infermieri e da fisioterapisti, in possesso di titolo abilitante ed iscritti al relativo Collegio professionale laddove esistente. Il farmacista titolare o direttore è tenuto ad accertare, sotto la propria responsabilità, il possesso di tali requisiti.

Con il decreto dell'8 luglio 2011 le farmacie possono dare ai cittadini la possibilità di accedere ai canali del sistema del Centro Unico di Prenotazione (CUP) al

fine di prenotare visite specialistiche presso le strutture del sistema sanitario nazionale. I cittadini possono inoltre pagare il ticket presso la farmacia e ritirare i referti delle visite effettuate.

“Per rendere reale e operativo quanto stabilito dai suddetti decreti”, spiega Brait, “è necessario ridisegnare una rete, definire i nuovi processi amministrativi, creare delle iniziative di coordinamento dei vari progetti e una concreta regia sulla prevenzione delle patologie”.

Gli organizzatori hanno ribadito la necessità di dare continuità ai temi discussi a Milano attraverso la promozione di convegni analoghi.

Al di là dei differenti ruoli dei relatori, un coro di voci si è unito a ribadire che la sanità è un diritto e che tutti i cittadini devono avere gli stessi diritti.



**Congresso
XXIV Nazionale
SIMRI**

Verona, 15-17 ottobre 2020

Segreteria Organizzativa e Provider ECM

center
comunicazione
e congressi

Via G. Quagliariello, 27 • 80131 Napoli
ph 081.19578490 • fax 081.19578071
info@centercongressi.com • www.centercongressi.it

Ha ancora un senso parlare di valori nel terzo millennio?

Franco M. Zambotto

La radice del lemma **valori** ci porta al latino post-classico *valor*, connesso al verbo *valeo* ossia “io ho potenza”, “io sono potente”, “io sto bene”. I linguisti sostengono la tesi che, a sua volta, il *valor* latino sia una derivazione dal sanscrito *bal-a* diventato poi per translitterazione consonantica *val-a* con significato di forza. In inglese *value*, in tedesco *wert*, in francese *valeur*, in spagnolo *valor*.

Friedrich Nietzsche (1844-1900) parlò di morte di Dio e di tramonto di tutti i Soli, innescando così una nuova riflessione sulla natura e sul destino dell'uomo; in altri termini aprì una nuova pista sul significato dei valori, nonché sul fondamento alla base di quelli futuri.

I valori ridiventarono così dominio di ricerca della filosofia, come in antico. Per tali ragioni, si può affermare che Nietzsche diede nuovo impulso alla riflessione morale. Questo fu uno dei suoi meriti.

Anche assumendo come vera l'ipotesi nietzschiana della morte di Dio, l'uomo si è reso conto, dopo le vicende collegate alla Prima e alla Seconda guerra mondiale, che non tutto ciò che è possibile fare è bene fare e che pertanto c'è necessità di valori di riferimento nell'agire concreto, nella prassi.

Sul finire del secondo millennio, l'uomo ha continuato a interrogarsi sul che fare? Sul come vivere? Per quali ragioni vivere? Su quali valori fondare la propria vita?

Tra la seconda metà dell'Ottocento e per tutto il Novecento assistiamo a un grande mutamento di prospettiva morale specialmente per merito di Edmund Husserl, Jürgen Habermas, Karl-Otto Apel, Hannah Arendt, Günther Anders, Hans Jonas e dei filosofi della Scuola di Francoforte. Questo gruppo di pensatori ha posto in essere la più spregiudicata critica alla cosiddetta **modernità** proponendo il “sì alla vita” come valore fondativo dell'agire

umano. Idea ben espressa dalla frase di H. Jonas: “non si deve mai fare della esistenza o dell’essenza dell’uomo globalmente inteso una posta in gioco nelle scommesse dell’agire”.¹

Far assurgere a valore normativo il “sì alla vita”, in una civiltà fortemente connotata in senso tecnologico e tecnocratico, significa salvaguardare l’esistente e porre su basi solide l’etica della soggettività interindividuale. In essa rientra anche la relazione sanitario-paziente, che si concretizza nell’atto oggettivo del consenso informato, il quale, a sua volta, si offre come momento interpretativo del mondo dei valori del medico e del paziente.

Il clima culturale del tempo di oggi tende al superamento della modernità e della secolarizzazione tipiche del Novecento, purtroppo ancora ben strutturate nel pensiero delle Scuole di Medicina e del loro prodotto, la classe medica.

Uno degli ostacoli alla maturazione della relazione sanitaria è rappresentato dalla distanza di pensiero fra medici mentalmente formati nel secolo scorso e pazienti mentalmente influenzati dal *mainstream* del pensiero contemporaneo, dai profeti dei *mass media* e dalle realtà oggettive dei bisogni sanitari in continua evoluzione.

Il superamento della modernità trascina con sé la questione dei valori e critica fortemente la tesi secondo la quale si può risolvere la questione valoriale con un colpo di mano, con una soluzione semplice per l’umano e/o algoritmica per l’intelligenza artificiale.

Il problema della analisi valoriale è ben più serio perché è un “oggetto di una ricerca reale, e di una ricerca in cui si devono unire metodi specificamente filosofici, analisi concettuali, metodi empirici”.²

Contro la tesi del colpo di mano e della



soluzione semplice e immediata si erge potente la questione del rapporto fra valore, norma giuridica che lo tutela, teoria dei diritti che ne deriva.

Se i diritti sono l’ultimo prodotto di sviluppo della teoria dei valori possono i diritti essere posti a fondamento dei valori? Oppure è necessario invocare una trascendenza morale a fondamento di essi?

La secolarizzazione (intesa come negazione della trascendenza) della modernità, rappresentata esemplarmente da G. W. Friedrich Hegel (1770-1831), aveva sostenuto la tesi che i valori possono essere strutturati e gestiti da una razionalità che si autogiustifica. Hegel pose a fondamento della assiologia (scienza dei valori) la razionalità e la sua architettura dialettica. La nuova cultura “post-secolare” e “post-razionalistica” si riappropria del senso del “valore delle differenze”. Varie voci si sono levate contro la tesi Hegeliana.

Max Weber (1864-1920) nega che il valore possa essere letto dalle scienze empiriche perché l’analisi causale della realtà non fornisce giudizi di valore. E, viceversa,



Edmund Husserl

un giudizio di valore non costituisce per se stesso un giudizio di causalità, non è una spiegazione causale.

Un esempio medico può essere la diagnosi di morte cerebrale con i criteri di Harvard, che non costituisce una spiegazione della morte come valore umano e pertanto è facilmente impugnabile dalla riflessione filosofica e teologica.

I criteri di Harvard descrivono, infatti, un dato fisiopatologico neurologico funzionale all'espianto di organi da trapiantare, ma non un dato di valore antropologico. Non entrano nel senso e nel valore, se c'è, del fenomeno morte.

“E proprio per ciò la valutazione di un processo (ricerca dei valori) si muove in una sfera diversa da quella della sua spiegazione causale (ricerca delle cause). Viene esclusa ogni influenza delle scienze empiriche nelle teorie dei valori. Le teorie dei valori poi sono strettamente legate alla teoria della libertà”.³

Essendo legate alla teoria della libertà è facilmente intuibile che nello schema concettuale dei valori non c'è spazio per il compromesso o per il loro bilanciamento nella prassi della vita, perché la relazione

tra valori è caratterizzata da una lotta mortale. “Tra i valori non è possibile nessuna relativizzazione e nessun compromesso”.⁴

Nella visione weberiana il relativismo riceve un colpo mortale proprio dalla irriducibilità dei valori a una loro concettualizzazione e dalla impossibilità di una loro riduzione a oggetti di studio delle scienze empiriche. I valori secondo Weber possono solamente essere oggetto di interpretazione.

Husserl (1859-1938), maestro di Martin Heidegger, estende la riflessione sui valori ovvero sulle categorie formali di significato sostenendo una teoria del valore che “oscilla fra l'istanza del formalismo etico e la ricerca di un apriori materiale”.⁵

La fenomenologia secondo Husserl pretende d'essere un ritorno alle cose, è il tentativo di lasciar parlare le cose, cogliendo quegli aspetti che più interessano la coscienza umana (come i valori, le essenze, ecc.). Per poterli cogliere il ricercatore deve liberarsi da tutte le opinioni preconcette, deve operare una sospensione del giudizio che egli definisce *epochè*.

Il fenomeno (ciò che appare in realtà) non è visto in antitesi al noumeno (ciò che appare nella mente del soggetto osservatore), ma, al contrario, come una manifestazione immediata dell'essere “osservato” che si offre alla coscienza dell'essere “osservante”. Gli oggetti che la fenomenologia deve interpretare sono quelli essenziali. La fenomenologia lascia l'interpretazione dei fenomeni empirici alle altre scienze.

I valori rientrano nella categoria dei “fenomeni essenziali”. Con queste premesse è possibile parlare anche del valore come di un oggetto. La correlazione fra categorie di significato e categorie oggettuali formali è così rilevante che l'attività logica deve allargarsi fino ad abbracciare “l'intero a pri-

ori che si fonda su entrambe le categorie”.⁵

Nel pensiero di Husserl i valori vengono sospinti fino a un piano che sta sopra la contrapposizione fra intellettualismo (come ragionamento astratto) ed emotivismo/volontarismo (scelte influenzate delle emozioni/dalla volontà).

Husserl fonda il giudizio morale su un piano in cui ragione e sentimento sono embricati fra loro e costitutivi della vita morale. In questa prospettiva i valori si presentano come oggettualità pratiche e in quanto tali oggetto di scelta morale.

Il valutare stesso diventa un valore seguendo la regola che “il valutare fondamentale motiva la valutazione dei valori dedotti”.⁵ Nel campo dei valori la ragione valutativa morale si sposa con la ragione logico-teoretica.

Questi punti di vista filosofico-morali vengono proposti come lampade per illuminare con luce nuova il processo del consenso informato in medicina. In esso infatti, anche inconsapevolmente, avviene o dovrebbe avvenire la fusione dei valori personali del paziente, professionali del medico, soci-economico-gestionali delle Regioni e del Ministero della Salute.

Bibliografia

- 1) HAN JONAS. *Des Prinzip Verantwortung (Einleitung)*. Frankfurt am Main: Suhrkamp, 1984.
- 2) TUGENDHAT E. *Probleme der Ethik*. Stuttgart: Philipp Reclam Jun Verlag, 1984.
- 3) WEBER M. *Studi critici intorno alla logica della cultura, in Il metodo delle scienze storico-sociali*. Torino: Einaudi, 1958.
- 4) WEBER M. *Il significato della valutazione delle scienze sociologiche ed economiche. Il metodo delle scienze storico-sociali*. Torino: Einaudi, 1958.
- 5) *Enciclopedia Filosofica*. Vol. 12. Milano: Bompiani, 2006.



GRAZIE



È ancora presto per dire cosa resterà di questa dura prova che ci ha visti tutti insieme coinvolti, possiamo però già affermare che nulla sarà più come prima.

Adriano Vaghi - Presidente AIPO-ITS

Il polo culturale e scientifico del “Forlanini” di Roma

Una storia bellissima senza lieto fine

Francesco Belli

Il 1° dicembre 1934 veniva inaugurato a Roma l'Ospedale Sanatoriale “Carlo Forlanini”, edificato sulle colline di Monteverde: diveniva realtà dopo cinque anni di lavori il sogno di Eugenio Morelli, che aveva presentato al mondo, in occasione del Congresso Mondiale di Tisiologia di Oslo, nel 1930, un plastico del futuro nosocomio. Mediante la gestione dell'I.N.P.S. e la supervisione tecnico-scientifica dello stesso Morelli, il “Forlanini” venne costruito secondo nuovi e avanzati criteri di tecnica ospedaliera, anticipando concezioni che “fecero scuola” per decenni, un modello imitato ovunque, dall'assistenza alla ricerca nella lotta alla tubercolosi, alle soluzioni adottate per il funzionamento della “Cittadella del pensiero e dell'operatività tisiologica” in tutti i suoi servizi.

Il complesso dell'I.N.P.S. si articolò in 3 sezioni distinte ma strettamente collaboranti: l'Ospedale Sanatoriale, la Clinica Universitaria, il Centro Studi; in questa memoria ci occupiamo dell'attività scientifica svolta come didattica e ricerca, ma non possiamo

non accennare all'enorme lavoro assistenziale prestato nei padiglioni e nelle cliniche a favore dei ricoverati. La recettività media raggiunse i 1.800 posti/letto, per malati di tubercolosi e altre pneumopatie (gli “indenni”), portati a oltre 2.700 nel quinquennio di guerra con l'assistenza di un centinaio di medici e altrettanti infermieri (un superlavoro mai sufficientemente encomiato); tale era il numero dei ricoverati il 4 giugno 1944, giorno della liberazione di Roma: chi era libero dal servizio o fisicamente in forze, accorse alla via Portuense per acclamare le truppe americane che entravano nella capitale! E dalle grotte sottostanti l'Ospedale uscirono, dopo mesi di angoscia, centinaia di oppositori, rifugiati ed ebrei che la *pietas* dei cittadini romani e dei dipendenti dell'Ospedale aveva celato e salvato dalla furia nazista.

In tutto il periodo della gestione I.N.P.S., i ricoverati furono circa 100.000.

Presso il “Forlanini” si costituì un vero e proprio “Polo culturale e scientifico” per lo studio della tubercolosi e della Pneumologia, in generale, “*officina di scienza, perché senza ricerca, senza indagine, il progresso culturale, civile, sanitario e tecnico si arresta*” (Morelli). L'Ospedale fu sede dal 1935 della Clinica Tisiologica dell'Università

Già Dirigente Medico Laboratorio Microbiologia e Virologia, A.O. “San Camillo-Forlanini”, Roma; Professore di Immunologia C.d.L. Biotecnologie, “La Sapienza” Università di Roma, fbelli11@virgilio.it

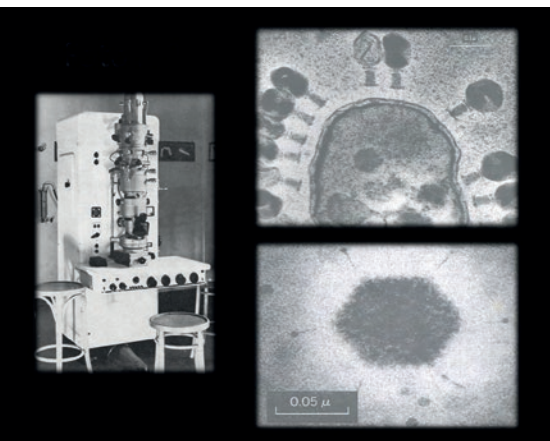


Centro studi. Non solo scienza. Un momento conviviale fra il Direttore, Prof. Omodei-Zorini, i Primari del Centro Studi e i collaboratori. Fine anni Cinquanta. Dall'archivio fotografico dell'Autore.

di Roma, Corso Universitario e Specializzazione, diretta, nel tempo, da: Eugenio Morelli, Attilio Omodei-Zorini, Giuseppe Daddi, Bianco Mariani, Michele Lucchesi e Alberto Bisetti. Negli anni Ottanta, per far fronte al numero crescente di studenti e specializzandi (40/anno), furono aggiunte due cattedre, dirette da Enzo Gramiccioni e Paolo Rossi, prima del trasferimento presso "La Sapienza" e "Tor Vergata". La docenza era affidata a specialisti universitari e ospedalieri, frequenti gli scambi di professori con atenei nazionali e internazionali. Dal 1963 divenne sede anche della prima cattedra di Statistica Sanitaria, affidata a Giovanni L'Eltore.

Ma la *hit* della concezione morelliana, come motore di ricerca e formazione, fu l'istituzione del Centro Studi, incentivato finanziariamente anche dalla Confederazione degli Industriali, in una sorta di ante-signano patto per la salute fra imprenditori

e lavoratori, nonché stimolato dalla stessa I.N.P.S.: *"particolare sollecitudine va attesa nel settore delle indagini scientifiche, centri-studio devono essere creati e finanziati perché ricerca è prevenzione, diagnosi e terapia; ogni casa di cura diviene contemporaneamente centro di indagine e studio; la lotta alla tubercolosi di domani nasce oggi in laboratorio"*. Sovrintendente era il Direttore della cattedra, coadiuvato dai Primari dei laboratori in cui era articolato; originariamente, vennero istituiti i seguenti laboratori, secondo la denominazione fondativa: Fisiopatologia cardiorespiratoria e sperimentale; Istopatologia e Fisiopatologia biochimica; Biochimica e Chimica clinica; Batteriologia; Sierologia; Radioisotopi; dal 1956, Microscopia elettronica. Ricordiamo i Primari "storici": Di Maria, Cardaci, Panà, Belli N, Storniello, Cattaneo, Fantoli, De Simoni, Lucchesi, Zubiani, Morellini, Ferrari, Maggini.



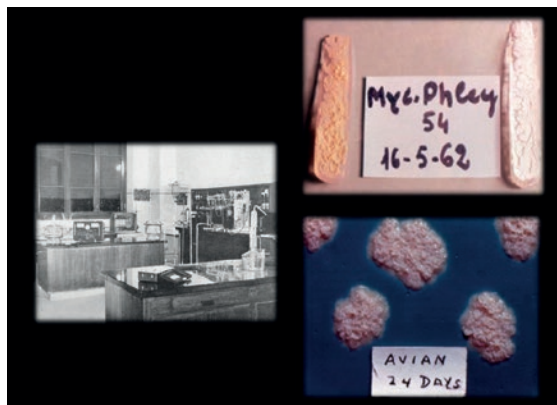
Il microscopio elettronico Siemens acquisito nel 1957. Immagini elaborate durante l'epidemia influenzale "Asiatica" del 1957/58: gemmazione di nuovi virus da una cellula respiratoria; virus icosaedrico concomitante ad H2N2. Dall'archivio fotografico dell'Autore.

Si realizzava così la condizione ideale per la ricerca, modello che, in Italia, avrebbe rappresentato un *unicum*: fondi ingenti, casistica imponente, studiosi motivati e preparati. Frequenti gli scambi di personale, idee, programmi e materiali con atenei italiani ed esteri, persino con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e la C.E.C.A.

Memoria scritta dal 1937, gli *Annali dell'Istituto Carlo Forlanini*, poi affiancati dalla *Rivista della Tubercolosi e Malattie dell'Apparato Respiratorio*: sarebbe impossibile anche solo estrapolare alcuni dei lavori, di risonanza internazionale, pubblicati (Tabella 1). Vogliamo ricordare, tra i tanti, lo studio sulle modifiche inventate per rendere il pneumotorace terapeutico più sicuro e applicabile alle diverse forme cliniche (Morelli e coll.), le osservazioni sierobatteriologiche sul potere anti-micobatterico di alcune muffe, che aiutarono Selman A. Waksman a introdurre la streptomicina nella terapia della tubercolosi (Morellini e

coll.), la monografia sui mesoteliomi pleurici (Belli N e coll.), che fece dottrina nelle aule dei tribunali nei primi processi per l'uso improprio dell'amianto, il test *home-made* sul rilascio del MAF nell'infezione micobatterica, oggi chiamato quantiferon (Serafini, Miggiano e Ferrari).

Ma il Polo scientifico del Forlanini comprendeva tanto altro ancora: la biblioteca, il museo socio-sanitario nella lotta alla tubercolosi, il centro di statistica, infine, ma non ultimo, il Museo Anatomico, la trasposizione più aderente alle idee di formazione e didattica di Morelli, cui è dedicato. La sua fama è cresciuta nel tempo, in Italia (menzionato anche nella guida TCI, incluso nel circuito MUSIS) e all'estero, da cui molti scienziati si sono mossi per visitarlo. Aperto nel 1941, accogliendo preparati artigianali di un tecnico austriaco, tal Rudolf Grutzner, poi arricchitosi negli anni di migliaia di reperti raccolti prevalentemente da Morelli stesso, Panà, Belli N e Storniello (a. patologica e chirurgica), Omodei-Zorini (a. radiologica). Consta di 4 sezioni:



Anni Sessanta: sezione del laboratorio per la tipizzazione dei micobatteri. Colture di micobatteri non-tubercolari: i ceppi rari erano richiesti e consegnati all'OMS di Ginevra. Dall'archivio fotografico dell'Autore.

1° periodo (1935-1944): terapia fisiomeccanica e prove di terapia biologica della tubercolosi	
AUTORI	SPERIMENTAZIONI E PUBBLICAZIONI
Abruzzini, Bottari, Zorzoli	Modifiche del pneumotorace terapeutico per una maggior applicabilità in (quasi) tutti i casi di tubercolosi polmonare
Daddi, Panà	Recettività e resistenza
Cattaneo, Maccone, Morellini	Biochimica dei micobatteri
Cattaneo, Morellini	Tubercoline purificate
Zorzoli	Azione anti-micobatterica di alcuni funghi e lieviti
Morelli	Inquadramento e nuove teorie fisiopatogenetiche
Canova	Conseguenze fisiopatologiche post-tubercolari
Omodei-Zorini	Inquadramento e nuova classificazione clinica
Panà	Inquadramento e nuova classificazione a. patologica
Portalone	Tubercolosi e genetica
Monaldi	Aspirazione endocavitaria delle caverne
2° periodo (1945-1974): terapia chemio-antibiotica e chirurgica della tubercolosi polmonare; pneumopatie non tubercolari	
AUTORI	SPERIMENTAZIONI E PUBBLICAZIONI
Cattaneo, Ingrao, Morellini	Streptomina: test della <i>Galleria mellonella</i>
Lucchesi, Zubiani	Streptomina e Isoniazide: resistenze
Omodei-Zorini	Chemioprofilassi con Isoniazide
Morelli	Basi teoriche della farmacoresistenza e test di rilevazione
Belli N, Ingrao	Modificazioni del quadro clinico e a. patologico dopo impiego di associazioni di più farmaci
Panà, Belli N, Storniello	A. patologica della tubercolosi trattata con chemioterapici
Rossi, Zubiani	Rifampicina nelle micobatteriosi
Salvati	Polichemioterapia negli ipercronici
Ferrari, Miggiano, Morellini	800 ceppi non tubercolari isolati e tipizzati
Zorzoli	Sperimentazione su animali di trapianto del polmone
Belli N, Salvati, Storniello	Diagnostica citologica non tubercolare
Ferri, Morellini	Nuovi antigeni da impiegare nella sierologia dell'idatidosi
Belli N, Ferri, Romeo	Mesotelioma della pleura
Storniello	Tumori rari del polmone
Belli N, Fegiz, Monaco	Epidemie influenzali Asiatica e Hong Kong
Monaco	Silicosi e altre pneumopatie professionali (coll. con la C.E.C.A.)
Ferrari, Miggiano, Serafini	Test <i>home-made</i> per rilevare il rilascio di mediatori da linfociti sensibilizzati mediante antigeni tubercolari

Tabella 1. Sperimentazioni e indagini compiute presso il Centro Studi del "Forlanini" e pubblicate sugli *Annali dell'Ospedale*. Risultati più rimarchevoli.

- 1) anatomia normale, embriologia e teratologia, comparata e topografica, oltre 1.000 reperti tra cui spiccano la collezione dimostrativa dell'accrescimento dell'embrione, dall'uovo fecondato al 12° giorno, e del feto; le sezioni corporee topografiche di varie età; stampi bronchiali e dei circoli vascolari isolati; l'*unicum* del sistema nervoso centrale e periferico, completo e isolato, capolavoro di Grutzner.
- 2) A. patologica, altri 1.000 reperti, perlopiù riferiti alla tubercolosi polmonare ed extra in era pre-antibiotica.
- 3) A. radiologica, raffronto di quadri radiologici e anatomici da exeresi e autopsie, tubercolosi trattata, patologie congenite, tumori, parassitosi.
- 4) A. chirurgica: confronto fra pezzi di exeresi e quadri radiologici mediante una ricca collezione di *slide*. Numerosi trattati, quali l'Enciclopedia Medica Italiana della casa editrice S.E.S., si sono avvalsi per l'iconografia dei reperti qui musealizzati.

Negli anni Settanta inizia il ridimensionamento di quest'opera immensa: la tubercolosi è sconfitta, si diceva, salvo ricredersi già un decennio dopo. La rete sanatoriale dell'I.N.P.S. fu chiusa, i reparti ridotti, trasformati in divisioni ospedaliere, infine trasferiti; la gestione affidata a vari enti regionali o locali, infine confluita nell'Azienda San Camillo-Forlanini; la Clinica resa alle Università romane; il Centro Studi, di fatto, estinto. Negli ultimi quindici anni il ridimensionamento diviene smantellamento e dissolvimento, parte pianificato, parte per una stolta, miope e irrazionale politica sanitaria: la Tisiologia assorbita dall'Infettivologia, pochi posti letto per la Pneumologia e la Chirurgia toracica e un ambulatorio di Fisiopatologia trasfe-

riti al San Camillo. La biblioteca, non più aggiornata, né frequentata. Il museo, dopo il decesso dell'ultimo curatore, il Prof. Storniello, giace abbandonato, derubato, vandalizzato. La rivista, sopravvissuta fino al 2010 per la tenacia del Direttore Franco Salvati e la buona volontà dei Redattori, chiusa per risparmiare "un pugno di euro". In quell'occasione, chi scrive, recapitò al Direttore generale una lettera con una frase di Gandhi: *"Senza un giornale, senza un foglio di qualsiasi genere non si costruisce una comunità"*.

I 228.000 mq del complesso, chiusi e abbandonati. Il "Forlanini", definito da Etienne Bernard *"Il Campidoglio della Tisiologia mondiale"*, come il Campidoglio della Repubblica e del Senato Romano, subisce un destino di saccheggi, oblio, rovina. Che abbia inaugurato una nuova disciplina, quella dell'archeologia sanitaria?

Dice il saggio: nessuna opera umana resiste al tempo o al destino, vano è loro opporsi.

Stolto e imperdonabile, tuttavia, è colui che soggiace e spiana la strada segnata, complice degli dei, nemico di se stesso.

CONFUCIO

Due cose sono infinite: l'universo e la stupidità umana, ma riguardo l'universo ho ancora dei dubbi.

A. EINSTEIN

Bibliografia di riferimento

- OMODEI-ZORINI A, FEGIZ G, L'ELTORE G, MONACO A. L'Istituto "Carlo Forlanini" dell'I.N.P.S. Roma: I.N.P.S. Ed, 1970.
- SALVATI F. L'Ospedale "Forlanini" dopo Morelli. *Rass Patol App Respir* 2012; 27:202-5.
- Senato della Repubblica, *Atti parlamentari*, III Legislatura, *Discussioni*, 28 settembre 1960.
- STORNIELLO G. Il Museo Anatomico "Eugenio Morelli". *Rass Patol App Respir* 2012; 27: 284-9.
- ZUBIANI M. Eugenio Morelli e il "Forlanini Campidoglio della tisiologia mondiale". *Rass Patol App Respir* 2012; 27:148-51.



PNEUMOLOGIA 2020 !

Milano, 26 - 27 - 28 novembre **NUOVE DATE**

PRESIDENTE DEL CONGRESSO

Sergio Harari

Dipartimento di Scienze Mediche
Ospedale San Giuseppe
Università degli Studi di Milano
IRCCS MultiMedica
Milano

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Antonella Caminati

Unità Operativa di Pneumologia e UTIR
Servizio di Emodinamica e
Fisiopatologia Respiratoria
Ospedale San Giuseppe
MultiMedica
Milano

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Victory Project Congressi

Via C. Poma, 2
20129 Milano
Tel. 02 89 05 35 24
fax 02 20 13 95
info@victoryproject.it
www.victoryproject.it

SEDE CONGRESSUALE PALAZZO DELLE STELLINE

Corso Magenta, 61 - 20123 Milano

**Il valore di un'idea sta
nel metterla in pratica**

Thomas Alva Edison



**La sinergia delle competenze è la forza delle nostre idee,
l'esperienza la capacità di metterle in pratica**

Visita la sezione
Editoria del sito
www.sintexservizi.it

sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano
☎ +39 02 66703640 - ✉ azienda@sintexservizi.it
🌐 www.sintexservizi.it

SEGUICI SU

