

Pneumorama

Rivista Trimestrale per professionisti dell'area pneumologica - Anno XXV - Numero 96 | **Autunno 2019** | www.sintexservizi.it | Poste Italiane S.p.a. - Spedizione in abbonamento postale 70% - LO/BG



ISSN 1970-4925

7 **«I.A.» Intelligenza Artificiale in Medicina e Chirurgia**
A. Arbore, S. Lovadina, M. Cortale

21 **Driver emergenti nel NSCLC avanzato**
Prospettive attuali e sviluppi futuri
L. Della Gravara, A. Letizia, G. Smeraglio, R. Cantile

37 **Asma grave in età pediatrica: a che punto siamo?**
V. Caldarelli, F. Rusconi

53 **Respiro e parola**
S. Lo Bue

62 **Dalla Tisiologia alla Pneumologia del futuro**
C.F. Donner



Fondazione Mondo Respiro
Centro Studi per le malattie respiratorie - Onlus

9th INTERNATIONAL CONFERENCE ON MANAGEMENT & REHABILITATION OF CHRONIC RESPIRATORY FAILURE

The Integrated Care of the
Cardiorespiratory Patient:
from Critical Care
into the Community

LYSTRESSA
MARCH 26 - 28, 2020
Hotel Regina Palace

CHAIRMAN
Claudio F. Donner

SCIENTIFIC SECRETARIAT



Fondazione Mondo Respiro
Centro Studi per le malattie respiratorie - Onlus

Via Mons. Caviglioli, 10 | 28021 Borgomanero (NO)

☎ +39 0322 83 67 18

✉ vdonner@mondorespiro.it - 🌐 www.mondorespiro.it

ORGANIZING SECRETARIAT

sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

Via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano

☎ +39 02 66703640 - ✉ info@sintexservizi.it - 🌐 www.sintexservizi.it

FOLLOW US ON



Pneumorama

Periodicità Trimestrale - Numero 96 | Autunno 2019

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

© 2019 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 settembre 2019

www.sintexservizi.it



sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità



UN TEAM PREZIOSO PER IL SUCCESSO DI QUALITA'

sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

✉ gestyweb@sintexservizi.it

gestyweb

*La soluzione mirata ed efficace a supporto del Cliente in
piena trasparenza dei processi di investimento*

EDITORIALE	Il cambiamento che diventa innovazione G. Insalaco	5
CHIRURGIA TORACICA	<I.A.> Intelligenza Artificiale in Medicina e Chirurgia A. Arbore, S. Lovadina, M. Cortale	7
PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA	Ruolo della Pneumologia Interventistica nel paziente portatore di cannula tracheostomica R. D'ippolito, F. Pellegrino, N. Bernardinello, M. Majori	10
MALATTIE INFETTIVE	Le nuove metodiche di biologia molecolare per la diagnosi delle pneumopatie infettive N. Capoluongo, G. Palmiero, R. Parrella, C. Tascini	14
MEDICINA INTERNA	Aritmie: non solo da farmaci A. Sacchetta	18
ONCOLOGIA	<i>Driver</i> emergenti nel NSCLC avanzato Prospettive attuali e sviluppi futuri L. Della Gravara, A. Letizia, G. Smeraglio, R. Cantile	21
RADIOLOGIA ECOGRAFIA	Il linguaggio ecografico: note di fisica, tecnica e semeiotica ecografica G. Balconi	25
MALATTIE OSTRUTTIVE DEL POLMONE	Il rimodellamento epiteliale nell'asma e nella Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) G. Chiappara, P. Dino, C. Sangiorgi, E. Pace	29
INSUFFICIENZA RESPIRATORIA	Insufficienza respiratoria ipossiêmica-iperapnica nella OHS Dalla NIV alla CPAP A. Canora, B. Murolo, A. Starace	34
PEDIATRIA	Asma grave in età pediatrica: a che punto siamo? V. Caldarelli, F. Rusconi	37
LA VOCE DEL FISIOTERAPISTA	Malattia polmonare reumatoide N. Dilella, M. Genco	41
LA VOCE DELL'INFERMIERE	<i>Missed Nursing Care</i> Studio osservazionale L. Dignani, E. Giacomoni, A. Toccaceli, M. G. Guarinoni, S. Girotti	44
ARGOMENTI DI... Sport & Salute	Attività fisica, uno dei principali determinanti di salute Il Ministero della Salute presenta le Linee di indirizzo C. Finotti	49
OLTRE IL RESPIRO	Respiro e parola S. Lo Bue	53
HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT	La valutazione HTA dei dispositivi medici A. Iotti	56
NOTE DI BIOETICA	La nascita della bioetica F.M. Zambotto	59
C'ERA UNA VOLTA	Dalla Tisiologia alla Pneumologia del futuro C.F. Donner	62



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

Il cambiamento che diventa innovazione

Giuseppe Insalaco

Dal decorso di una malattia alla vita di un Governo la **crisi** riempie le nostre vite. Certo non ci appare una parola simpatica, nell'uso comune ha assunto un'accezione negativa, ma ciò che la sua saggia etimologia ci racconta è che la crisi (dal verbo greco κρίνω: separare, cernere, discernere, valutare) altro non è che un momento di riflessione, di valutazione, di scelta, di decisione e può trasformarsi nel presupposto necessario per un miglioramento, per una rinascita. In medicina rappresenta il cambiamento repentino dell'andamento di una malattia che ne decide l'esito, sia positivo sia negativo. Ciò che dobbiamo fare è ripulirla dal connotato pessimista che si concentra sul dolore.

Nella speranza che il cambiamento tanto atteso e annunciato nella nostra realtà personale, sociale e politica arrivi davvero, rivolgiamo la nostra attenzione e la nostra lettura a questo numero di *Pneumorama* nel quale sono approfondite alcune tematiche di grande sviluppo e di vero cambiamento.

Andremo insieme **"oltre il respiro"** con uno spazio dedicato al *respiro* nella letteratura, nell'arte, nella filosofia. Noi siamo il nostro respiro. L'immobilità della morte è assenza di respiro, il cambio di residenza (come sosteneva Platone nella *Apologia di Socrate*) che essa comporta; avviene quando il respiro cessa e verso altro *pneuma* l'anima

volge il suo viaggio. Spirare è il respiro che ci abbandona, così come re-spirare in vita significa confermare ogni istante di essere in vita.

Interessante e innovativo lo spazio dedicato all'**intelligenza artificiale** che attraverso il *deep learning*, ovvero l'apprendimento automatico in cui reti neurali artificiali apprendono da grandi quantità di dati, consente ampie applicazioni in ambito diagnostico, nello sviluppo di nuovi farmaci e in campo chirurgico.

Molto attuale il contributo sull'utilizzo di tecniche di **biologia molecolare** per la diagnosi microbiologica delle **pneumopatie infettive** che consente una rapida diagnosi eziologica garantendo terapie mirate.

Alla luce della nuova letteratura le linee guida europee della Società Europea di Cardiologia per il trattamento dei pazienti con **aritmie** ventricolari affermano che la sindrome delle apnee nel sonno debba essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale delle bradiaritmie.

Appare ormai evidente che la *precision oncology* fondata su terapie sempre più mirate e specifiche, rappresenta, nell'ambito del tumore polmonare non a piccole cellule (**NSCLC**), non più solo una sfida, ma una realtà destinata a prendere progressivamente sempre più piede.

Altri articoli sono dedicati all'importanza sempre attuale del **linguaggio ecografico**, al

ruolo della **Pneumologia Interventistica** nel paziente portatore di cannula tracheostomica, al rilevante ruolo del rimodellamento epiteliale nella patogenesi dell'asma e della BPCO.

Non perdetevi lo spazio della rivista dedicato alla ventilazione meccanica a pressione positiva continua nella **insufficienza respiratoria acuta ipossiémica-ipercapnica** che si è dimostrata efficace su numerosi *outcome*, come la sopravvivenza e le re-ospedalizzazioni.

Sono approfondite, inoltre, tematiche riguardanti la *target therapy* **nell'asma grave in pediatria**, ovvero l'uso di farmaci "personalizzati" che garantiscano il miglior controllo dei sintomi con il minor rischio di effetti collaterali, la **malattia polmonare reumatoide**, l'assistenza infermieristica che ha recentemente identificato nelle **Missed Nursing Care** (omissioni di assistenza infermieristica) un indicatore di qualità per la sicurezza degli assistiti.

Da non perdere il recentissimo documento ministeriale sulle **Linee di indirizzo per l'attività fisica** nelle differenti fasce d'età e con riferimento a situazioni fisiologiche e fisiopatologiche specifiche e il Documento ministeriale in materia di *Governance* dei dispositivi medici, presentato lo scorso marzo, che vuole essere una guida e uno stimolo ad accelerare il processo di ammodernamento del sistema di valutazione e gestione dei **dispositivi medici**.

Il rapido progresso tecnologico e scientifico sta dunque portando a mutamenti radicali nella gestione delle malattie respiratorie e, su queste basi di cambiamento e sviluppo, l'auspicio è che la **Pneumologia** sia prossima a un momento di positiva e decisiva evoluzione.

Ritornando alla etimologia delle parole, completiamo la lettura con la **nascita della Bioetica**.

Buona lettura!



XXIII Congresso Nazionale SIMRI

BARI

10-12 OTTOBRE 2019

Per maggiori informazioni:

center
comunicazione & congressi

Via G. Quagliariello, 27 • 80131 Napoli
tel 081.19578490 • info@centercongressi.com
www.centercongressi.com/simri2019

SIMRI
società italiana per le malattie respiratorie infantili

<I.A.> Intelligenza Artificiale in Medicina e Chirurgia

Alessia Arbore
Stefano Lovadina
Maurizio Cortale

Introduzione

Siamo alle ultime battute di scacchi tra AlphaZero e Stockfish 8 con il vantaggio di un alfiere per AlphaZero. A breve Stockfish si arrenderà. Non è una partita a scacchi tra alieni nel futuro. È il 7 dicembre 2017 e due macchine giocano una contro l'altra contendendosi il titolo mondiale di scacchi di intelligenza artificiale. Stockfish 8, detentore del titolo, è molto più veloce e capace di analizzare 70 miliardi di posizioni al secondo, ma deve cedere il passo a una macchina più intelligente. Una macchina che non ha seguito i criteri consueti di apprendimento analizzando le migliaia di partite a scacchi dell'umanità ma che ha imparato¹ in sole 4 ore giocando contro se stessa.

È una pietra miliare per la storia dell'intelligenza artificiale e un ulteriore passo per l'umanità verso il futuro.

Si è sempre parlato del fatto che le macchine avrebbero imparato a fare cose che attualmente fanno gli esseri umani, ma mai si sarebbe pensato che queste avrebbero fatto a meno dell'esperienza degli uomini.

S.C. Chirurgia Toracica, ASUITS, Trieste
maurizio.cortale@asuits.sanita.fvg.it

L'intelligenza artificiale, in generale, si occupa di macchine che possono svolgere compiti peculiari dell'intelligenza umana. Più recentemente però, con l'apprendimento automatico, queste macchine apprendono dalla loro stessa esperienza.

Si definisce *deep learning* quella parte dell'apprendimento automatico in cui reti neurali artificiali (algoritmi ispirati al cervello umano) apprendono da grandi quantità di dati. Analogamente al nostro modo di procedere, l'algoritmo di *deep learning* esegue ripetutamente un'attività, ogni volta modificandola un po' per migliorare il risultato. Il *deep learning* è così chiamato perché le reti neurali hanno vari livelli o passaggi di analisi che consentono l'apprendimento. Ma quali sono i campi della Medicina in cui il *deep learning* può essere applicato?

Diagnosi delle malattie²

La diagnosi corretta delle malattie richiede anni di formazione medica. La diagnostica è spesso un processo arduo che richiede tempo. In molti campi, la domanda degli esperti supera di gran lunga l'offerta disponibile. L'apprendimento automatico e, in



particolare, gli algoritmi di *deep learning* hanno recentemente fatto enormi progressi rendendo la diagnostica più economica e accessibile. Ma come è possibile che le macchine imparino a diagnosticare?

Gli algoritmi di *machine learning* possono imparare a vedere i modelli in modo simile a come sono visti dai medici. Hanno bisogno di molti esempi concreti – molte migliaia – per imparare e questi esempi devono essere accuratamente digitalizzati: le macchine non possono leggere tra le righe nei libri di testo. Quindi l'apprendimento automatico è particolarmente utile nelle aree in cui le informazioni diagnostiche che un medico esamina sono già digitalizzate.

Ad esempio:

- rilevamento di carcinoma polmonare o ictus basato su scansioni TC o RNM;
 - valutazione del rischio di morte cardiaca improvvisa o di altre malattie cardiache in base a elettrocardiogrammi e immagini a risonanza magnetica cardiaca;
 - classificazione delle lesioni cutanee nelle immagini cutanee;
 - individuazione d'indicatori di retinopatia diabetica nell'immagine dell'occhio.
- Dato che in questi casi sono disponibili

molti dati validi, gli algoritmi stanno diventando abili nella diagnostica tanto quanto gli esperti, ma con delle differenze. L'algoritmo può trarre conclusioni in una frazione di secondo e può essere riprodotto in modo economico in tutto il mondo. Inoltre, tutti – e ovunque – potrebbero avere accesso alla stessa qualità di massimi esperti in diagnostica e a un prezzo più basso. La diagnostica I. A. più avanzata arriverà presto. Sistemi ambiziosi prevedono la combinazione di più fonti di dati (CT, MRI, genomica e proteomica, dati dei pazienti e persino file scritti a mano) nella valutazione di una malattia o della sua progressione.

L'intelligenza artificiale sostituirà i medici? Secondo gli esperti è improbabile che l'I. A. subentrerà alla figura del medico in modo definitivo. Al contrario, i sistemi d'intelligenza artificiale verranno utilizzati assieme al medico permettendo a quest'ultimo di concentrarsi meglio sull'interpretazione dei dati.

Sviluppo di nuovi farmaci

Lo sviluppo dei farmaci è un processo notoriamente costoso. Molti dei processi analitici coinvolti nello sviluppo di farmaci possono essere resi più efficienti con il *ma-*

chine learning. Questo è un potenziale per risparmiare anni di lavoro e centinaia di milioni d'investimenti.

L'intelligenza artificiale è già stata utilizzata con successo in tutte e quattro le fasi principali dello sviluppo di farmaci:

- ▶ **fase 1** – identificazione degli obiettivi;
- ▶ **fase 2** – scoprire i candidati al farmaco;
- ▶ **fase 3** – accelerare gli studi clinici;
- ▶ **fase 4** – ricerca di biomarcatori per la diagnosi della malattia.

Trattamento personalizzato

I pazienti rispondono ai programmi di trattamento farmacologico in modo diverso ed è difficile identificare quali fattori potrebbero influenzare la scelta di tale trattamento. L'apprendimento automatico può automatizzare questo complicato processo di analisi statistica e aiutare a scoprire quali caratteristiche identificano il paziente che, sottoposto a un dato trattamento, avrà una particolare risposta. Pertanto, l'algoritmo può prevedere la probabile risposta di un paziente a un particolare trattamento. Il sistema lo impara facendo riferimento a pazienti simili e confrontando i loro trattamenti con i corrispettivi risultati. Le previsioni di risultato rendono così molto più facile per i medici la preparazione del giusto piano terapeutico.

Gene editing

Le ripetizioni palindromiche brevi (CRISPR) raggruppate regolarmente in intervalli regolari, in particolare il sistema CRISPR/Cas9 per l'*editing* genetico, rappresentano un grande passo in avanti nella nostra capacità di modificare il DNA in modo conveniente e precisamente, come un chirurgo.

Questa tecnica si basa sull'RNA a guida breve (sgRNA) per indirizzare e modificare una posizione specifica sul DNA. Ma l'RNA guida può adattarsi a più posizioni del

DNA e ciò può portare a effetti collaterali indesiderati (effetti fuori bersaglio). L'attenta selezione dell'RNA guida con gli effetti collaterali meno pericolosi è un importante collo di bottiglia nell'applicazione del sistema CRISPR.

È stato dimostrato che i modelli di *machine learning* producono i migliori risultati quando si tratta di predire il grado di interazioni guida-*target* ed effetti *off-target* per un determinato sgRNA. Ciò può accelerare significativamente lo sviluppo dell'RNA guida per ogni regione del DNA umano.

Chirurgia

Le potenziali applicazioni dell'apprendimento automatico nel campo chirurgico sono diverse e riguardano molteplici aspetti dello spettro chirurgico, inclusi addestramento, operazioni e gestione dei dati clinici. Le innovazioni che possono dimostrare il loro valore nel lungo periodo, facendo risparmiare costantemente tempo ai chirurghi e denaro alle aziende ospedaliere, avranno certamente successo e soprattutto garantiranno maggiore sicurezza ai pazienti. Per il momento siamo ancora lontani. Le principali industrie del settore ritengono che saranno necessari altri 20 anni prima di vedere i primi *robot* chirurgici completamente autonomi.

Quanto abbiamo visto è solo l'inizio. Più digitalizzeremo e unificheremo i nostri dati medici, più potremo sfruttare l'I. A. per trovare modelli da utilizzare per prendere decisioni accurate ed economiche nei complessi processi analitici della pratica medica.

Bibliografia

- 1) SILVER D, HUBERT T, SCHRITTWIESER J, ET AL. *A general reinforcement learning algorithm that masters chess, shogi, and go through self-play*. Science 2018; 362:1140-4.
- 2) TOPOL EJ. *High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence*. Nat Med 2019; 25:44-56.

Ruolo della Pneumologia Interventistica nel paziente portatore di cannula tracheostomica

Raffaele D'Ippolito¹
Francesca Pellegrino²
Nicol Bernardinello²
Maria Majori¹

Il posizionamento di una cannula tracheale, previa tracheotomia chirurgica o percutanea in pazienti che necessitino di ventilazione invasiva continua, pazienti con ostruzione delle alte vie aeree, pazienti con inalazioni ricorrenti e/o con frequente necessità di aspirazioni, richiede un attento monitoraggio broncoscopico per prevenire e/o gestire le possibili complicanze a esso correlate.

Già nell'ambito della cura quotidiana dello stoma, è importante considerare la posizione corretta della cannula, l'integrità della cuffia e della cute circostante. Risultano, inoltre, fondamentali la corretta e quotidiana igiene orale e il controllo del reflusso gastroesofageo.

Se la pressione della cuffia della cannula supera la pressione del circolo tra-

cheale, si può determinare un'ischemia a carico dapprima degli strati superficiali della cartilagine della parete tracheale con conseguente reazione infiammatoria ed **esiti fibrotici** (10-31% dei casi) specie nel caso di concomitante traumatismo della parete tracheale secondario a una tracheotomia eseguita in modo poco corretto (Figura 1).

Lesioni ischemiche della mucosa tracheale con il contributo di micro-inalazioni e del ristagno di secrezioni al di sopra della cuffia della cannula tracheale possono provocare anche la formazione di **granulomi** a insorgenza sovra-cannulare, mentre granulomi che si instaurino a livello della mucosa, corrispondenti alle soluzioni di continuo di una cannula fenestrata oppure in corrispondenza dell'estremità distale della cannula tracheale, laddove quest'ultima decubiti sulla parete anteriore della trachea, possono essere causati da aspirazioni "alla cieca" (danno iatrogeno).

¹ U.O.C. Pneumologia ed Endoscopia Toracica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, mmajori@ao.prit

² U.O.C. Clinica Pneumologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

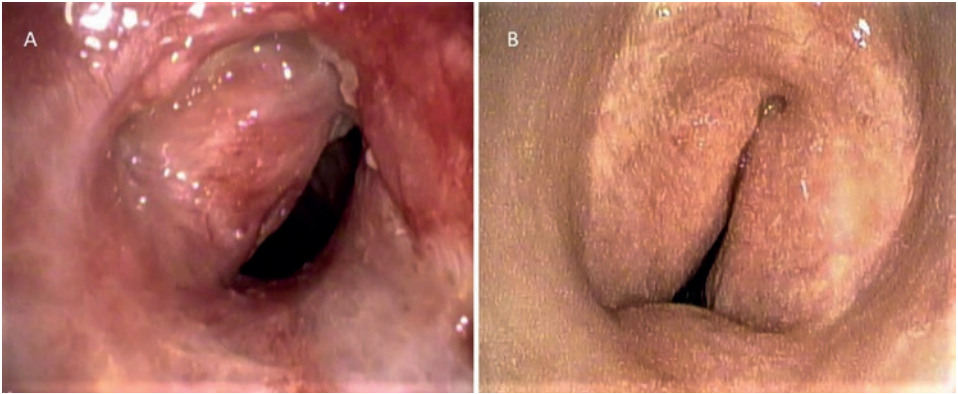


Figura 1. Immagine endoscopica. Stenosi tracheale complessa con segni diffusi e marcati di flogosi (A) o cronica (B).

I granulomi peri-cannulari possono essere singoli o multipli, di varie dimensioni e in alcuni casi completamente occludenti il lume tracheale (Figura 2). Quando localizzati al di sopra dello stoma tracheale possono determinare crisi asfittiche potenzialmente fatali in caso di decannulazione senza preventivo controllo broncoscopico per via nasale che deve quindi essere sempre effettuato prima di tale manovra. I granulomi, se di dimensioni rilevanti, devono essere trattati con la broncoscopia rigida previa fotocoagula-

zione con laser/argon plasma/crioterapia. Se piccoli, possono essere asportati con la pinza del fibroscopio o regredire dopo terapia steroidea sistemica.

Altre possibili conseguenze dell'ischemia di parete possono essere la formazione di:

- **pseudomembrane**, costituite da aggregati di tessuto necrotico misto a fibrina tenacemente adese alla parete tracheale e aggettanti nel lume;
- **fistola tracheo-esofagea**, a margini ampi e regolari, nel caso in cui vi sia la

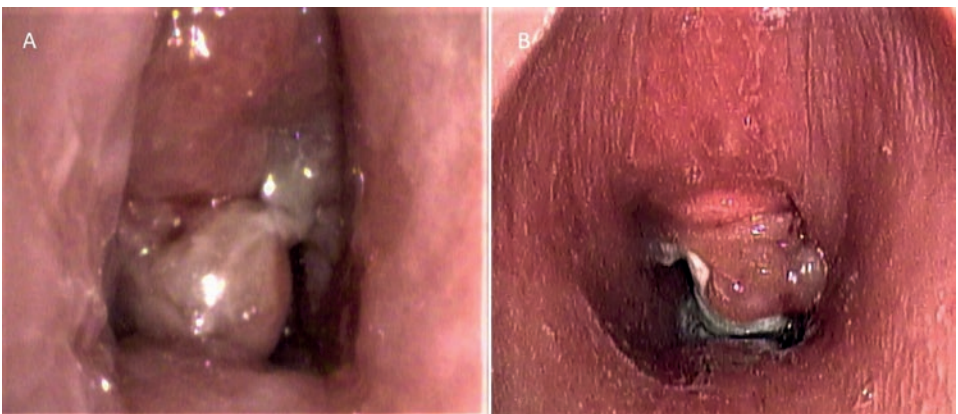


Figura 2. Immagine endoscopica. Lesione granulomatosa a base di impianto sulla parete tracheale anteriore subito al di sopra del punto di inserzione della cannula tracheale occludente completamente il lume aereo (A) o sub-occludente (B).

concomitante pressione sulla parete posteriore della trachea della cuffia della cannula del sondino naso-gastrico (1% dei casi);

- **fistola tracheo-innominata**, tra trachea e arteria anonima/vasi aberranti, come conseguenza del conflitto punta della cannula-trachea che spesso si manifesta con un'emorragia sentinella la quale precede di qualche giorno quella massiva.

L'**infezione delle basse vie aeree** è un evento frequente ed è favorito dall'impatto diretto dell'aria sulla mucosa tracheale bypassando l'importante azione di filtro, riscaldamento e umidificazione svolta dalle prime vie aeree; altri possibili fattori favorevoli all'infezione sono la colonizzazione tracheobronchiale e l'inalazione. Si previene tramite l'aspirazione delle secrezioni, l'accurata igiene dello stoma, la corretta sostituzione della cannula, il trattamento del ristagno al di sopra della cuffia della cannula tracheale.

Prima dell'aspirazione tracheobronchiale è buona norma valutare sempre la cute circostante lo stoma, la frequenza respiratoria e la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, la presenza di tosse efficace, eventuali rumori polmonari e/o presenza di sanguinamenti. Se dovesse essere necessario un trattamento antibiotico, è preferibile la somministrazione per via parenterale.

Le stenosi tracheali post-tracheostomia si definiscono:

- **semplici** o **a diaframma** (*web-like*) quando di lunghezza non superiore al centimetro e in assenza di interessamento della componente cartilaginea;
- **complesse** quando di lunghezza superiore al centimetro e con interessamen-



to della parete tracheale a tutto spessore (anche danno cartilagineo).

Le stenosi semplici o *web-like* costituiscono una indicazione al trattamento endoscopico che è risolutivo nel 60-100% dei casi^{1,3}, mentre è molto più problematico il trattamento delle stenosi complesse la cui percentuale di recidiva dopo trattamento endoscopico può raggiungere il 90%. Il *gold standard* terapeutico in questi casi è costituito dalla resezione e ricostruzione chirurgica del tratto stenotico con percentuali di successo fino al 95% dei casi, una mortalità peri-operatoria fino al 5% e un rischio di recidiva fino al 15% dei casi^{1,4}.

La re-stenosi dopo intervento (Figura 3) e il paziente portatore di stenosi tracheale complessa non candidabile a intervento chirurgico per comorbidità cardiovascolari/respiratorie/neurologiche costituiscono l'indicazione al trattamento endoscopico. In questo caso il posiziona-

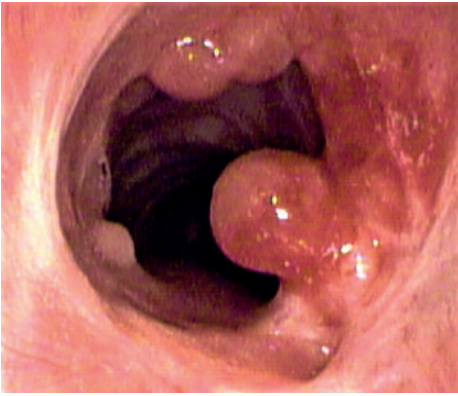


Figura 3. Immagine endoscopica. Granulomi in sede di anastomosi di intervento di resezione tracheale: indicazione a ricanalizzazione endoscopica.

mento di *stent* rimovibile, previa dilatazione della stenosi, costituisce l'opzione terapeutica indicata anche se con percentuali di risoluzione non superiori al 22%⁵ e necessita di approccio multidisciplinare per concordare il metodo migliore^{1,5} stante l'assenza di un algoritmo di trattamento ottimale. È tema di discussione anche il tempo di permanenza in sede dello *stent* che varia dai 6-12 mesi e deve essere seguito da *follow-up* broncoscopico post-



Figura 4. Immagine endoscopica. Bombatura della parete anteriore della trachea subito al di sopra del punto di inserzione della cannula tracheale, parzialmente occludente, da compressione ab extrinseco da parte della porzione extra-tracheale della stessa.

decannulazione nel caso di efficacia del trattamento. Le possibili complicanze correlate alla presenza di uno *stent* in trachea comprendono la migrazione, la formazione di granulomi alle sue estremità e l'occlusione da parte di secrezioni.

Nel caso di stenosi molto prossimali rispetto al piano glottico è indicato il posizionamento di tubo a T di Montgomery che prevede la persistenza della tracheotomia.

Da considerare, infine, nell'ambito della valutazione di un paziente portatore di cannula tracheale la possibilità che la parete tracheale anteriore al di sopra della cannula possa essere compressa dal "peso" della cannula stessa mimando una stenosi tracheale sovra-cannulare (Figura 4): questa potrà essere esclusa valutando endoscopicamente il paziente in modalità di decannulazione assistita (guida attraverso lo stoma durante la rimozione della cannula sotto visione).

Bibliografia

- 1) GALLUCCIO G, LUCANTONI G, BATTISTONI P, ET AL. *Interventional endoscopy in the management of benign tracheal stenoses: definitive treatment at long-term follow-up.* Eur J Cardiothorac Surg 2009;35:429-33.
- 2) MEHTA AC, LEE FY, CORDASCO EM, ET AL. *Concentric tracheal and subglottic stenosis. Management using the Nd-YAG laser for mucosal sparing followed by gentle dilatation.* Chest 1993;104:673-7.
- 3) DALAR L, KARASULU L, ABUL Y, ET AL. *Bronchoscopic treatment in the management of benign tracheal stenosis: choices for simple and complex tracheal stenosis.* Ann Thorac Surg 2016;101:1310-7.
- 4) CICCONE AM, DE GIACOMO T, VENUTA F, ET AL. *Operative and non-operative treatment of benign subglottic laryngo-tracheal stenosis.* Eur J Cardiothorac Surg 2004;26:818-22.
- 5) CAVALIERE S, BEZZI M, TONINELLI C, FOCCOLI P. *Management of post-intubation tracheal stenosis using the endoscopic approach.* Monaldi Arch Chest Dis 2007;67:73-80.

Le nuove metodiche di biologia molecolare per la diagnosi delle pneumopatie infettive

Nicolina Capoluongo¹

Giulia Palmiero¹

Roberto Parrella²

Carlo Tascini¹

Le infezioni delle basse vie respiratorie sono, tuttora, tra le maggiori cause di ospedalizzazione, oltre che di morbidità e mortalità tra i pazienti ospedalizzati, soprattutto nelle età estreme della vita e in particolare modo nei bambini con età inferiore ai 5 anni. Il processo infiammatorio acuto o subacuto che si instaura nelle pneumopatie infettive determina essudazione endobronchiale, interstiziale o peribronchiale.

Le polmoniti, in particolare, vengono distinte in base a criteri anatomopatologici (alveolare, interstiziale, necrotizzante), epidemiologici (CAP, VAP, HAP, *Health-care associated pneumoniae*, degli immunodepressi) o eziologici (batteriche, virali, micotiche, elmintiche). La presentazione anatomopatologica presenta, in genere, una buona correlazione con l'eziologia. Gli agenti eziologici principalmente responsabili della forma alveolare sono i bat-

teri (*Streptococcus pneumoniae* nel 70-90% dei casi, *Stafilococcus aureus* 1-5%, *Haemophilus influenzae* 1-3%, *Klebsiella pneumoniae* 1%). Batteri, quali *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii* e *Bordetella pertussis*, sono responsabili di forme interstiziali che possono essere causate anche da virus (quelli influenzali e parainfluenzali, adenovirus, virus respiratorio sinciziale, coronavirus, *human metapneumovirus*, rhinovirus, *Coxsackie*, virus varicella-zoster, virus del morbillo, citomegalovirus). Gli agenti infettivi raggiungono i polmoni, in genere, per via aerea, mentre rara è la diffusione per via ematogena.

Per l'avvio del processo infettivo è necessario che il microorganismo patogeno superi le barriere di difesa e ciò può avvenire maggiormente se sono presenti fattori predisponenti quali diabete mellito, epatopatie, fumo, infezioni delle prime vie aeree, Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), etilismo, immunodeficienza, ventilazione meccanica, eccessiva durata dell'ospedalizzazione, neoplasie, coma, in-

¹U.O.C. Malattie Infettive ad Indirizzo Neurologico, A.O.R.N. Azienda Ospedaliera dei Colli, plesso D. Cotugno, Napoli

²U.O.C. Malattie Infettive ad Indirizzo Respiratorio, A.O.R.N. Azienda Ospedaliera dei Colli, plesso D. Cotugno, Napoli, rob.parrella@gmail.com

terventi chirurgici, terapia corticosteroidea.

L'utilizzo di tecniche di biologia molecolare come la RT-PCR *Multiplex* per la diagnosi microbiologica delle infezioni respiratorie acute, consente una rapida diagnosi riducendo i costi e la durata dell'ospedalizzazione e offrendo la possibilità di un risultato preciso, nonché rapido per ciascun agente eziologico sottoposto a test, con un unico prelievo, non invasivo, quale la secrezione naso faringea. Tali test sono basati su metodiche di estrazione di DNA, amplificazione del *target* e di rilevamento. Il *Biofire FilmArray Respiratory Panel* è un test recente di biologia molecolare, rapido (durata di circa 60 minuti) che permette di individuare le sequenze di acidi nucleici di 17 virus respiratori e di 3 batteri (adenovirus, *human coronavirus HKU1*, *human coronavirus NL63*, *human coronavirus 229E*, *human coronavirus OC43*, *human metapneumovirus*, *human rhinovirus/enterovirus*, Influenzavirus A, Influenza A/H1, Influenza A/H3, Influenza A/H1-2009, Influenza B, Parainfluenza virus 1, Parainfluenza virus 2, Parainfluenza virus 3, Parainfluenza virus 4, *Human Respiratory Syncytial Virus* (RSV), *Bordetella pertussis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*). Il *Panel 2* del test aggiunge agli agenti eziologici sopraelencati anche la *Bordetella parapertussis*, con un aumento della sensibilità del test e una disponibilità in circa 45 minuti del risultato (Tabella 1). In uno studio prospettico randomizzato, pubblicato sul *Journal of Clinical Virology* 2018¹, è stato dimostrato come la diagnosi eziologica sia maggiore tramite *FilmArray* rispetto all'utilizzo di test di immunofluorescenza. Inoltre, il *FilmArray* favorisce la diagnosi di co-infezione sia negli adulti che nei bambini².

Allo stato attuale, è possibile effettuare test con la PCR anche per altri batteri qua-

Virus
Adenovirus
<i>Human coronavirus 229E</i>
<i>Human coronavirus HKU1</i>
<i>Human coronavirus OC43</i>
<i>Human coronavirus NL63</i>
<i>Human metapneumovirus</i>
<i>Human rhinovirus/enterovirus</i>
Influenza A
<i>Middle East Respiratory Syncial CoronaVirus</i> (MERS-CoV)
Influenza A/H1
Influenza A/H1-2009
Influenza A/H3
Influenza B
Parainfluenza virus 1
Parainfluenza virus 2
Parainfluenza virus 3
Parainfluenza virus 4
RSV
Batteri
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Bordetella parapertussis</i>
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>

Tabella 1. *Biofire FilmArray Respiratory Panel 2 plus.*

li *Legionella pneumophila* e *Streptococcus pneumoniae* (*Seeplex Pneumobacter multiplex PCR*). In particolare, nel caso della *Legionella*, fino a qualche anno fa avevamo a disposizione solo il test per Ag urinario e la sierologia con una sensibilità di circa l'80%. Oggi, invece, i test molecolari per *Legionella* presentano una sensibilità che si avvicina al 100%.

Un altro test di biologia molecolare il *NxTAG Respiratory Pathogen Panel* permette di individuare in circa un'ora la presenza di 22 *target* virali e batterici tra cui Influenza A, sottotipo H1, H3, Influenza B, e altri, usando un semplice aspirato nasofaringeo (Tabella 2). Questo test è stato confrontato con il *xTAG Respiratory Panel*

Virus		
Influenza A	Human rhinovirus/enterovirus	Adenovirus
Influenza A/H1	Parainfluenza virus 1	Human coronavirus HKU1
Influenza A/H3	Parainfluenza virus 2	Human coronavirus NL63
Influenza B	Parainfluenza virus 3	Human coronavirus 229E
Human Respiratory Syncytial Virus A	Parainfluenza virus 4	Human coronavirus OC43
Human Respiratory Syncytial Virus B	Human metapneumovirus	Human bocavirus
Batteri		
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	

Tabella 2. NxTAG Respiratory Pathogen Panel Targets (US-IVD).

Fast v2 e il FilmArray Respiratory Panel per la diagnosi di influenza suina/aviaria³. Tutti questi test hanno presentato una sensibilità e una specificità prossima al 100%, eccetto per la NxTAG RRP che non è in grado di distinguere tra H3N2 e H3N2v.

Recentemente è diventato disponibile il Biofire FilmArray Pneumonia Panel plus, che permette di individuare 34 target in 75 minuti: 15 batteri comuni, 3 batteri atipici, 9

virus, 7 marker di resistenza antimicrobica (Tabella 3). Questo test può essere utilizzato su BAL, aspirato tracheale, espettorato o liquido pleurico e permette di individuare anche la carica tramite copie di DNA (valutazione semiquantitativa). Il risultato del test viene espresso in copie/ml rispetto alla coltura che si esprime in CFU/ml.

Questi test, ovviamente, vanno contestualizzati nel percorso clinico e microbio-

Batteri	ESBL
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex</i>	CTX-M
<i>Enterobacter cloacae</i>	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Klebsiella aerogenes</i>	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	
<i>Klebsiella pneumoniae group</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Proteus spp.</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Batteri atipici (valutazione qualitativa)	Virus
<i>Legionella pneumophila</i>	Influenza A
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Influenza B
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Adenovirus
	Coronavirus
	Parainfluenza virus
	Human Respiratory Syncytial Virus

Tabella 3. Biofire FilmArray Pneumonia Panel plus.



AlexNazaruk

logico classico per poter effettuare la corretta diagnosi e definire una terapia antibiotica mirata. Tuttavia, nonostante i riscontri positivi sull'utilizzo di tali metodiche, rimangono alcune questioni aperte, come ad esempio: chi sottoporre ai test? Tutti i pazienti con sintomi respiratori o solo particolari categorie quali immunocompromessi, bambini, pazienti affetti da comorbidità, fibrosi cistica, pazienti in terapia intensiva in condizioni critiche? Ovviamente, sarà necessaria sempre una valutazione clinica attenta per distinguere tra microrganismi colonizzanti e patogeni prima di intraprendere un corretto percorso terapeutico.

Una menzione merita anche l'*Xpert MTB/RIF*, un'altra metodica di biologia molecolare recentemente disponibile per individuare il DNA del *Mycobacterium tuberculosis* e contemporaneamente la sua sensibilità alla rifampicina da un unico campione, mediante l'amplificazione del gene *rpoB*. La possibilità di utilizzare la metodica basata sulla identificazione di acidi nucleici del *Mycobacterium tuberculosis* dal campione di liquido biologico (più semplicemente espettorato, ma nel campo delle pneumopatie anche dal BAL, broncoaspirato e liquido pleurico) permette in tempi celeri di individuare la presenza del bacillo anche in caso di carica microbica bassa, ossia a esame microscopi-

co negativo con la possibilità aggiuntiva di identificare precocemente ceppi resistenti. In ogni caso, bisogna ricordare che in questo campo il *gold standard* rimane sempre l'esame colturale. Inoltre, questo test non risulta utile nel *follow-up* dei pazienti affetti da TB. Da sottolineare che l'alto valore predittivo negativo di questo test permette di non sottoporre i pazienti con sospetto di TB a test inutili, invasivi e costosi.

In definitiva, questi test rappresentano una rivoluzione per la medicina simile all'introduzione della TC e della RM perché permetteranno di fare la diagnosi eziologica in modo sicuro e veloce. Il tema del futuro sarà capire quanto il Sistema Sanitario Nazionale potrà risparmiare con diagnosi eziologiche e terapie mirate, rispetto all'uso dissennato della terapia antibiotica empirica.

Bibliografia

- 1) ECHAVARRÍA M, MARCONE DN, QUERCI M, ET AL. *Clinical impact of rapid molecular detection of respiratory pathogens in patients with acute respiratory infection*. J Clin Virol 2018;108:90-5.
- 2) CHEN JHK, LAM HY, YIP CCY, ET AL. *Clinical evaluation of the new high-throughput luminex NxTAG Respiratory Pathogen Panel assay for multiplex respiratory pathogen detection*. J Clin Microbiol 2016;54:1820-5.
- 3) CHAN KH, TO KKW, LI PTW, ET AL. *Evaluation of NxTAG Respiratory Pathogen Panel and comparison with xTAG Respiratory viral Panel Fast v2 and Film Array Respiratory Panel for detecting respiratory pathogens in nasopharyngeal aspirates and swine/avian-origin Influenza A subtypes in culture isolates*. Adv Virol 2017. DOI: 10.1155/2017/1324276.

Aritmie: non solo da farmaci

Antonio Sacchetta

Allo pneumologo è ben noto il rischio aritmico dei pazienti in insufficienza respiratoria e di qui le *querelle* che da tanti anni si susseguono per l'utilizzo dei broncodilatatori. È quindi qui opportuno solo menzionare come i broncodilatatori a lunga durata di azione, che comunemente usiamo nei nostri pazienti, abbiano un profilo di sicurezza buono. D'altro canto il cardiologo e l'internista richiedono l'intervento dello pneumologo quando un'aritmia comune, come la fibrillazione atriale (FA), insorge in un contesto clinico che fa sospettare una sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS). Essa rappresenta, infatti, un ulteriore fattore di rischio per le patologie cardiovascolari, per la desaturazione arteriosa e l'ipertono simpatico, determinati dagli episodi apnoici. La frequenza delle aritmie cardiache, prevalentemente notturne, aumenta con la severità della sindrome. Le più comuni sono bradicardia sinusale, pause sinusali, blocchi AV sia di primo che di secondo grado e una frequenza aumentata di extrasistoli ventricolari. Vi è un *pattern* circadiano di aritmie ventricolari e un tasso aumentato di morte improvvisa durante il sonno. Le linee guida europee della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2015 per il trattamento dei pazienti con aritmie

ventricolari e la prevenzione della morte improvvisa¹ affermano che la sindrome delle apnee nel sonno debba essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale delle bradiaritmie, con classe di raccomandazione IIa e livello di evidenza B, mentre il rapporto con la morte improvvisa è meno documentato (classe di raccomandazione IIb e livello di evidenza C).

La prevalenza di fibrillazione atriale nelle apnee ostruttive nel sonno (OSA) si correla col grado di severità, arrivando al 12% se l'indice apnea/ipopnea (AHI) è superiore a 30. La fibrillazione atriale parossistica (FAP) nei pazienti con OSA è spesso associata con aree a zolla di basso voltaggio bipolare e conduzione lenta, prevalentemente nel setto anteriore sinistro; queste zone sono una sorgente comune di *trigger* extra-vene polmonari (VP) e circuiti localizzati di FA; l'ablazione dei *trigger* extra-VP di FA è associata a *outcome* clinico migliore nei pazienti con FAP e OSA sottoposti ad ablazione transcateretere². Episodi ripetuti di OSA sono associati a rimodellamento cardiaco strutturale ed elettrico. In modelli animali, essi producono fibrosi atriale così come importanti cambiamenti nell'espressione e nella distribuzione della connessina 43, col risultato di un rallentamento della conduzione atriale e di una vulnerabilità per aritmie, compresa la FA. Inoltre, ripe-

tuti episodi di OSA determinano anche rimodellamento ventricolare, compresa dilatazione, ipertrofia, disfunzione diastolica del VS, assieme a ipertrofia del VD. La progressione naturale del rimodellamento atriale mediato dall'OSA nell'uomo può dipendere dalla sua frequenza e severità, così come dai meccanismi compensatori naturali, compreso il corredo genetico; cosicché alcuni pazienti con OSA non hanno FA, mentre altri hanno brevi FAP e la maggioranza progredisce a FA persistente.

Il valore della CPAP per la prevenzione delle aritmie ventricolari e della morte cardiaca improvvisa non è ancora ben definita, né sappiamo con certezza se il trattamento appropriato dell'OSA possa modificare le manifestazioni cliniche aritmiche ed evitare la necessità di impianto di *pacemaker* in coloro in cui le aritmie siano solamente relate agli eventi ostruttivi nel sonno.

Come descritto nel 1991 dai fratelli Pedro e Josep Brugada³, esiste una malattia dei canali ionici del muscolo cardiaco, in assenza di cardiopatia organica, che

sappiamo avere un ampio spettro di manifestazioni cliniche, fino a essere causa di morte improvvisa, e il cui aspetto elettrocardiografico, da innocente e aspecifico (Brugada tipo 2), può trasformarsi, con febbre elevata, in una manifestazione elettrocardiografica che andrà approfondita a livello specialistico, proprio per stratificare il rischio del singolo paziente. Ecco allora che un paziente, nel nostro reparto per una polmonite, sia esso a ritmo sinusale o in fibrillazione atriale (Figura 1), non manifesta segni di particolare preoccupazione ma, durante un picco febbrile, al ripristino del ritmo sinusale, si slatentizza un aspetto di tipo 1 (Figura 2). Oltre alla febbre, vi sono numerosi farmaci – anche non cardiovascolari, ma psicotropi – nonché alcune sostanze, come la cannabis e la cocaina, che evidenziano un aspetto elettrocardiografico di tipo Brugada. Nella pratica clinica corrente, molti centri cardiologici adottano un trattamento aggressivo in soggetti con un ECG che evidenzi un *pattern* Brugada tipo 1 e che non sono a rischio elevato.

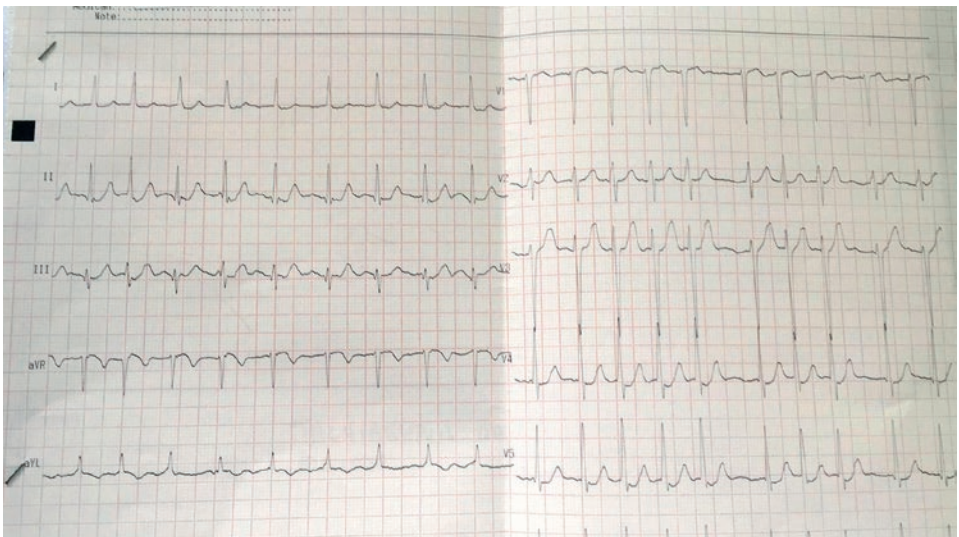


Figura 1. Tracciato elettrocardiografico di un paziente (A) ricoverato per polmonite.

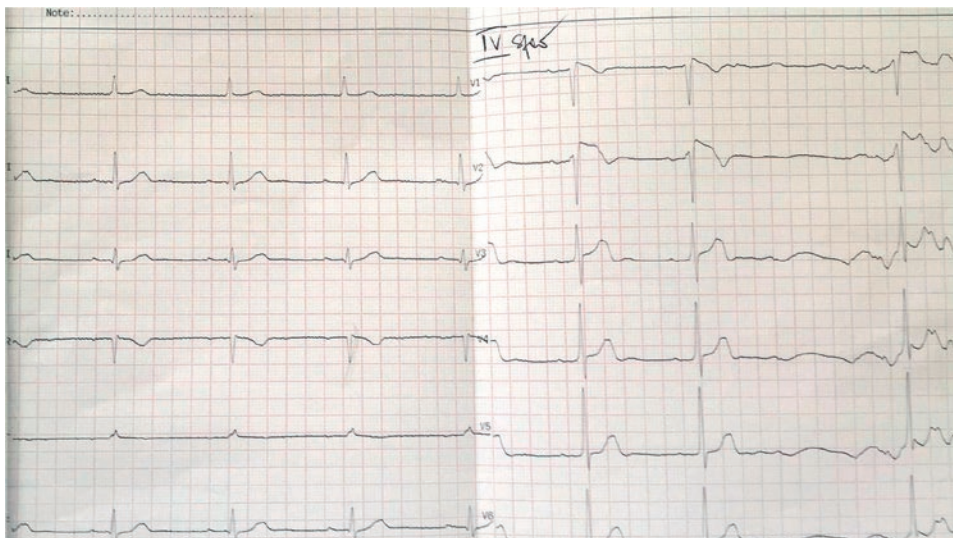


Figura 2. Tracciato elettrocardiografico del paziente A durante un picco febbrile.

Così, questi soggetti vengono sottoposti a impianto di defibrillatore (ICD) oppure a terapie sperimentali come l'ablazione del tratto di efflusso del ventricolo destro. Di conseguenza, molte persone sane possono essere trattate per salvare rari pazienti con una vera sindrome di Brugada. Le conseguenze di tale politica sono deleterie in termini di impatto psicologico sui soggetti trattati, di rischi connessi alla procedura e di costi per la sanità pubblica⁴. Fondamentale è quindi la stratificazione del rischio e l'affidamento di tali pazienti ai colleghi cardiologi, particolarmente esperti nel campo di tale patologia.

Tra i vari rischi aritmici sappiamo bene quanto contribuisca l'allungamento del tratto QT all'ECG⁵, dovuto spesso a deficit di potassio (e in Pneumologia i beta-stimolanti inalatori possono esserne causa) o a farmaci come l'amiodarone o talaltra, ben più raramente, a forme genetiche di cui sono conosciute alcune varianti, più o meno associate a sordità: tutte si curano coi beta-bloccanti. In conclusione, nei pazienti

affidenti al reparto di Pneumologia è ben noto come tante siano le occasioni di avere problematiche aritmiche, per le note interazioni cuore-polmoni e... non solo.

Bibliografia

- 1) PRIORI SG, BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, MAZZANTI A, ET AL; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-867.
- 2) ANTER E, DI BIASE L, CONTRERAS-VALDES FM, ET AL. Atrial substrate and triggers of paroxysmal atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10. DOI: 10.1161/CIRCEP.117.005407.
- 3) BRUGADA P, BRUGADA J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-96.
- 4) DELISE P, ALLOCCA G, SITA N. Brugada Syndrome 26 years later: more questions than answers. *J Clin Exp Cardiol* 2019;10:625.
- 5) AL-KHATIB SM, STEVENSON WG, ACKERMAN MJ, ET AL. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:91-220.

Driver emergenti nel NSCLC avanzato

Prospettive attuali e sviluppi futuri

Luigi Della Grava
Antonietta Letizia
Giorgia Smeraglio
Rosa Cantile

Introduzione

Nell'ambito del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), l'istotipo adenocarcinoma non solo rappresenta il più numericamente rilevante, ma risulta inoltre caratterizzato da una tendenza ad accumulare mutazioni e riarrangiamenti genici. La possibilità di individuare e bersagliare queste alterazioni *driver* tramite farmaci specifici ha rappresentato una delle principali rivoluzioni nella storia del trattamento del NSCLC, consentendo di ottenere risultati ben oltre le possibilità della chemioterapia standard per questo sottogruppo di pazienti. Allo stato attuale, la ricerca delle alterazioni a carico dei geni EGFR, ALK (riarrangiamento con EML4) e ROS1 (riarrangiamento con diversi partner di fusione, principalmente CD74) è ormai divenuta mandatoria in quanto parte integrante delle principali linee guida nazionali e internazionali (Associazione Italiana di Oncologia Medica - AIOM, Eu-

ropean Medicines Agency – EMA, American Society of Clinical Oncology – ASCO, National Comprehensive Cancer Network – NCCN), così come l'utilizzo di inibitori tirosin-chinasici specifici in luogo della chemioterapia standard; per quanto concerne i termini quantitativi, invece, queste alterazioni genomiche riguardano rispettivamente il 10-15%, il 5-7% e l'1-2% dei pazienti affetti da NSCLC-adenocarcinoma.

Tuttavia, lo spettro delle mutazioni di questo istotipo si estende ben oltre il limite delle alterazioni attualmente considerate nelle linee guida internazionali e per cui disponiamo di terapie dalla comprovata efficacia; sono descritte, infatti, decine di mutazioni ancora prive sia di sistemi di identificazione che di terapie specifiche, ma potenzialmente molto promettenti. Tra queste, spiccano in particolare le alterazioni a carico dei geni BRAF, NTRK, MET, RET ed HER2.¹

Gene BRAF

Secondo i più recenti dati epidemiologici, alterazioni genetiche a carico del gene BRAF possono essere individuate

U.O.C. Pneumologia ad indirizzo oncologico, A.O.R.N. Azienda Ospedaliera dei Colli, plesso V. Monaldi, Napoli
Revisore: Danilo Rocco. Dipartimento di Pneumologia e Oncologia, A.O.R.N. Azienda Ospedaliera dei Colli, plesso V. Monaldi, Napoli, danilorocco@yahoo.it



nel 2-4% circa degli adenocarcinomi polmonari; la mutazione più frequente risulta essere la V600E, presente nel 50-60% circa dei casi, pari quindi all'1-2% di tutti i casi di NSCLC-adenocarcinoma. Dopo i primi risultati incoraggianti ottenuti in *basket trial* utilizzando il vemurafenib (anti-BRAF) come *single agent*, la vera svolta è stata rappresentata dallo studio BRF113928. In questo *trial* di fase II non randomizzato, infatti, pazienti affetti da adenocarcinoma polmonare BRAF-V600E+ venivano divisi nelle tre coorti A, B e C: nella prima 84 pazienti *naive* o pretrattati ricevevano dabrafenib *single agent*, nella seconda 59 pazienti ricevevano dabrafenib + trametinib (anti-MEK) e, infine, nella terza 36 pazienti *naive* ricevevano dabrafenib + trametinib. La combinazione dabrafenib + trametinib ha mostrato eccellenti risultati sia nella coorte B che nella C, in termini di ORR (63,2% e 64%, rispettivamente), DCR (78,9% e 75%, rispettivamente), PFS (9,7 mesi e 10,9 mesi, rispettivamente) e OS (NR e 24,6 mesi, rispettivamente).

Sulla scorta di questi risultati, il *testing* e il trattamento specifico di BRAF si appresta a diventare – quando non lo è già – parte integrante delle linee guida internazionali

sul trattamento del NSCLC, come confermano le più aggiornate *guideline* dell'ASCO, in cui la combinazione dabrafenib + trametinib è indicata per i pazienti BRAF-V600E+ pretrattati, o del NCCN, in cui si raccomanda di testare ogni paziente affetto da adenocarcinoma polmonare per la mutazione V600E e di offrire la combinazione dabrafenib + trametinib per i pazienti mutati sia pretrattati che *naive*.²

Geni NTRK

Le più comuni alterazioni a carico dei geni NTRK (NTRK 1/2/3), che codificano rispettivamente per le tirosin-chinasi (TRKA/B/C) nell'ambito del NSCLC sono rappresentate da fusioni con diversi partner, tra cui CD74, TRIM24 e MPRIP; la frequenza di queste mutazioni è stimata intorno allo 0,1-1% dei casi di adenocarcinoma.

Sebbene attualmente diversi farmaci siano in corso di studio, i più promettenti e avanzati sono entrectinib e larotrectinib, seppur a oggi ancora non investigati specificamente per il NSCLC, ma per tutti i tumori solidi con proteine di fusione NTRK. Per quanto riguarda entrectinib, in seguito ai risultati favorevoli di due *trial* di fase I (ALKA-372-001 e STARTRK-1), ulteriori

risultati incoraggianti sono arrivati da un primo studio di fase II, in cui nei pazienti trattati è stata raggiunta una PFS di 19,0 mesi e un OS rate a un anno dell'89,4%; similmente, anche il larotrectinib ha mostrato ottimi risultati in un primo studio di fase I/II, con un ORR del 75%, un OS rate a un anno del 71% e un PFS rate a un anno del 55%. Attualmente, anche se le mutazioni a carico dei geni NTRK appaiono lontane da un eventuale ingresso negli algoritmi diagnostico-terapeutici dell'adenocarcinoma polmonare, il larotrectinib ha ricevuto l'*approval* della Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento dei tumori solidi avanzati con mutazioni da proteine di fusione NTRK, privi di mutazioni di resistenza conosciute e senza alternative terapeutiche.³

Gene MET e gene RET

Le alterazioni genetiche a carico del gene MET rientrano in due categorie: amplificazione genica *de novo* o come mec-

canismo di resistenza in pazienti EGFR+ (1-5% dei casi di adenocarcinoma) o *exon skipping* dell'esone 14 (2-3% dei casi di adenocarcinoma). Allo stato attuale, sono in corso diversi *trial* per entrambe queste categorie di pazienti, che tuttavia, malgrado il grande interesse, non hanno ancora fornito risultati tali da stabilire un punto di partenza per l'approvazione ed eventuale integrazione di farmaci anti-MET specifici all'interno delle linee guida internazionali; in tal senso, i farmaci più interessanti risultano essere il capmatinib e il tepotinib.⁴

Infine, la più comune alterazione a carico del gene RET è rappresentata dai riarrangiamenti con molteplici partner e il riarrangiamento KIF5B-RET rappresenta la variante più diffusa; stando ai dati epidemiologici, queste alterazioni riguardano circa l'1-2% dei pazienti affetti da adenocarcinoma polmonare. Sebbene nessun farmaco abbia ancora ricevuto l'*approval* dalla FDA, i risultati più incoraggianti giungono dal cabozantinib, il più avanzato farmaco specifico anti-RET. Infatti, in un recente studio di fase II riguardante 25 pazienti affetti da NSCLC RET-riarrangiato, il trattamento con cabozantinib ha garantito ottime *performance*: PR 28% dei pazienti trattati, SD 36% dei pazienti trattati, PFS 5,5 mesi e OS 9,9 mesi.⁵

Gene HER2

Infine, aberrazioni a carico di HER2 (ERBB2), tra mutazioni a carico dell'esone 20 e amplificazioni, riguardano il 2-5% dei casi di adenocarcinoma polmonare. I dati attualmente disponibili paiono indicare che i pazienti che presentano amplificazione genica beneficiano – seppur limitatamente – dell'aggiunta del trastuzumab agli schemi chemioterapici standard; quelli positivi per mutazioni a carico dell'esone 20, invece, sembrano rispondere al trattamento con



afatinib se pesantemente pretrattati e – secondo un recente *basket trial* condotto al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center – al trattamento con ado-trastuzumab emtansine. Infatti, secondo i dati preliminari, su 18 pazienti arruolati, il 44% ha ottenuto una risposta parziale, con una PFS media di 5 mesi, generando notevole attenzione su ulteriori *trial* di approfondimento.⁶

Conclusioni

In conclusione, come gli esempi sovra citati lasciano intravedere, c'è un considerevole interesse verso l'identificazione di nuovi *driver*: per alcuni il processo di identificazione, il *targeting* con farmaci specifici e l'implementazione all'interno delle *guideline* sono già iniziati (BRAF-V600E); per altri disponiamo solo di terapie approvate, ma fuori dalle linee guida internazionali (NTRK); per molti, infine, disponiamo

esclusivamente di farmaci *off-label* o sperimentali (MET, RET, HER2). In ogni caso, appare ormai evidente che la *precision oncology*, fondata su terapie sempre più mirate e specifiche per il singolo paziente, rappresenta non più solo una sfida ma una realtà destinata a prendere progressivamente sempre più piede.

Bibliografia

- 1) Cancer Genome Atlas Research Network. *Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma*. Nature 2014; 511:543-50.
- 2) ANGUERA G, MAJEM M. *BRAF inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer*. J Thorac Dis 2018;10:589-92.
- 3) LANGE AM, LO HW. *Inhibiting TRK Proteins in Clinical Cancer Therapy*. Cancers (Basel) 2018;10:e105.
- 4) PASQUINI G, GIACCONE G. *C-MET inhibitors for advanced non-small cell lung cancer*. Expert Opin Investig Drugs 2018;27:363-75.
- 5) MENDOZA L. *Clinical development of RET inhibitors in RET-rearranged non-small cell lung cancer: Update*. Oncol Rev 2018;12:352.
- 6) BERNICKER EH, ALLEN TC, CAGLE PT. *Update on emerging biomarkers in lung cancer*. J Thorac Dis 2019;11:S81-8.



Milano, 12-15 ottobre 2019

2019 CONGRESSO NAZIONALE AAIITO

Associazione
Allergologi
Immunologi
Italiani
Territoriali
e Ospedalieri



Associazione
Allergologi ed
Immunologi
Italiani
Territoriali ed
Ospedalieri



AIM
GROUP
INTERNATIONAL

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

AIM Group International
Sede di Firenze
Viale G. Mazzini, 70 - 50132 Firenze
Tel. 055 233881 - Fax 055 3906908
aaiito2019@aimgroup.eu
www.aimgroupinternational.com

www.aaiito.it

Il linguaggio ecografico: note di fisica, tecnica e semeiotica ecografica

Giuseppe Balconi

L'ecografia ha raggiunto uno sviluppo tecnologico che ne consente un uso diffuso al letto del paziente, in ospedale e sempre più anche sul territorio, con apparecchiature di piccole dimensioni ad alta potenzialità diagnostica (Figura 1). Vi sono anche apparecchiature molto sofisticate che consentono rilievi complessi utilizzate in ambienti specialistici.

Il linguaggio ecografico è comunque sempre lo stesso, derivato dai principi fisici delle onde meccaniche e dalla loro interazione col corpo umano. Per poter usufruire e comprendere appieno la metodica è indispensabile conoscerlo.

La macchina ecografica

L'ecografo produce impulsi elettrici attraverso un cristallo, da cui ne riceve altri di ritorno che poi elabora in modo da dare informazioni sulla distanza del corpo esaminato. I cristalli consentono di convertire

il segnale elettrico in un'onda di pressione e viceversa. Elemento essenziale è la sonda entro la quale sono posti i cristalli. La sonda può contenere più cristalli e può avere forme diverse in modo da poterla applicare in posizioni diverse del corpo. La rapidità di elaborazione del computer consente di trasformare gli impulsi in immagini in rapida successione tale da consentire uno studio dinamico delle strutture.

Le onde ultrasonore

Le sonde ecografiche emettono generalmente ultrasuoni (suoni oltre l'udibile umano) con frequenze fra 1,5 e i 18 MHz. La velocità con cui si tramettono le onde dipende dal mezzo attraversato, mentre il rapporto tra frequenza e velocità di trasmissione determina la lunghezza d'onda responsabile del potere di risoluzione: minore è la lunghezza d'onda maggiore sarà il potere di risoluzione, con riduzione in questo caso, purtroppo, del potere di penetrazione. L'esame ecografico con la frequenza opportuna andrà ottimizzato

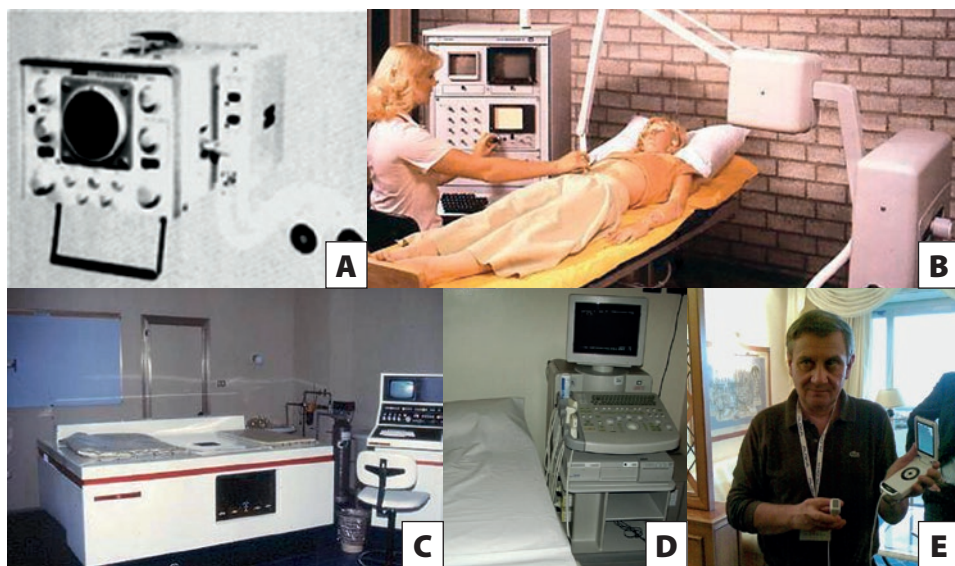


Figura 1. Evoluzione degli apparecchi ecografici negli anni. **A:** anni Sessanta; **B:** anni Settanta; **C:** anni Ottanta; **D:** dagli anni Ottanta a oggi; **E:** dal 2010 a oggi.

pertanto sulla parte da esaminare.

Le onde sonore hanno una potenza (indice meccanico) codificata e non dannosa per il corpo umano.

Gli echi

Le onde passano attraverso il corpo umano con una velocità correlata con la densità del mezzo che oppone ovviamente una certa resistenza a essere compresso (impedenza acustica). Quando l'onda passa da una struttura con una impedenza acustica in un'altra con impedenza acustica diversa cambia direzione: se l'interfaccia fra le due strutture viene colpita in modo perpendicolare l'onda viene riflessa verso la sonda e darà il segnale ecografico, se invece l'interfaccia viene colpita in modo obliquo l'onda verrà rifratta verso altre direzioni, non giungerà alla sonda e potrà causare artefatti. La percentuale di riflessione dell'onda è in relazione alla differenza di velocità di trasmissione fra due strutture: il

passaggio fra tessuto parenchimale (1.540 m/s) verso l'aria (330 m/s) comporta una riflessione pressoché completa dell'onda sonora (non può proseguire oltre).

Macchine più complesse possono sfruttare anche onde dette "armoniche" prodotte dalla vibrazione del tessuto insonato o dalle bollicine dei mezzi di contrasto ecografici.

Il tempo che passa dalla emissione dell'onda dal cristallo al suo ritorno consente di risalire alla distanza del bersaglio in relazione alla velocità di trasmissione dell'onda: velocità media dei tessuti del corpo umano calcolata in circa 1.540 m/s. Ma non tutti i tessuti hanno esattamente la stessa velocità (sangue 1.570 m/s; grasso 1.450 m/s) e questo può dare origine ad artefatti.

Le immagini e il loro significato

► **A-mode.** Le apparecchiature con linguaggio A-mode (*amplitude mode*) sono state le prime a essere utilizzate sul finire degli anni Sessanta e deri-

vavano dal sonar delle navi da guerra. Viene inviato un impulso nel corpo e sullo schermo viene rappresentata, in un diagramma cartesiano, l'ampiezza dell'eco in funzione del tempo (quindi della profondità). Questo sistema di presentazione è ormai praticamente abbandonato, ma è la base di calcolo per il B-mode (Figura 2).

- **B-mode.** È il sistema di rappresentazione più comunemente usato in ecografia (*brightness mode*): il grafico su una singola linea (A-mode) viene trasformato in intensità luminosa (maggiore la riflessione più chiaro il segnale). Memorizzando le diverse linee di scansione ottenute spostando progressivamente il cristallo si realizza una scansione ecografica. Disponendo di una sonda che contiene numerosi cristalli l'immagine di scansione avviene in modo automatico e in tempo reale consentendo notevole rapidità di esecuzione dell'esame e lo studio in movimento delle strutture.
- **M-mode.** Posizionando la sonda in un

punto si evidenzia l'eventuale movimento di una struttura sottostante e la variazione della sua posizione nel tempo può essere registrata. Modalità utilizzata per lo studio di strutture in movimento tipo cuore, valvole vascolari, diaframma.

- **Eco-color-doppler.** Il *doppler* considera la variazione di frequenza dell'onda ultrasonora di ritorno rispetto a quella inviata: un corpo in movimento, come i globuli rossi, verso la sonda ecografica riflette l'onda inviata dalla sonda accelerandola (aumento di frequenza) e al contrario in caso di allontanamento del corpo in esame. I dati ottenuti nel tempo possono essere rappresentati con un grafico che consente una misurazione accurata e ripetibile quindi utile per quantificazione del flusso e per un monitoraggio. Il *color-doppler* esprime il flusso con il colore: rosso verso la sonda, blu in allontanamento, di più rapida e intuitiva esecuzione ma non quantificabile come il grafico *doppler*.
- **Elastosonografia.** Metodica che valuta la durezza dei tessuti; dapprima, nel corso degli anni Ottanta, comprimendo con la sonda, rilasciando il tessuto in esame e confrontando le immagini ottenute per verificare parti più "dure" (meno deformabili). Al giorno d'oggi avviene mediante la valutazione della velocità di trasmissione delle onde nel tessuto (*fibroskan - shear wave*).

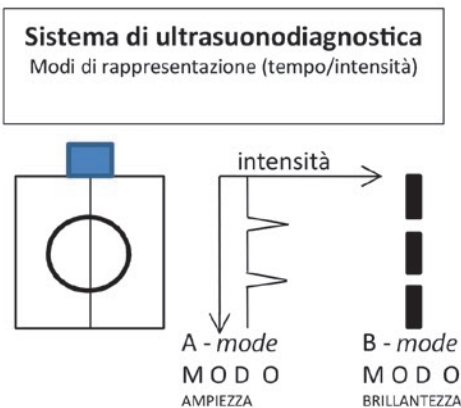


Figura 2. Schema di rappresentazione di una scansione di un cerchio in un vaso di acqua con monocristallo su singola linea in elaborazione A-mode e B-mode.

La semeiotica ecografica

Dalle regole della fisica ne derivano le immagini ecografiche che rappresentano:

- Immagini (Figura 3) di
 - parenchima - echi omogenei;
 - parete - stria iperecogena;
 - vuoto acustico - assenza di echi.

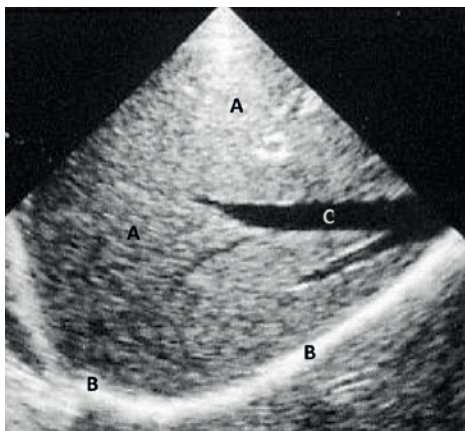


Figura 3. Immagine base di ecografia con scansione assiale di lobo destro epatico. **A:** immagine di parenchima (fegato); **B:** immagine di parete (diaframma); **C:** immagine di vuoto acustico (vena sovraepatica).

► Immagini di artefatti che sono “false” ma derivano da strutture o da insonazioni specifiche e quindi non sono da eliminare bensì da interpretare (l’ecografia è operatore dipendente) e sono codificati in artefatti da:

- riverberazione,
- coda di cometa,
- ring-down,
- cono d’ombra posteriore,
- ombre acustiche laterali,

- lobi laterali,
- effetto di volume parziale,
- variazione di velocità,
- sdoppiamento dell’immagini,
- effetto specchio.

In riferimento, invece, al vocabolario spesso utilizzato si ricordano qui di seguito alcune definizioni.

- **Iper-iso-ipoecogeno:** non esprimono valori assoluti quantificabili, ma relativi alla struttura in esame (es: nodulo intraepatico) o confronto con organi vicini (fegato rispetto a rene nella steatosi).
- **Anecogeno:** è la descrizione del vuoto acustico.
- **Omogeneo:** echi uguali per dimensioni e intensità.
- **Misto:** formazione a contenuto in parte liquido in parte solido.

Bibliografia di riferimento

- BAAD M, FENG LU Z, REISER I, PAUSHTER D. *Clinical significance of US artifacts*. Radiographics 2017;37:1408-23.
- CALLIADA F. *Principi fisici degli ultrasuoni* in DRUDI FM (a cura di). *Quaderni di ecografia* Roma: Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia (SIUMB) 2017, volume 2.
- SZABO TL. *Diagnostic ultrasound imaging: inside out*. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2013.

ERS SCHOOL COURSES IN EVIDENCE



EBUS TRAINING PROGRAMME PART 1

15-16 October, 2019 (Amsterdam, Netherlands)

www.ersnet.org/courses

INTERVENTIONAL BRONCHOSCOPY

24-26 October, 2019 (Athens, Greece)

www.ersnet.org/courses

INTERSTITIAL LUNG DISEASES

4-6 November, 2019 (Heidelberg, Germany)

www.ersnet.org/courses

PAEDIATRIC RESPIRATORY INFECTIONS

13-15 November, 2019 (Lisbon, Portugal)

www.ersnet.org/courses

MULTI-DISCIPLINARY CARE IN THORACIC ONCOLOGY

15-16 November, 2019 (Athens, Greece)

www.ersnet.org/courses

PULMONARY REHABILITATION

9-11 January, 2020 (Leuven, Belgium)

www.ersnet.org/courses

Il rimodellamento epiteliale nell'asma e nella Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

Giuseppina Chiappara

Paola Dino

Claudia Sangiorgi

Elisabetta Pace

Il rimodellamento delle vie aeree è un termine usato per descrivere le alterazioni strutturali che si riscontrano in determinati quadri patologici e che riflettono un processo dinamico di ristrutturazione nel corso di un processo di riparazione tissutale. Le evidenze scientifiche sin qui accumulate dimostrano un ruolo rilevante del rimodellamento epiteliale nella patogenesi e nel danno riscontrato in patologie infiammatorie e ostruttive delle vie aeree come l'asma bronchiale e la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO).

Asma

Le strutture delle vie aeree coinvolte nel processo di rimodellamento sono diverse ed è possibile osservare: alterazioni epiteliali con massivo distacco dello strato

superficiale (*shedding*), attivazione dei processi di transizione epitelio-mesenchimale con ispessimento della membrana basale, iperplasia e ipertrofia delle *goblet cells* e delle fibrocellule muscolari, neoangiogenesi. Le evidenze scientifiche degli ultimi anni hanno sempre più consolidato il concetto che le alterazioni epiteliali sono responsabili dei cambiamenti che subiscono le altre componenti tissutali coinvolte nel processo di rimodellamento. Nell'asma le alterazioni strutturali e funzionali dell'epitelio di rivestimento sono caratterizzate sia da un incremento dell'espressione di marcatori infiammatori sia dal rilascio di chemiochine e citochine pro-infiammatorie. L'**infiammazione nell'asma** è caratterizzata dal reclutamento e dall'attivazione di cellule infiammatorie all'interno delle vie aeree. Il contributo dell'epitelio nell'attivazione dei fenomeni infiammatori è fondamentale. In soggetti asmatici, specialmen-



Asma e processo infiammatorio



garagestock

te se gravi, l'epitelio bronchiale esprime fattori di trascrizione pro-infiammatori, quali NF- κ B e CREB. Entrambi i fattori di trascrizione inducono l'acetilazione della cromatina e la trascrizione dei geni pro-infiammatori, portando a un'infiammazione persistente. L'aumentata espressione di CREB fosforilato (p), quindi attivato, è presente nell'epitelio bronchiale ed è positivamente correlata con l'infiltrazione dei leucociti all'interno dei bronchi (cellule CD45RB+), pertanto l'attivazione dell'epitelio bronchiale gioca un ruolo cruciale nel reclutamento e nell'attivazione dei leucociti all'interno delle vie aeree. Inoltre, la maggiore espressione del p-CREB nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) di soggetti asmatici, non trattati e gravi, suggerirebbe che alcuni degli eventi molecolari, coinvolti nella patogenesi dell'asma, possano essere valutati anche nei compartimenti sistemici¹. Fra i leucociti reclutati un ruolo determinante nel danno è promosso dagli eosinofili che rilasciano mediatori direttamente coinvolti sia nel danno che nel rimodellamento (TGF- β) delle vie aeree.

L'insulto infiammatorio innescato dall'esposizione ad agenti esogeni (allergeni, inquinanti e irritanti) è amplificato e

perpetuato dall'attivazione pro-infiammatoria dell'epitelio determinando quindi un danno che promuove fenomeni riparativi epiteliali.

La **riparazione dell'epitelio bronchiale** dagli effetti nocivi è supportata dall'osservazione morfologica delle biopsie che consente di individuare le "cellule epiteliali residuali", le quali non sono desquamate e appaiono strutturalmente adese alla membrana basale; una sorta di "cellula staminale", con il ruolo di attivare il ciclo di riparazione cellulare conseguente a un danno verificatosi dopo un insulto infiammatorio². Queste analisi morfologiche hanno mostrato che il numero delle cellule epiteliali apoptotiche è molto esiguo; infatti, nell'epitelio di soggetti asmatici e normali le cellule epiteliali residuali, che non sono desquamate, non mostrano una cospicua trasformazione in cellule apoptotiche. Questo è in accordo con la esigua espressione del **p53**, una molecola pro-apoptotica espressa nell'epitelio di soggetti normali e asmatici. La positività della p53, in **imbalance** con una elevata espressione del **Bcl-2**, molecola caratterizzata da proprietà anti-apoptotiche, gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo, nella sopravvivenza e nel differenziamento cel-

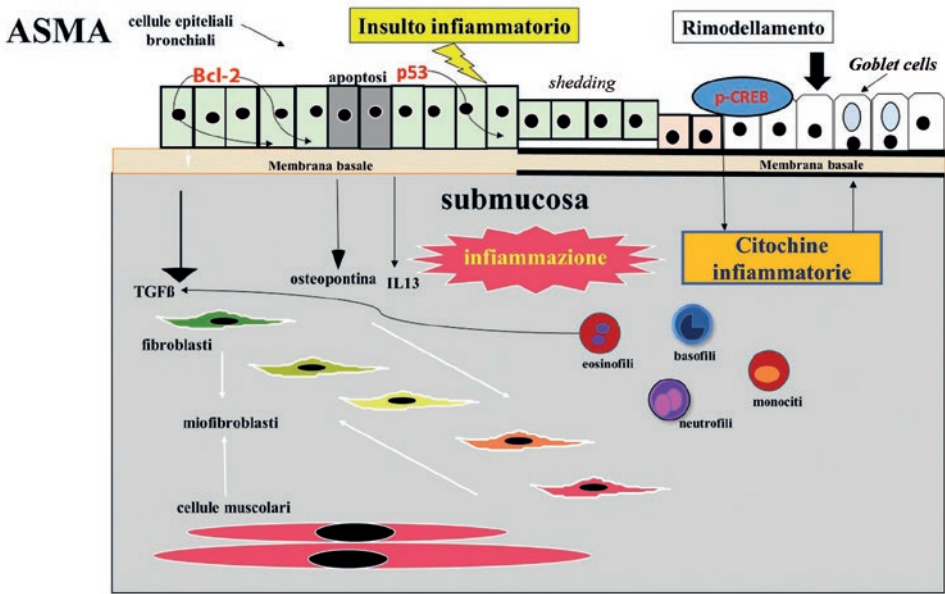


Figura 1. Rimodellamento epiteliale nell'asma bronchiale. L'insulto infiammatorio provoca a livello dell'epitelio delle vie aeree distacco di elementi cellulari (*shedding*), aumento della espressione di molecole anti-apoptotiche (Bcl-2) e riduzione di molecole pro-apoptotiche (p53) con conseguente alterazione della sopravvivenza e del differenziamento cellulare (incremento di *goblet cells*). Il rilascio del TGF- β e di IL13, dall'epitelio a seguito di un danno, conduce all'attivazione dei fibroblasti. L'espressione del fattore trascrizionale p-CREB contribuisce al reclutamento di leucociti nella sottomucosa e al rilascio di citochine infiammatorie. Inoltre, tra i leucociti reclutati, gli eosinofili contribuiscono a un ulteriore rilascio di TGF- β nel distretto della sottomucosa.

lulare. Nei soggetti trattati con corticosteroidi inalatori (ICS) e in soggetti asmatici dipendenti dai corticosteroidi sistemici, si osserva un incremento dell'espressione del Bcl-2 distribuito, omogeneamente, nello strato dell'epitelio bronchiale. L'epitelio a seguito di un danno, inoltre, rilascia diversi mediatori come TGF- β , IL-13, osteopontina e altri mediatori che attivano l'unità trofica epitelio-mesenchimale con attivazione dei fibroblasti e deposizione di matrice extracellulare. Tuttavia, questi meccanismi protettivi potrebbero non essere sempre sufficienti e potrebbero permanere inopportunitamente attivi portando al rimodellamento delle vie aeree dei soggetti asmatici². Il rimodellamento delle vie

aeree nell'asma, pertanto, può considerarsi il fallimento dell'efficienza dei fenomeni riparativi epiteliali cui conseguirebbe un'alterazione della funzione di barriera dell'epitelio che favorirebbe un più massivo accesso ad allergeni e ad agenti infettanti con ulteriore amplificazione dell'infiammazione e del danno.

In Figura 1 sono riportati gli eventi molecolari prima descritti sul ruolo delle alterazioni epiteliali nella patogenesi dell'asma bronchiale.

BPCO

Nella BPCO l'epitelio bronchiale ha altresì un ruolo fondamentale nel coordinare le principali risposte osservate agli stimoli

esogeni fra cui principalmente il fumo di sigaretta. Questo, oltre a promuovere una risposta infiammatoria correlata a elevato *stress* ossidativo, innesca anomalie nella differenziazione dell'epitelio³.

Le alterazioni dell'epitelio nelle vie aeree, tra cui la metaplasia a cellule squamose, la iperplasia a cellule *goblet* e basali, sono spesso presenti nei fumatori con e senza BPCO. In particolare, la metaplasia è degna di attenzione in quanto è considerata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) una lesione pre-invasiva del cancro al polmone. La differenziazione nei diversi tipi di tessuto, come nell'epitelio squamoso, è associata a un'alterata espressione della **molecola p21Waf1** che gioca certamente un ruolo di sensore per lo *stress* os-

sidativo indotto dal fumo di sigaretta. Nelle vie aeree dei fumatori, con e senza BPCO, l'espressione e la distribuzione sub-cellulare del p21 possono quindi giocare un ruolo importante nel "**remodelling cellulare**", determinato dallo squilibrio tra apoptosi, proliferazione e differenziazione cellulare, conducendo a una conseguente trasformazione dell'epitelio bronchiale verso la metaplasia squamosa, nella quale il p21 si identifica come un marcatore pre-oncogenico³.

La localizzazione intracellulare del **p21** (**nucleare o citoplasmatico**) esercita delle funzioni diverse in quanto l'attività del **p21 nucleare** induce l'arresto del ciclo cellulare, bloccando la replicazione del DNA e legandosi all'antigene nucleare della proliferazione cellulare (PCNA), mentre l'at-

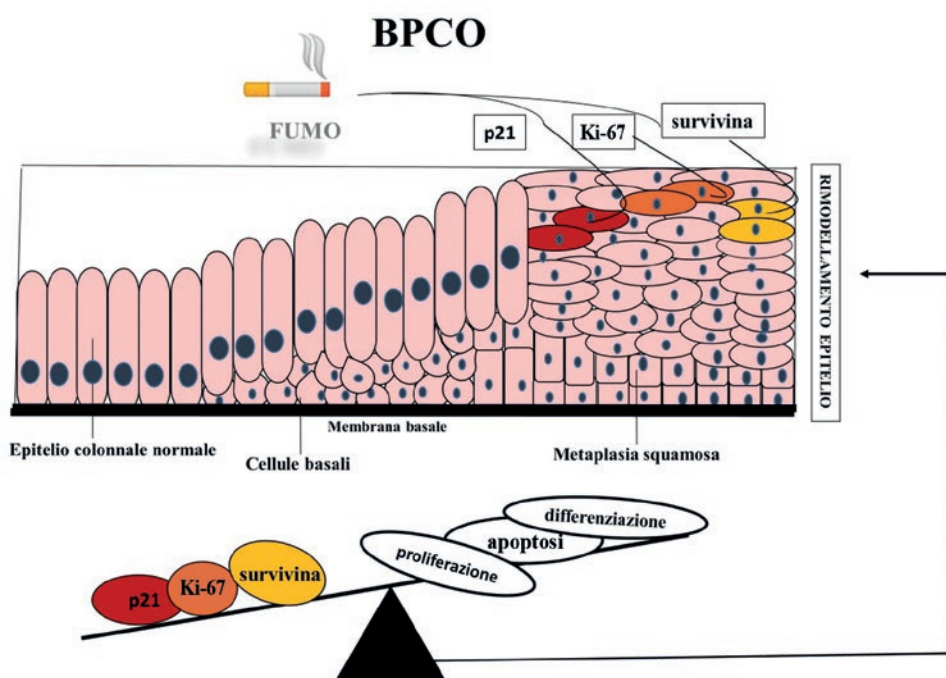


Figura 2. Rimodellamento epiteliale nella BPCO. Il fumo di sigaretta sull'epitelio bronchiale aumenta l'espressione del p21 (anti-apoptotico), della survivina e del Ki-67 (marcatori correlati a patologie neoplastiche). La proliferazione cellulare incontrollata delle cellule danneggiate, in assenza di una adeguata apoptosi (morte cellulare), rimodella morfologicamente l'epitelio bronchiale in metaplasia squamosa.

tività del **p21 citoplasmatico** può essere sia pro-apoptotica che anti-apoptotica, secondo i diversi fenotipi cellulari. Tuttavia, nella BPCO sembra prevalere il ruolo anti-apoptotico del p21 anche se i meccanismi molecolari attraverso i quali questa molecola antagonizza l'apoptosi sono ancora sconosciuti³. Il fumo di sigaretta in questo contesto potrebbe svolgere un ruolo determinante. Infatti, i macrofagi alveolari e le cellule epiteliali bronchiali dei fumatori esprimono una ridotta apoptosi e un'augmentata espressione del p21 citoplasmatico³. Dati ottenuti *in vitro*, su una linea di cellule epiteliali bronchiali, hanno dimostrato che l'estratto del fumo di sigaretta (CSE) aumenta l'espressione del p21 nucleare e citoplasmatico, non induce espressione di caspase-3 (apoptosi cellulare) e incrementa la sopravvivenza, con conseguente riduzione della proliferazione cellulare. L'**epitelio squamoso metaplastico** di fumatori e fumatori BPCO ha una incrementata immunoreattività del p21 citoplasmatico, p21 nucleare e della sopravvivenza; di contro, la immunoreattività del PCNA è ridotta. Esiste una correlazione negativa tra il p21 nucleare e il marcatore di proliferazione cellulare PCNA, mentre vi è una correlazione positiva tra il p21 citoplasmatico e il marcatore Ki-67, il quale è spesso correlato a patologie neoplastiche. In Figura 2 sono riportate le alterazioni epiteliali sopra descritte e rilevanti nella patogenesi della BPCO.

Prospettive future

Nell'asma grave, la regolazione di fattori di trascrizione come CREB, che amplificano il danno tissutale per il persistere dell'infiammazione, appare necessaria. L'inibizione del CREB potrebbe essere mediata o attraverso l'impiego di piccole molecole con funzione antagonista come

il KG-501 o anche tramite l'uso di microRNA regolatori che ne inibiscono l'espressione e l'attività⁴. Questo approccio, tuttavia, dovrà essere validato in futuro in studi *in vivo* dedicati a forme severe di asma bronchiale.

Nell'ambito della BPCO, potrebbero essere innovativi nuovi metodi di attenuazione dei livelli della proteina p21. Gli inibitori della piccola molecola di p21, come sorafenib⁵ o UC2288, godono di alcune proprietà, quali la permeabilità cellulare, la maggiore stabilità, la facilità di produzione e la somministrazione per via orale. Gli effetti esercitati da questi composti, sembrano essere indipendenti dal p53, una proprietà che potrebbe essere clinicamente rilevante, poiché i livelli e la funzione del p53 verrebbero preservati, essendo il p53 il "guardiano del genoma"⁵. Le future applicazioni degli inibitori (UC2288 e tige-ciclina) della molecola del p21 potrebbero quindi apportare nuovi vantaggi clinici, in soggetti fumatori, nella BPCO e nella fibrosi polmonare idiopatica (IPF).

Bibliografia

- 1) CHIAPPARA G, CHANEZ P, BRUNO A, ET AL. *Variable p-CREB expression depicts different asthma phenotypes*. Allergy 2007;62:787-94.
- 2) VIGNOLA AM, CHIAPPARA G, SIENA L, ET AL. *Proliferation and activation of bronchial epithelial cells in corticosteroid dependent asthma*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:738-46.
- 3) CHIAPPARA G, GJOMARKAJ M, VIRZÌ A, ET AL. *The role of p21 Waf1/Cip1 in large airway epithelium in smokers with and without COPD*. Biochim Biophys Acta 2013;1832:1473-81.
- 4) STEVEN A, SELIGER B. *Control of CREB expression in tumors: from molecular mechanisms and signal transduction pathways to therapeutic target*. Oncotarget 2016;7:35454-65.
- 5) LIU R, WETTERSTEN HI, PARK SH, WEISS RH. *Small-molecule inhibitors of p21 as novel therapeutics for chemotherapy-resistant kidney cancer*. Future Med Chem 2013;5:991-4.

Insufficienza respiratoria ipossiêmica-ipercapnica nella OHS

Dalla NIV alla CPAP

Angelo Canora
Barbara Murolo
Antonio Starace

La Sindrome obesità-ipoventilazione (OHS) è caratterizzata dalla presenza di ipercapnia diurna ($\text{PaCO}_2 > 45$ mm Hg) in soggetti obesi ($\text{BMI} > 30$) con disturbi respiratori sonno-correlati, in assenza di patologie respiratorie sottostanti¹. La prevalenza della OHS è circa lo 0,4% nella popolazione adulta mondiale, prevalenza che oscilla tra l'8% e il 20% negli obesi che si rivolgono ai centri per lo studio dei disturbi respiratori sonno-correlati (DRS)². In circa il 90% dei casi con OHS vi è un'apnea ostruttiva nel sonno (OSA) coesistente ($\text{AHI} > 30$ nel 70% di questi pazienti). Tipicamente i pazienti affetti da tale patologia si rivolgono allo pneumologo o per insorgenza di insufficienza respiratoria acuta ipossiêmica-ipercapnica, talora così grave da richiedere anche un ricovero in Unità Operativa Dipartimentale di Terapia Intensiva Respiratoria (UTIR), o per la presenza di sospetto di DRS per eccessiva sonnolenza diurna ($\text{ESS} > 10$) con sintomatologia notturna e diurna tipiche (nicturia, russamento, risvegli notturni, astenia, sensazione di sonno non ristoratore, cefalea al risveglio) confermate da un monitoraggio cardiorespiratorio completo

positivo ($\text{AHI} > 5$). Il ritardo nella diagnosi di OHS è frequente e generalmente si fa nella V o VI decade di vita. In letteratura è riportato che circa l'8% di tutti i ricoveri in Terapia Intensiva possiede i criteri per avere diagnosi di OHS³. Il 75% di questi pazienti ha una terapia per Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), diagnosi che non è stata poi confermata dai test di funzionalità respiratoria. Le principali comorbidità sono l'ipertensione arteriosa sistemica (tra il 55% e l'88% dei casi) e in generale le patologie del metabolismo, nonché quelle cardiovascolari, specialmente tra i pazienti che ricevono diagnosi di OHS per accesso in ospedale per insufficienza respiratoria acuta ipossiêmica-ipercapnica.

In considerazione della elevata prevalenza di accessi in UTIR per insufficienza respiratoria acuta ipossiêmica-ipercapnica, in questi pazienti la principale modalità di trattamento è la ventilazione meccanica non invasiva (NIV) che si è dimostrata efficace su numerosi *outcome*, quali la sopravvivenza e le re-ospedalizzazioni, rispetto ai pazienti con OHS non trattati⁴, soprattutto grazie alla normalizzazione della PaCO_2 diurna e allo scambio dei gas ematici in generale, oltre ad avere un effetto benefico su sonnolenza diurna, dispnea e in generale sulla qualità di vita.

Tuttavia, in considerazione della elevatissima prevalenza di OSA nell'OHS (90% dei casi), anche la ventilazione meccanica a pressione positiva continua (CPAP) si è dimostrata una terapia altrettanto efficace in quanto, stabilizzando il calibro delle alte vie respiratorie ed eliminando gli eventi ripetitivi di ostruzione, attenua i cicli di ipoventilazione durante gli episodi apnoici e la conseguente ipossiemia con accumulo di anidride carbonica (CO_2) e ritenzione di bicarbonato a lungo termine. In letteratura non è stata dimostrata una chiara superiorità di una terapia rispetto all'altra⁵ sia in merito alla sopravvivenza che agli *outcome* secondari quali le re-ospedalizzazioni o gli accessi in PS. Razionalmente i pazienti con ostruzione più grave delle vie aeree superiori, minor tempo trascorso con SpO_2 inferiore al 90%, obesità meno grave e una capacità vitale più conservata, hanno più probabilità di essere efficacemente gestiti con CPAP. Inoltre, in considerazione del fatto che ha costi e complessità di utilizzo inferiori, la CPAP dovrebbe essere la modalità di trattamento di prima linea preferita fino a quando non saranno disponibili ulteriori studi.

La U.O.C. di Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria dell'A.O.R.N. "A. Cardarelli" di Napoli ha in *follow-up* presso l'ambulatorio DRS oltre 200 pazienti in terapia ventilatoria notturna per insufficienza respiratoria ipossiémica-iperapnica. Di questi il 79% è in ventiloterapia CPAP notturna, mentre il restante 21% è in NIV domiciliare. In questo sottogruppo il 24% è passato nel corso dei mesi dalla terapia ventilatoria notturna con NIV alla terapia CPAP grazie a un netto miglioramento dei valori emogasanalitici e a una stabilizzazione delle condizioni cliniche; questo passaggio è avvenuto anche per poter garantire una miglior aderenza alla terapia (Tabella 1). Gli *outcome* di risposta al passaggio dalla NIV alla CPAP non sembrano essere significativamente correlati né con il BMI né con la gravità dell'OSA. Da segnalare che entrambi i gruppi hanno avuto una risposta significativa in termini di miglioramento dei valori emogasanalitici e, soprattutto, in termini di aderenza (circa il 95% dei pazienti presentava un utilizzo superiore alle 4 ore/die nei primi 6 mesi di *follow-up*). Molto probabilmente l'elevato indice di ade-

Variabile	CPAP (142)	NIV (37)
Sesso (M)	111 (78%)	19 (51%)
Età	57±11,2	59,2±9,7
BMI (Kg/m ²)	38,3±7,6	44±8,2
AHI	56,9±19,7	49,4±21
Comorbidità		
Diabete	15 (11%)	1 (3%)
Asma	5 (4%)	2 (5%)
Cardiopatie	22 (16%)	2 (5%)
pO ₂ (mmHg) (T0)	55±8	48±7,2
pCO ₂ (mmHg) (T0)	40±7,4	61,2±6,7
pH (T0)	7,42±0,03	7,30±0,08
pO ₂ (mmHg) (T1)	65±7,2	54,3±6,5
pCO ₂ (mmHg) (T1)	41±6,3	42,6±7,3
pH (T1)	7,43±0,02	7,39±0,03

Tabella 1. Caratteristiche clinico-demografiche dei pazienti in *follow-up*. I dati sono presentati come media ± deviazione standard (T0 = valori prima del trattamento; T1 = valori dopo 3 mesi di trattamento).

renza è il risultato di uno stretto monitoraggio clinico-funzionale al quale ogni paziente è sottoposto con la conseguente risoluzione di eventuali problematiche insorte in corso di terapia.

Le linee guida nazionali e internazionali suggeriscono che i pazienti in terapia domiciliare con CPAP necessitino di un *follow-up* rigoroso per verificarne aderenza ed efficacia della terapia. In genere il primo controllo deve avvenire a 3 mesi dall'inizio della terapia e poi ogni 12 mesi. Ciononostante, nel mondo circa un terzo dei pazienti abbandona la terapia a un anno⁶.

A differenza dei pazienti che hanno avuto diagnosi di OHS a seguito di accesso presso un ambulatorio per lo studio dei disturbi respiratori sonno-correlati, non esistono dati di *follow-up* per il gruppo di pazienti che è stato messo in terapia con NIV domiciliare notturna dopo ricovero per insufficienza respiratoria acuta ipossiémica-ipercapnica. Infatti, molto spesso, anche questi pazienti, soprattutto se con diagnosi di Sindrome obesità-ipoventilazione quale causa del dato emogasanalitico, alla dimissione ospedaliera iniziano una terapia ventilatoria notturna. In tale gruppo di pazienti è ancora più importante impostare un *follow-up* strutturato che preveda un primo controllo a 3 mesi con esecuzione di emogasanalisi arteriosa, scarico dati della NIV con possibilità di vedere valori di aderenza (almeno 4 ore/notte), curve del ventilatore per controllare coordinazione paziente ventilatore, che incide molto su efficacia e aderenza alla terapia, visita pneumologica ed eventuale aggiustamento del settaggio della NIV. La probabilità di scarsa aderenza alla NIV è maggiore rispetto alla CPAP in quanto il settaggio di una NIV è molto più complesso (settaggio IPAP, EPAP, volume di sicurezza, *trigger* inspiratorio ed espiratorio, frequenza respiratoria di *backup*,

rampa, allarmi) e tale complessità si ripercuote sull'aderenza a causa di fattori legati al corretto utilizzo del ventilatore come attivazione di allarmi durante la notte, fenomeni di *auto-trigger* per cui molto spesso il paziente rinuncia alla terapia. Tale fenomeno si riduce al minimo se il paziente è seguito presso un ambulatorio strutturato per il *follow-up* di pazienti con una complessità maggiore rispetto a quelli affetti dalla sola sindrome delle apnee notturne. Il colloquio con il paziente e l'attenta valutazione clinico funzionale giocano un ruolo indispensabile per migliorare l'aderenza alla ventiloterapia. Infatti, dai dati emersi, sembrerebbe che i pazienti affidati a un corretto *follow-up* riescano a risolvere con maggior soddisfazione i problemi inerenti la ventiloterapia, i quali, in altro modo, ne avrebbero determinato l'abbandono. Il ruolo del centro di riferimento per i controlli NIV non si limiterebbe solo al *follow-up* dei pazienti, ma risulterebbe indispensabile anche in ambito decisionale con valutazione dell'eventuale *timing* di cambio modalità ventilatoria dalla NIV alla CPAP in quanto è oramai noto che l'aderenza alla CPAP è di gran lunga maggiore rispetto a quella dei pazienti in trattamento con NIV.

Bibliografia

- 1) MOKHLESI B, KRYGER MH, GRUNSTEIN RR. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. Proc Am Thorac Soc 2008;5:218-25.
- 2) BALACHANDRAN JS, MASA JF, MOKHLESI B. Obesity hypoventilation syndrome epidemiology and diagnosis. Sleep Med Clin 2014;9:341-47.
- 3) MARIK PE, DESAI H. Characteristics of patients with the "malignant obesity hypoventilation syndrome" admitted to an ICU. J Intensive Care Med 2013;28:124-30.
- 4) PRIOU P, HAMEL JF, PERSON C, ET AL. Long-term outcome of noninvasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome. Chest 2010;138:84-90.
- 5) MASA JF, MOKHLESI B, BENÍTEZ I, ET AL. Long-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity hypoventilation syndrome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2019;393:1721-32.
- 6) WICKWIRE EM, LETTIERI CJ, CAIRNS AA, COLLOP NA. Maximizing positive airway pressure adherence in adults. Chest 2013; 144:680-93.

Asma grave in età pediatrica: a che punto siamo?

Valeria Caldarelli¹
Franca Rusconi²

L'asma grave in età pediatrica

Nel bambino l'asma è una malattia frequente e controllata dalle comuni terapie inalatorie; l'asma grave invece è una patologia rara con una prevalenza bassa stimata di circa 3 x 1.000 bambini e adolescenti.¹

In letteratura non c'è una definizione di asma grave uniforme e diversi sono i criteri utilizzati per definirlo. Le linee guida dell'European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) definiscono l'asma grave con i seguenti criteri:

- diagnosi sicura di asma sulla base di criteri clinici associati alla conferma spirometrica;
- terapia assunta dal paziente che comprende steroidi topici ad alte dosi, LABA o antileucotrieni oppure steroidi sistemici per $\geq 50\%$ dei giorni nell'anno precedente² che possono o meno tenere sotto controllo l'asma;
- il paziente dovrebbe essere stato seguito da un centro di riferimento per escludere altre patologie che possono mimare l'asma o patologie concomitanti che ne possono aggravare il qua-

dro clinico.

Dal punto di vista clinico, la difficoltà nel controllo dei sintomi della malattia potrebbe essere dovuta alla presenza di vari fattori come le comorbidità, l'aderenza alla terapia e i *trigger* ambientali. Generalmente si raggiunge un buon controllo dei sintomi grazie ai farmaci a nostra disposizione, si stima però che il 5-10% dei pazienti rimanga sintomatico nonostante le terapie croniche in uso con conseguente scarsa qualità di vita, riacutizzazioni e alterazioni della funzionalità respiratoria con elevati costi medici e sociali³.

Meccanismi di predisposizione dell'asma grave

I pazienti vengono normalmente suddivisi in sottocategorie in base all'insorgenza dei sintomi clinici (asma stagionale, da sforzo, intrinseco, ecc.) oppure alla gravità degli stessi (asma lieve, moderato, severo, difficile da trattare)⁴.

È noto che negli adulti una piccola parte dei casi di asma grave è causata da allergia⁵, mentre nella maggior parte dei casi pediatrici la sensibilizzazione atopica è predominante⁶. Il rischio di asma grave aumenta con il numero e gravità delle sen-

¹ U.O.C. di Pediatria, A.U.S.L. di Reggio Emilia-IRCCS, Reggio Emilia, valeria.caldarelli@ausl.re.it

² Unità di Epidemiologia, A.O.U. Meyer, Firenze

sibilizzazioni allergiche e il livello di IgE totali⁷. Inoltre, le risposte IgE alle singole molecole allergizzanti piuttosto che agli estratti di allergeni interi possono rivelarsi utili nell'identificare le sostanze a cui un paziente è allergico e sono correlate alla gravità clinica^{8,9}.

Lo stato atopico del paziente con asma grave deve quindi sempre essere studiato sia per una migliore definizione/conferma diagnostica sia per meglio prevedere l'insorgenza dei sintomi. Esiste, infatti, una correlazione tra l'asma grave e il rischio di morte quando sono presenti alcune sensibilizzazioni allergiche: allergeni alimentari (es. noccioline), epitelio di animali, muffe e alta concentrazione di pollini associata all'esercizio fisico¹⁰.

Purtroppo, i meccanismi fisiopatologici e il *pattern* infiammatorio nei bambini sono complessi e gli studi volti a comprenderli unitamente alla cellularità bronchiale responsabile dell'asma sono difficilmente attuabili in pediatria per motivi etici. Di certo sappiamo che l'infiammazione

responsabile dei sintomi dell'asma non è sempre di origine eosinofila; spesso sono in gioco cellule diverse: eosinofili e neutrofili, cellule miste o paucigranulocitiche¹¹. I meccanismi che determinano queste diverse cellularità sono complessi e definiscono il tipo di risposta alle terapie convenzionali¹¹.

Infine, alcuni studi segnalano che un alterato equilibrio del microbiota intestinale può predisporre allo sviluppo di asma allergico. Esso è influenzato già dai primi anni di vita da modalità del parto, alimentazione, uso di antibiotici ed esposizione agli inquinanti ambientali¹³.

Le recenti terapie

L'asma grave in pediatria ha quindi alla base un meccanismo immuno-mediato alquanto complesso per cui le terapie dovrebbero avere meccanismi d'azione sempre più mirati. L'obiettivo futuro nel trattamento dell'asma grave è quindi la *target therapy*, ovvero farmaci "personalizzati" che possano essere il più adeguati possi-



Pneumologia pediatrica

ASMA GRAVE

bile a ogni singolo paziente garantendo il miglior controllo dei sintomi con il minor rischio di effetti collaterali¹⁴.

L'omalizumab è un anticorpo monoclonale anti-IgE umanizzato che si somministra per via sottocutanea. Lo si utilizza negli adulti e bambini (età ≥ 6 anni) con asma moderato-severo con sensibilizzazione allergica ad almeno un aeroallergene perenne e sintomi non controllati nonostante l'utilizzo di alte dosi di ICS e LABA inalatori^{15,16}. Una recente *review* analizza la letteratura presente su tale farmaco e le esperienze cliniche dei trascorsi 7 anni di utilizzo. Si evince quindi che l'omalizumab blocca l'infiammazione causata dal legame dell'IgE con il suo recettore riducendo i sintomi asmatici allergene-indotti¹⁵⁻¹⁷. Il farmaco ha dimostrato di ridurre le riacutizzazioni asmatiche e di migliorare il controllo dell'asma nonostante la sospensione o riduzione degli ICS¹⁵⁻¹⁷. L'omalizumab è generalmente ben tollerato. Sono state segnalate lievi reazioni avverse¹⁸, mentre le reazioni gravi di tipo anafilattico sono state descritte nel 0,2% dei pazienti, percentuale simile a quella che la popolazione generale presenta a seguito di assunzione di nuovi farmaci¹⁹.

Il mepolizumab è un altro farmaco molto promettente per il controllo dei sintomi dell'asma grave pediatrico (età ≥ 6 anni). Il mepolizumab agisce bloccando l'IL-5 con conseguente riduzione della differenziazione, migrazione e degranulazione degli eosinofili. Tale farmaco è usato come terapia aggiuntiva agli steroidi inalatori e LABA nei pazienti con asma severo eosinofilico²⁰ e si è mostrato utile nel ridurre le esacerbazioni asmatiche²¹. Gli effetti collaterali più comuni includono mal di testa, reazioni al sito di iniezione, mal di schiena e debolezza, rare reazioni di ipersensibilità.

Conclusioni

A che punto siamo, quindi, con l'asma grave pediatrico in Italia? Vi è oramai una consapevolezza del fatto che esistano pazienti anche pediatrici affetti da asma grave. Tuttavia, forse anche per la definizione non chiarissima in letteratura, non tutti i pazienti definiti tali lo sono, piuttosto che il contrario (pazienti che davvero hanno asma grave non riconosciuto). Ciò è dovuto anche al fatto che i pazienti con asma definito grave spesso non vengono seguiti in centri di riferimento in cui possano essere accertate diverse patologie concomitanti o che mimano l'asma e in cui vi sia una abitudine allo *step down* e *step up* di terapie anche in casi che clinicamente sono o possono sembrare gravi.

L'asma grave allergico (qual è in particolare quello pediatrico), si è giovato della terapia con omalizumab; non si dispone tuttavia di altre terapie in uso per l'adulto. In parte ciò è dovuto anche alla minore caratterizzazione fenotipica dell'asma grave pediatrico.

Infine, riguardo all'uso di omalizumab e altri farmaci biologici, non è chiaro per i pazienti che oramai li assumono da tempo, se – in particolare in età pediatrica – debbano essere assunti indefinitamente e/o quando possa valere la pena provare una sospensione del farmaco nei casi che hanno risposto in modo ottimale.

Bibliografia

- 1) NORDLUND B, MELÉN E, SCHULTZ ES, ET AL. *Prevalence of severe childhood asthma according to the WHO*. Respir Med 2014;108:1234-7.
- 2) CHUNG KF, WENZEL SE, BROZEK JL, ET AL. *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. Eur Respir J 2014;43:343-73.
- 3) MORGAN WJ, STERN DA, SHERRILL DL, ET AL. *Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence*. Am J Crit Care Med 2005;172:1253-8.
- 4) BUSH A, FLEMING L, SAGLANI S. *Severe asthma in children*. Respirology 2017;22:886-97.

- 5) PAPI A, BRIGHTLING C, PEDERSEN SE, REDDEL HK. *Asthma*. Lancet 2018;391:783-800.
- 6) MOORE WC, MEYERS DA, WENZEL SE, ET AL. *Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program*. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181:315-23.
- 7) DEL GIACCO SR, BAKIRTAS A, BEL E, ET AL. *Allergy in severe asthma*. Allergy 2017;72:207-20.
- 8) SIMPSON A, LAZIC N, BELGRAVE DC, ET AL. *Patterns of IgE responses to multiple allergen components and clinical symptoms at age 11 years*. J Allergy Clin Immunol 2015;136:1224-31.
- 9) CUSTOVIC A, SONNTAG HJ, BUCHAN IE, ET AL. *Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood*. J Allergy Clin Immunol 2015;136:1645-52.
- 10) SZEFLER SJ, CHMIEL JF, FITZPATRICK AM, ET AL. *Asthma across the ages: knowledge gaps in childhood asthma*. J Allergy Clin Immunol 2014;133:3-13.
- 11) MARTIN ALONSO A, FAINARDI V, SAGLANI S. *Severe therapy resistant asthma in children: translational approaches to uncover sub-phenotypes*. Expert Rev Respir Med 2017;11:867-74.
- 12) GLADY G. *Clinical efficacy of implementing Bio Immune(G) ene MEDicine in the treatment of chronic asthma with the objective of reducing or removing effectively corticosteroid therapy: A novel approach and promising results*. Exp Ther Med 2018;15:5133-40.
- 13) PANZER AR, LYNCH SV. *Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma*. Curr Opin Rheumatol 2015;27:373-80.
- 14) JIANG Z, ZHU L. *Update on the role of alternatively activated macrophages in asthma*. J Asthma Allergy 2016;9:101-7.
- 15) BERGER W, GUPTA N, MCALARY M, FOWLER-TAYLOR A. *Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;91:182-8.
- 16) DESCHILDRE A, MARGUET C, LANGLOIS C, ET AL. *Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma*. Eur Respir J 2015;46:856-9.
- 17) KULUS M, HEBERT J, GARCIA E, ET AL. *Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma*. Curr Med Res Opin 2010;26:1285-93.
- 18) NORMANSELL R; Cochrane Airways Group editorial board. *How should we describe worsening asthma in Cochrane reviews, and does it matter?* Cochrane Database Syst Rev 2014. DOI: 10.1002/14651858.ED000092.
- 19) CORREN J, KAVATI A, ORTIZ B, ET AL. *Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review*. Allergy Asthma Proc 2017;38:250-63.
- 20) FLOOD-PAGE PT, MENZIES-GOW AN, KAY AB, ROBINSON DS. *Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway*. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:199-204.
- 21) BLEECKER ER, FITZGERALD JM, CHANEZ P, ET AL.; SIROCCO study investigators. *Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial*. Lancet 2016;388:2115-27.



**20
ANNI
SITAB**

**XV Congresso Nazionale
Società Italiana
di Tabaccologia**

TABAGISMO

Priorità attuali e strategie future

Napoli, 24-25 ottobre 2019

Sala Comunale V. Gemito - Galleria Principe di Napoli - Via Ettore Bellini, 1

info su: www.tabaccologia.it - e-mail: eceventieconsulenze@gmail.com

Malattia polmonare reumatoide

**Nicola Dilena
Maddalena Genco**

L'impegno polmonare è una delle manifestazioni extra-articolari più frequenti della malattia reumatica e rappresenta, dopo le infezioni, la seconda causa di morte. Il quadro clinico è caratterizzato da tosse e dispnea. La lesione polmonare più frequente è l'interstiziopatia fibrosante, raramente sintomatica all'inizio e contrassegnata radiologicamente da ispessimento diffuso dell'interstizio, funzionalmente da alto rapporto ventilazione/perfusione e istologicamente da fibrosi discreta del connettivo settale e peribronchiolare. Questa associazione tra le due patologie ha cominciato a suscitare interesse verso la seconda metà degli anni Quaranta, quando Philip Ellman e R. E. Ball, nel 1948, la definirono: "*a curious chronic fibrosing broncho-pneumonic lesion*"¹. Qualche anno più tardi, nel 1954, Ellman² sottolineò che le manifestazioni polmonari nelle patologie del connettivo iniziavano ad avere un'incidenza rilevante.

Nel 1961 Leon Cudkowicz³, asserendo che "*pleuropulmonary disease possibly related to rheumatoid arthritis*", iniziò a moni-

torare tale fenomeno somministrando test di funzionalità polmonare e biopsie nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR). Cudkowicz sosteneva una possibile relazione tra i cambiamenti polmonari e quelli articolari, al di là di un'associazione casuale, e li relazionò in base a tre tipi di malattia dei polmoni o della pleura nei pazienti con artrite reumatoide:

- 1) *rheumatoid nodules*, cioè noduli polmonari aventi una struttura istologica simile a quella dei noduli sottocutanei dell'artrite reumatoide;
- 2) versamenti pleurici, a volte associati a noduli o a placche pleuriche;
- 3) mutamento infiammatorio cronico diffuso nella parte periferica dei polmoni con limitazione dello scambio gassoso ed evoluzione in fibrosi.

Più recentemente, nel 2017, Francesco Paulin⁴ ha sostenuto che i meccanismi coinvolti nella malattia polmonare potessero essere diversi da quelli implicati nel coinvolgimento articolare; infatti, in una porzione significativa di casi, la malattia polmonare interstiziale (ILD) non migliorava o persino peggiorava con l'applicazione di terapie standard usate con successo per trattare la componente articolare.

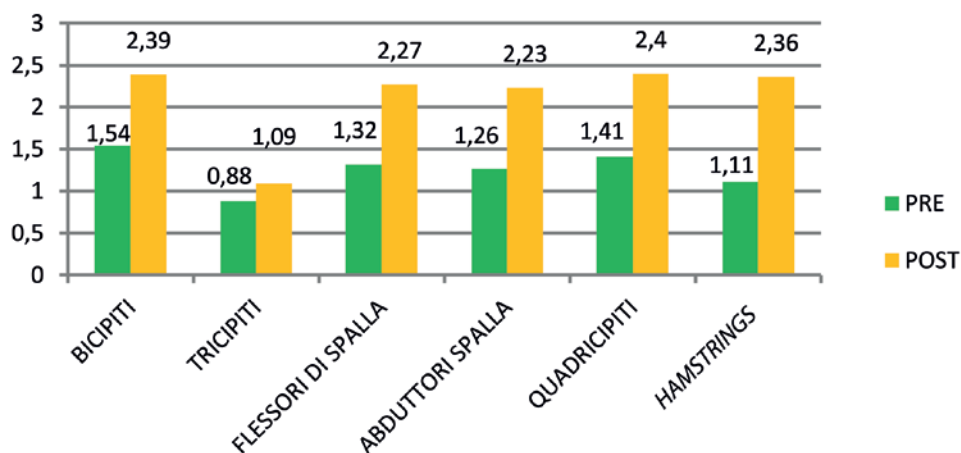
Inoltre, mancavano strategie validate per identificare fenotipi diversi e valutare l'attività della malattia polmonare interstiziale da artrite reumatoide. Tuttavia, l'utilizzo di tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) associata alla ricerca dei titoli di anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato potevano aiutare a guidare le decisioni nella pratica clinica.

Sebbene, al giorno d'oggi, si disponga di diverse opzioni di trattamento per l'AR e l'adozione di approcci di trattamento *treat-to-target*⁵ abbiano ridotto la gravità delle diverse manifestazioni non articolari della AR, non sembra che tale benefici si riscontrino per tutte le comorbidità a essa afferenti. Un certo numero di comorbidità

molto frequenti e di forte impatto, come l'aterosclerosi accelerata, la malattia polmonare interstiziale e la sarcopenia, possono presentarsi clinicamente negli anni precedenti la manifestazione articolare e sinoviale della AR. È di fondamentale importanza, quindi, la valutazione pre-clinica della AR per la prevenzione delle suddette comorbidità le quali reagiscono scarsamente al trattamento dopo la slatentizzazione della AR.

Per quanto riguarda il danno polmonare, la riabilitazione polmonare (PR) risulta essere una eccellente strategia che non solo supporta, ma conferisce anche notevole benefici a questi pazienti. Infatti, studi recenti⁶ dimostrano che l'utilizzo di programmi

Incremento della forza muscolare pre e post-PR



Incremento del 6 MWT pre e post-PR

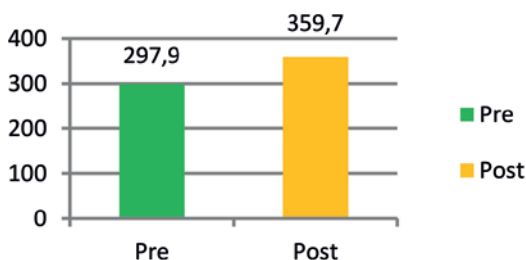


Figura 1. Complessivamente, sono stati osservati benefici statisticamente significativi durante il test del cammino dei 6 minuti (6MWT), forza muscolare, dispnea e qualità della vita in 8 settimane di PR. La media del 6 MWT era di 297,9 metri prima del PR, mentre dopo è arrivato a 359,7 metri al completamento delle 8 settimane di PR (mod. da Devani P, et al.⁶)

di PR, scientificamente approvati, riescono a ottenere miglioramenti sia sulla forza muscolare sia sulla dispnea (Figura 1).

È importante sottolineare, inoltre, che i pazienti con malattia polmonare hanno un'esperienza di vita invalidata da diversi fattori quali:

- tempi lunghi per la diagnosi completa;
- elevato carico di sintomi;
- informazioni inadeguate sulla patologia;
- ansia per il futuro.

A tal fine, la PR deve prevedere un approccio completo che includa una terapia educativa e di *counseling*⁷. Le American Thoracic Society / European Respiratory Society (ATS/ERS), infatti, definiscono la PR come un intervento completo:

- basato su una valutazione approfondita del paziente e personalizzato;
- inclusivo di una esauriente informazione, educazione e cambiamento nello stile di vita;
- progettato per migliorare la condizione fisica e psicologica di persone con malattie respiratorie croniche;
- atto a promuovere il miglioramento della salute a lungo termine.

Tuttavia, i meccanismi fisiopatologici alla base della ILD associata all'AR rimangono scarsamente comprensibili e la gestione della malattia è difficile in assenza di trattamenti efficaci e linee guida internazionali. La recente identificazione di varianti genetiche e mutazioni simili a quelle osservate nella fibrosi polmonare idiopatica (IPF), una malattia che colpisce esclusivamente il polmone, fornisce nuove informazioni sulla comprensione dell'ILD associata a AR. Inoltre, nuovi farmaci antifibrotici, approvati per il trattamento dell'IPF, tra cui pirfenidone e nintedanib, potrebbero anche

dimostrarsi efficaci per la ILD associata a AR. Nuovi studi a conferma di questa ipotesi sono attualmente in corso⁸.

Bibliografia

- 1) ELLMAN P, BALL RE. *Rheumatoid arthritis with joint and pulmonary manifestations*. Br Med J 1948;2:816-20.
- 2) ELLMAN P, CUDKOWICZ L. *Pulmonary manifestations in the diffuse collagen diseases*. Thorax 1954;9:46-57.
- 3) CUDKOWICZ L, MADOFF IM, ABELMANN WH. *Rheumatoid lung disease. A case report which includes respiratory function studies and a lung biopsy*. Br J Dis Chest 1961;55:35-40.
- 4) PAULIN F, BABINI A, MAMANI M, ET AL. *Practical approach to the evaluation and management of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease based on its proven and hypothetical mechanisms*. Rev Inves Clin 2017;69:235-42.
- 5) GILES JT. *Extra-articular manifestations and comorbidity in rheumatoid arthritis: potential impact of pre-rheumatoid arthritis prevention*. Clin Ther 2019; 41:1246-55.
- 6) DEVANI P, PINTO N, JAIN P, ET AL. *Effect of Pulmonary Rehabilitation (PR) programme in patients with Interstitial Lung Disease (ILD) – Indian scenario*. J Assoc Physicians India 2019;67:28-33.
- 7) HOLLAND AE, WATSON A, GLASPOLE I. *Comprehensive pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease: a consensus approach to identify core education topics*. Patient Educ Couns 2019;102:1125-30.
- 8) VALERIO F, DACCARD C, LETOVANEC I, ET AL. *Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: new genetic data and therapeutic perspectives*. Rev Med Suisse 2019;15:536-41.

Missed Nursing Care

Studio osservazionale

Lucia Dignani¹

Elisabetta Giacomoni²

Andrea Toccaceli^{1,3}

Milena Giovanna Guarinoni⁴

Susi Girotti¹

Background

Un indicatore di qualità recentemente identificato per l'assistenza infermieristica e la sicurezza degli assistiti sono le *Missed Nursing Care*, definite "omissioni di assistenza infermieristica" ossia qualsiasi intervento infermieristico necessario al paziente, ma omesso parzialmente o completamente oppure rimandato¹.

Il fenomeno risulta generato principalmente da un aumento della richiesta di assistenza a fronte di risorse limitate. La letteratura evidenzia che le *Missed Care* sono determinate da carenza di risorse umane e materiali, da problemi comunicativi, dalla presenza di un lavoro a turni. Numero-

si studi evidenziano, inoltre, che le cure omesse dipendono dalla percezione delle priorità da parte del personale infermieristico, dai carichi di lavoro, dai livelli di comunicazione, dal lavoro di squadra, dai rapporti con gli operatori di supporto, dallo stile di *leadership*^{2,3}.

Le ripercussioni del fenomeno delle *Missed Nursing Care* sull'*outcome* assistenziale sono notevoli, poiché determinano una riduzione della sicurezza degli assistiti, della qualità dell'assistenza, della soddisfazione percepita, un aumento dei costi, degli eventi avversi, della mortalità^{1,3}. Sul personale provocano insoddisfazione lavorativa e influiscono sull'*intention to leave*.

Poiché le *Missed Nursing Care* sono fenomeni generalizzati a molteplici situazioni clinico-assistenziali, con importanti ripercussioni sugli assistiti, appare rilevante comprendere quali siano le attività principalmente omesse dal personale infermieristico e le possibili cause che le determinano, in *setting* clinici differenti.

¹ Professore a contratto, Corso di Laurea in Infermieristica, Università Politecnica delle Marche, Ancona

² Neolaureata, Corso di Laurea in Infermieristica, Università Politecnica della Marche, Ancona

³ Coordinatore infermieristico Dipartimento di Medicina Interna, A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona toccaceli1969@gmail.com

⁴ Professore a contratto, Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche, scienze radiologiche e sanità pubblica, Università degli Studi di Brescia

Obiettivi

Lo studio aveva gli obiettivi di valutare quali fossero gli interventi assistenziali omessi con maggiore frequenza dal personale infermieristico, di *setting* medico e di area critica, nonché di indagare le principali cause del fenomeno.

Metodi

È stato condotto uno studio osservazionale descrittivo nel periodo giugno-ottobre 2018. Per l'indagine è stato arruolato il personale infermieristico di 9 unità operative appartenenti al *setting* medico e di area critica di un ospedale marchigiano, secondo una modalità di convenienza.

Per la raccolta dati è stato utilizzato il *MISSCARE Survey Questionnaire*⁴, nella versione validata in italiano⁵. Si tratta di uno strumento di valutazione che indaga la percezione del personale infermieristico riguardo la frequenza delle cure mancate e le possibili cause. È articolato in 3 sezioni: quella iniziale è finalizzata a raccogliere le variabili socio-demografiche del campione. Nella seconda sezione vengono studiati 24 interventi infermieristici rispetto alla frequenza di omissioni, mediante una scala Likert a 5 punti (sempre, frequentemente, occasionalmente, raramente, mai mancante). La terza sezione, infine, esplora 17 possibili cause di omissione, tramite una scala Likert a 4 punti (ragione significativa, ragione moderatamente significativa, ragione poco significativa, non è una ragione significativa).

I dati sono stati elaborati mediante Microsoft Excel. In accordo con la letteratura sono state considerate cure infermieristiche mancate quelle in cui il partecipante ha risposto "sempre", "frequentemente" oppure "occasionalmente"; sono state invece considerate cure erogate quelle in cui l'o-

peratore ha risposto "raramente" o "mai". Anche i risultati inerenti le cause delle cure mancate sono stati aggregati considerando le risposte "ragione significativa" o "moderatamente significativa" come identificative di causa di omissione e quelle "ragione poco significativa" o "non significativa" come non identificative⁵.

Risultati

Hanno aderito allo studio 186 infermieri, con un *response rate* dell'82,4%. Il campione era prevalentemente di sesso femminile (70,4 %), con un'età media di 37,8 anni (DS 8), un'esperienza lavorativa media di 12,7 anni (DS 8,5) e un'esperienza media nell'unità operativa di appartenenza di 7 anni (DS 6,8). Il titolo abilitante prevalente era la laurea (69,9%).

Rispetto ai risultati del *MISSCARE Survey Questionnaire*, è emerso che le cure infermieristiche omesse con maggiore frequenza erano la deambulazione degli assistiti 3 volte al giorno o come da pianificazione (76,3%) e la mobilitazione passiva ogni 2 ore (67,2%).

Le attività infermieristiche omesse con minor frequenza erano: monitoraggio della glicemia come da prescrizione (4,8%) e la somministrazione della terapia al bisogno entro 15 minuti dalla richiesta (7%). Nella Tabella 1 sono riportate le cure infermieristiche mancate.

Tra le principali cause del *Missed Care* sono emerse: l'aumento inatteso del numero o delle condizioni critiche degli assistiti nell'unità operativa (86%) e la situazione dei pazienti in condizioni di urgenza (83,3%). Nella Tabella 2 sono riportate le ragioni delle cure infermieristiche mancate.

Non sono emerse differenze rilevanti tra i due *setting* per quanto riguarda le cure infermieristiche omesse e le relative cause,

	ITEM	MNC TOTALI (%)	MNC AREA CRITICA (%)	MNC SETTING MEDICO (%)
1	Deambulazione del paziente 3 volte al giorno o come da pianificazione	76,3	60,1	67,6
2	Mobilizzazione passiva del paziente ogni 2 ore	67,2	57	49,3
3	Aiuto ai pazienti non autosufficienti ad alimentarsi con il cibo caldo	37,6	29,7	32,4
4	Preparazione del pasto e del <i>setting</i> per i pazienti autosufficienti	42,5	36,1	31,0
5	Somministrazione della terapia 30 minuti prima o dopo l'orario indicato	36	31,6	23,9
6	Rilevazione dei parametri vitali come da pianificazione	11,3	7,0	14,1
7	Monitoraggio del bilancio idrico (entrate/uscite)	13,4	11,4	9,9
8	Compilazione della documentazione infermieristica in tutte le sue parti	18	12,7	16,9
9	Educazione ai pazienti e ai loro familiari	29	29,1	11,3
10	Supportare emotivamente i pazienti e i loro familiari	25,8	22,2	18
11	Soddisfare l'igiene personale del paziente e controllo della cute	10,2	9,5	5,6
12	Esecuzione delle cure del cavo orale	40,9	34	32,4
13	Lavaggio delle mani	8,6	8	4,2
14	Discussione assieme al paziente del piano di dimissione e insegnamento delle cure da seguire a domicilio	39,8	34,8	26,8
15	Monitoraggio della glicemia come da prescrizione	4,8	3,2	5,6
16	Valutazione dell'evoluzione dei pazienti almeno una volta per turno	11,8	7,6	9,9
17	Rivalutazione specifica del paziente per verificare miglioramenti o peggioramenti nel corso del turno	13,4	12,0	8,5
18	Valutazione del sito di inserzione dei cateteri venosi periferici e centrali secondo protocollo aziendale	13,4	13,3	5,6
19	Risposta al campanello entro 5 minuti dalla chiamata	16,7	12,7	15,5
20	Somministrazione della terapia al bisogno entro 15 minuti dalla richiesta	7	5,7	5,6
21	Valutazione dell'efficacia della terapia farmacologica somministrata	14,5	8	7,0
22	Partecipazione alle riunioni multidisciplinari di reparto o aziendali ogni volta che veniva richiesto	29,6	25	22,5
23	Assistenza al paziente con bisogni di eliminazione entro 5 minuti dalla chiamata	20,4	17,1	12,7
24	Cura delle ferite e controllo delle lesioni da decubito	13,4	12,7	7

Tabella 1. Cure infermieristiche mancate (MNC). Evidenziate in grassetto le cure infermieristiche omesse con maggiore frequenza.

anche se mediamente il *setting* di area critica ha ottenuto punteggi più alti in tutte le aree per entrambe le sezioni dello strumento.

Discussione

Lo studio ha indagato le principali attività infermieristiche omesse nei *setting* di area critica e area medica, nonché le relative cause. Tra le *Missed Nursing Care* a maggior frequenza sono emerse la deambulazione del paziente 3 volte al giorno o come da pianificazione e la mobilitazione

passiva del paziente ogni 2 ore. Tali risultati sono in linea con quanto evidenziato dalla letteratura internazionale. Queste due attività sono infatti particolarmente gravose per il personale a causa del tempo che richiedono e della frequente necessaria presenza di più di un operatore per la loro esecuzione. È inoltre possibile che queste attività di cura siano percepite dal personale infermieristico come meno importanti rispetto alle altre, nonostante la loro forte correlazione con gli *outcome* assistenziali.

	ITEM	MNC TOTALI (%)	MNC AREA CRITICA (%)	MNC SETTING MEDICO (%)
1	Inadeguato numero del personale sanitario	80,1	66,5	44
2	Situazione dei pazienti urgenti	83,3	65,8	51
3	Aumento inatteso del numero /o condizioni critiche di pazienti nell'unità operativa	86	66,5	55
4	Numero inadeguato di personale sanitario	73,7	57	47
5	Assegnazione di un numero non bilanciato di pazienti a ciascun infermiere	31,2	47,5	39
6	Farmaci non disponibili quando necessario	50,5	34,2	40
7	Inadeguate consegne infermieristiche da parte del personale del turno precedente	28,5	17,7	23
8	Altri reparti non hanno eseguito i propri compiti	47,3	34,8	33
9	Forniture / apparecchiature non disponibili quando necessario	59,7	48,7	32
10	Forniture / apparecchiature non funzionanti correttamente quando necessario	63,4	52,5	35
11	Mancanza di supporto/aiuto da parte dei membri del <i>team</i>	50	38	33
12	Presenza di tensioni o comunicazioni interrotte tra <i>staff</i> infermieristico e operatori di supporto / ausiliari	44,1	24,7	29
13	Presenza di tensioni o comunicazioni interrotte tra i membri dello <i>staff</i> infermieristico	42	32,3	27
14	Presenza di tensioni o comunicazioni interrotte tra <i>staff</i> medico e <i>staff</i> infermieristico	51,1	40,5	31
15	Mancata segnalazione da parte dell'operatore di supporto riguardo le cure non fornite al paziente	41,4	29,7	30
16	<i>Caregiver</i> non rintracciabile/ disponibile	40,3	32,9	23
17	Elevato numero di ricoveri / dimissioni durante il turno lavorativo	79,6	55,7	45

Tabella 2. Ragioni delle cure infermieristiche mancate (MNC). Evidenziate in grassetto le cause emerse con maggiore frequenza.



SimpleFoto

Altro dato di rilievo è che la mobilitazione passiva del paziente ogni 2 ore viene maggiormente omessa nell'area critica, nonostante sia una pratica fondamentale per permettere il mantenimento dell'integrità cutanea, soprattutto date le situazioni di immobilità in cui l'assistito si trova.

Tra le motivazioni delle *Missed Nursing Care* ci sono l'aumento inatteso del numero /o condizioni critiche di pazienti nell'unità operativa, le situazioni con pazienti urgenti e l'inadeguato numero del personale sanitario. Anche questi risultati appaiono coerenti con quanto emerso da altri studi nazionali e internazionali. Nello scenario italiano, infatti, c'è la tendenza a ridurre la durata dei ricoveri e a massimizzare l'occupazione dei posti letti. Questo fenomeno comporta continue ammissioni

e dimissioni degli assistiti che devono essere gestiti dal personale infermieristico con aggravio del carico di lavoro.

Tra le strategie che vengono proposte in letteratura per contenere il fenomeno delle *Missed Nursing Care* ci sono il lavoro di squadra, la comunicazione efficace, un organico infermieristico adeguato e un flusso di assistiti appropriato.

Limiti

I principali limiti dello studio sono rappresentati dalla ridotta numerosità campionaria e dal campionamento monocentrico.

Conclusioni

Le *Missed Nursing Care* rappresentano rilevanti indicatori di qualità assistenziale e determinano un notevole impatto sull'*outcome* dell'utente in termini di sicurezza, efficienza e soddisfazione percepita.

Lo studio ha fatto emergere le principali attività omesse e le relative cause nel *setting* medico e di area critica, evidenziando criticità analoghe, in linea coi risultati della letteratura.

La conoscenza dell'entità del fenomeno in contesti assistenziali differenti può consentire l'adozione di adeguati correttivi.

Bibliografia

- 1) SIST L, CORTINI C, BANDINI A, ET AL. *The concept of missed care: a literature review*. Assist Inferm Ric 2012;31:234-9.
- 2) PALESE A, AMBROSI E, PROSPERI L, ET AL. *Missed nursing care and predicting factors in the Italian medical care setting*. Internand Emerg Med 2015;10:693-702.
- 3) KALISCH BJ. *Missed nursing care. A qualitative study*. J Nurs Care Qual 2006;21:306-13.
- 4) KALISH BJ, WILLIAMS RA. *Development and psychometric testing of a tool to measure missed nursing care*. J Nurs Adm 2009;39:211-9.
- 5) SIST, L, CONTINI C, BANDINI A, ET AL. *MISSCARE Survey – Italian version: findings from an italian validation study*. Ig Sanita Pubbl 2017;73:29-45.

Attività fisica, uno dei principali determinanti di salute

Il Ministero della Salute presenta le Linee di indirizzo

Chiara Finotti

È stato presentato a Roma, il 30 maggio scorso, presso il Ministero della Salute, il documento dal titolo: *Linee di indirizzo sull'attività fisica per le differenti fasce d'età e con riferimento a situazioni fisiologiche e fisiopatologiche e a sottogruppi specifici di popolazione*.

Elaborato da un tavolo di lavoro istituito *ad hoc* e formato da numerosi interlocutori fra cui l'Istituto Superiore di Sanità e il Ministero della Salute, il documento è stato approvato durante la Conferenza Stato-Regioni del 7 marzo 2019.

A livello internazionale, le Linee di indirizzo si collocano a pieno titolo nel contesto disegnato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) con il documento "Piano di azione globale sull'attività fisica per gli anni 2018-2030" e nella "Strategia per l'attività fisica 2016-2025" della Regione europea dell'OMS.

A livello nazionale, il documento risulta essere perfettamente in sintonia con i principi definiti dal programma ministeria-

le Guadagnare Salute e dal Piano Nazionale della Prevenzione (Pnp).

Il Ministero della Salute è stato infatti il coordinatore del programma denominato "Guadagnare Salute: rendere facili le scelte salutari" (D.P.C.M. 4 maggio 2007) che mira a contrastare i quattro principali fattori di rischio per le malattie croniche: scorretta alimentazione, inattività fisica, consumo di bevande alcoliche e tabagismo.

Esiste poi il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018, prorogato al 2019, che impegna tutte le Regioni a promuovere corretti stili di vita nella popolazione generale e, in particolare, nei soggetti a rischio.

Quello che è stato fatto finora ha avuto però carattere troppo settoriale e frammentario. Non ha avuto un significativo impatto sugli stili di vita. Ora le Linee di indirizzo si pongono l'ambizioso e sfidante obiettivo di superare la frammentarietà che ha caratterizzato gli interventi precedenti e di creare, attraverso un linguaggio comune, una sinergia fra i diversi interlocutori. In particolare, la promozione dell'attività



fisica, così come descritta nelle Linee di indirizzo, richiede per essere attuata un approccio multidisciplinare che preveda il coinvolgimento e il confronto fra diversi settori quali l'istruzione, lo sport, la cultura, i trasporti, l'urbanistica e l'economia.

Le Linee di indirizzo intendono fornire elementi di *policy* di sistema con un approccio per *setting* e con un'azione di contrasto alle disuguaglianze sociali e di genere. Il documento prende in esame differenti gruppi di popolazione ai quali rivolge raccomandazioni disegnate sulle esigenze dei soggetti ma la regola che vale per tutti è: "poco è meglio di niente". Inoltre, se da un lato vengono esplicitate raccomandazioni che sono declinate e diversificate a seconda del *target* al quale si rivolgono, dall'altro le Linee di indirizzo rappresentano un valido strumento, non solo per gli operatori sanitari, ma per tutti quei soggetti che sono coinvolti, a vario titolo, nella promozione dell'attività fisica delineando ruoli e competenze. In quest'ottica, decisori politici, educatori, genitori, allenatori, medici, operatori sanitari non medici, progettisti e architetti devono

collaborare al fine di promuovere l'attività fisica in tutti gli ambiti della società.

È interessante notare come nel documento l'attività fisica sia concepita come parte integrante della quotidianità non come qualcosa da "aggiungere", se rimane del tempo libero, a ciò che normalmente si fa. Gli esperti sottolineano inoltre la distinzione fra inattività fisica e sedentarietà. La sedentarietà è caratteristica di chi sta seduto per ore. Da questo punto di vista, in pericolo è soprattutto chi, per lavoro, è costretto a stare per ore incollato a una scrivania. Gli esperti consigliano di alzarsi per due minuti almeno ogni mezz'ora di lavoro per fare una breve camminata o dei piegamenti. In quest'ottica il medico di medicina generale ha un ruolo importante nell'identificare e, successivamente, educare i soggetti più sedentari.

Che cosa è l'attività fisica

Ma vediamo meglio il concetto di attività fisica. Secondo l'OMS, per "attività fisica" s'intende "qualunque movimento determinato dal sistema muscolo-scheletrico

che si traduce in un dispendio energetico superiore a quello delle condizioni di riposo". In questa definizione rientrano non solo le attività sportive, ma anche semplici movimenti come camminare, andare in bicicletta, ballare, giocare, fare giardinaggio e lavori domestici, che fanno parte della "attività motoria spontanea". Con il termine di "esercizio fisico" si intende invece l'attività fisica in forma strutturata, pianificata ed eseguita regolarmente.

I benefici dell'attività fisica

Già nell'infanzia e nell'adolescenza l'attività fisica aumenta l'autostima dei ragazzi unitamente alla loro capacità di apprendimento e di aggregazione sociale. Uno stile di vita sano fin dall'infanzia, unitamente a una corretta alimentazione, riduce il rischio di obesità infantile e di malattie croniche. Negli adulti l'attività fisica riduce il rischio di malattie croniche e migliora la mineralizzazione ossea in età giovanile favorendo, in questo modo, la prevenzione dell'osteoporosi in tarda età. Ha inoltre sorprendenti effetti positivi sulle capacità cognitive e sulla riduzione del rischio di depressione e di demenza. In età avanzata, l'attività fisica può ridurre il rischio di cadute, prevenire o ritardare l'insorgenza di patologie croniche legate all'invecchiamento e facilitare i percorsi di riabilitazione per chi ne è affetto.

Le raccomandazioni

Facendo riferimento alle indicazioni dell'OMS, il documento raccomanda che i bambini e gli adolescenti di età compresa tra i 5 e i 17 anni dovrebbero praticare almeno 60 minuti di attività fisica quotidiana di intensità moderata-vigorosa ed esercizi di rafforzamento dell'apparato muscolo-scheletrico almeno 3 volte a settimana. Quantità di attività fisica superiori a 60

minuti forniscono ulteriori benefici per la salute. L'attività fisica nei bambini e negli adolescenti include il gioco, l'esercizio fisico strutturato e lo sport e dovrebbe essere di tipo prevalentemente aerobico.

Anche i bambini affetti da patologie croniche possono e devono praticare attività fisica strutturata sulla base delle loro condizioni di salute. È compito del medico specialista che li segue indicare il tipo e l'intensità dell'attività fisica da proporre. La prima figura professionale coinvolta è il medico di riferimento per la patologia specifica, che deve immaginare il piccolo calato nella sua realtà al di fuori dell'ospedale, alle prese con la vita normale e con normali aspettative. Deve essere in grado di proporre la pratica di un'attività fisica allo scopo di migliorare il benessere psicofisico del suo paziente, senza aspettare di essere sollecitato dal paziente o dalla famiglia.

Per quanto riguarda gli adulti, le raccomandazioni dell'OMS sull'attività fisica consigliano di svolgere nel corso della settimana un minimo di 150 minuti di attività aerobica d'intensità moderata oppure un minimo di 75 minuti di attività vigorosa più esercizi di rafforzamento dei maggiori gruppi muscolari 2 o più volte a settimana. Ciò può essere realizzato, ad esempio, at-





traverso 5 sessioni di esercizio a settimana della durata minima di 30 minuti oppure svolgendo almeno 25 minuti di esercizio di intensità vigorosa per 3 volte a settimana.

Salvo alcune condizioni cliniche in cui l'esercizio fisico è assolutamente controindicato, secondo l'OMS, gli adulti *over 65* anni dovrebbero svolgere almeno 150 minuti alla settimana di attività fisica aerobica di moderata intensità o almeno 75 minuti di attività aerobica a intensità vigorosa o una combinazione equivalente di attività con intensità moderata e vigorosa. È raccomandato inoltre associare esercizi di rafforzamento dei maggiori gruppi muscolari 2 o più volte la settimana nonché attività per migliorare l'equilibrio e prevenire le cadute 3 o più volte la settimana per coloro che hanno una ridotta mobilità.

Per questa fascia di età, è possibile mantenere uno stile di vita attivo anche attraverso le consuete attività della vita quotidiana come fare le pulizie in casa, fare degli acquisti, preparare i pasti, attività ricreative e di svago. L'attività fisica rappresenta inoltre per l'anziano un'opportunità di socializzazione, basti pensare ai cosiddetti "Gruppi di cammino", un'iniziativa nell'ambito della quale un gruppo di per-

sone si ritrova due-tre volte alla settimana per camminare lungo un percorso urbano o extraurbano, facilmente organizzabile e a costi ridotti o nulli.

In assenza di condizioni patologiche particolari anche le donne in gravidanza possono svolgere attività fisica. Le future mamme dovrebbero svolgere almeno 150 minuti di attività fisica di intensità moderata ogni settimana (o 30 minuti per 5 giorni) durante tutta la gravidanza. Si consiglia di cominciare in modo molto leggero e di aumentare gradualmente fino a raggiungere i 30 minuti al giorno, procedendo con buon senso e senza eccedere. Le attività migliori sono quelle aerobiche come passeggiate o nuoto. Sono consigliati anche ginnastica dolce, esercizi in acqua, yoga e pilates, modificati e adattati per facilitarne l'esecuzione.

L'attività fisica è una potente arma contro stress, depressione e ansia con effetti sorprendenti sull'umore. Ha poi un ruolo determinante anche nell'ottica dell'inclusione sociale. Può rappresentare, infatti, un utile strumento rieducativo nell'ambito di attività di recupero nel caso di situazioni di disagio sociale comprese quelle legate alla dipendenza da nicotina, alcool o droga.

Nel trattamento della dipendenza l'attività fisica porta benefici nell'allungamento dei tempi di astinenza e nella riduzione dei sintomi e degli stati ansioso-depressivi. Questi effetti vengono rilevati indipendentemente dal tipo di attività fisica svolta e dall'intensità. Promuovere un corretto stile di vita porta i soggetti che si trovano in condizioni di disagio a fare scelte corrette per la loro salute. Tutto ciò facilita il loro reinserimento nella società.

Insomma, le prove di efficacia non mancano così come le indicazioni circa tempi e modi. Non abbiamo più scuse per dire no all'attività fisica.

Respiro e parola

Salvatore Lo Bue

Il **respiro** è una linea di confine, l'unica azione del vivere che ogni istante contempla il guadagno e la perdita, l'ascesa e la caduta, la vita e la morte.

Il respiro è energia che si acquista e potenza che abbandona, uno spirare dentro se stessi che costruisce il tempo della nascita e uno spirare fuori da se stessi che simbolicamente significa il tempo dell'abbandono.

Il respiro è l'infinita ripresa della vita nel suo atto fondamentale che mille volte si ripete e non è mai abituale, che insegna come ogni istante noi viviamo e moriamo, ci acquistiamo e ci perdiamo, siamo e non siamo, in un perenne congiungersi degli opposti che riempiendo e svuotando i polmoni mettono in scena lo stesso essere della vita che si mantiene e gioisce del succedersi fatale e felice di due movimenti che sanno di eterno.

Perché il respiro è la vita stessa.

Il sacro movimento.

L'originario *pnèuma*.

Lo stesso che lo spirito.

Lo stesso che l'anima.

Lo stesso che la parola.

Lo stesso principio di ogni essere.

Non sembri dunque una eccessiva forma di sentimento metafisico la presenza, su una rivista che nel titolo è essa stessa rigorosamente interessata al simbolico oltre che allo spirito critico e scientifico, di riflessioni che attingono ai testi e alle opere che hanno costruito sul respiro la loro identità. Complesso è il legame che unisce il termine *pnèuma* ai momenti di fondazione di tutte le religioni, perché in principio cosa è l'universo se non il respiro di Dio?

Come non immaginare questa condizione originaria, quando tutto dal caos cominciò a emergere e tutto nel respiro creatore del primo essere? Respirando, divenuto vita essendo Egli Vita, creò quella che noi chiamiamo terra e quello che noi chiamiamo cielo: ma questo atto non fu sufficiente a dare forma al creato. La terra nata dal respiro di Dio era senza forma, priva di ogni vera consistenza, soltanto materia generata.



tuja66 (rielab. da Sintex Servizi)

E seppur già creati, il cielo e la terra erano senza luce, non visibili, non comprensibili, non determinati nella loro essenza.

Lo spirito di Dio (*pnèuna theoù*) si librava sulle acque, sul creato non ancora perfetto, sulla terra oscura e dinanzi al cielo senza storia, consapevole, quasi, che il respiro non è tutto, che il semplice atto di creazione non produce altro che vuoto e oscurità se non interviene, protagonista vera della vita e di ogni creazione, la *Parola*, figlia – e insieme madre – dello stesso spirito di Dio.

Che cosa infatti significa, il nostro respirare, se non la possibilità di dare forma alla nostra anima, di rendere presente il nostro essere attraverso la *voce*?

Non fu sufficiente allora a Dio il solo creare. Il *poién* non poteva produrre né identità né visibilità e forma, ma solo l'emersione dal *Caos* del cielo e della terra. Fu necessario, come insegna il libro della Genesi, l'*eipen*, il dire, il *disse* che pronuncia il

Theòs. Soltanto allora il respiro acquisisce il suo tratto ontologico e tutto ha forma perfetta e senso ultimo nel respiro che si è fatto parola.

Che cosa sarebbe il respiro senza la parola? Sarebbe come pensare il corpo senza anima e la mente senza pensieri, un alfabeto senza lettere, un calcolo senza numeri: allo stesso modo di un creatore senza creature. Per ciò la Pneumologia non è solo la scienza che regola il giusto ordine e governa l'equilibrio del respiro: essa è la scienza che consente l'equilibrio, determina il giusto procedere degli atti che generano la vita, dispone la soluzione dei problemi che possono condizionare il pensiero e la parola stessa. Essa è anche una sorta di originaria scienza dell'anima prima che l'anima prenda forma e ordini il caos, la primigenia cura del ritmo che consente di vivere.

Così come, secondo il rigore del racconto biblico, non è pensabile e divisibile l'essere che crea dall'essere che dice, allo stesso

modo non è concepibile l'idea si *pneuma* senza l'idea di *logos*. E non sembri, questa citazione, fuori tema in un discorso che voglia andare fino in fondo al solenne mistero che è a fondamento del respiro. Noi siamo il nostro respiro. L'immobilità della morte è assenza di respiro, il cambio di residenza (come sosteneva Platone nella *Apologia di Socrate*) che essa comporta, avviene quando il respiro cessa e verso altro *pneuma* l'anima volge il suo viaggio. Spirare è il respiro che ci abbandona, così come **re-spirare** in vita significa confermare ogni istante di essere in vita. Allora diventa ovvio ritornare cartesiani, aggiungendo però che il *cogito ergo sum* è possibile soltanto a una condizione: che sia anticipato con tutta evidenza da un **respiro ergo sum** che è il fondamento stesso del *cogito*. Noi siamo ontologicamente esseri respiranti. La vita è misurata dal ritmo della inspirazione e della espirazione. Poi, soltanto perché siamo naturalmente così,

naturalmente nel fiato che regge la nostra vita interiore è condensato il senso di tutta la nostra esistenza umana. Nella voce, nel suono, nella parola infine il ritmo primario si muta in perfetta armonia: e l'anima appare nel mistero di quella parola che è il compimento stesso della creazione.

La cultura occidentale pone questo principio, ma poi dimentica i corollari che a questo principio attengono. Per questo motivo non è presente o viva, nel corso della nostra storia, nessuna educazione al respiro, nessuna scienza che sappia insegnare la complessa realtà del respirare. Sarà compito della cultura orientale, indiana soprattutto, inventare nuovi orizzonti e a consegnare all'umanità una nuova sapienza che, fuggendo a ragioni puramente teologiche, sceglierà di umanizzare il divino respiro che è in noi e codificarlo in precise regole e movimenti. Di questo parleremo nel prossimo scritto, attingendo alla tradizione vedica.



VIVISOL
Home Care Services

VIVISOL Home Care Services per una migliore qualità della vita.

VIVISOL fornisce servizi per la gestione delle terapie domiciliari a oltre 300.000 pazienti in Europa ogni giorno.

Il desiderio di **VIVISOL** è quello di poter offrire una **migliore qualità della vita**, permettendo al paziente di vivere a casa propria con i propri familiari con la sicurezza di un servizio efficace, rapido e sempre disponibile. **VIVISOL** pone nella **qualità dei servizi offerti e nella sicurezza degli assistiti** a lei affidati i cardini del proprio modello di sviluppo.

Terzo operatore europeo e parte del Gruppo Sol, multinazionale italiana con sede a Monza e quotata alla borsa di Milano, **VIVISOL** fornisce servizi di Ossigenoterapia, Ventiloterapia, Diagnostica e Cura della Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno, Nutrizione Artificiale, Telemedicina, Ausili e Presidi Antidecubito.

MARRIST. IT/REV00.2015

La valutazione HTA dei dispositivi medici

Alberto Iotti

Lo scorso 22 marzo, l'allora Ministro della Salute, Giulia Grillo, ha presentato in conferenza stampa il *Documento in materia di Governance dei dispositivi medici*, illustrando la linea che il Governo intendeva seguire nella valutazione degli strumenti sanitari che sempre più popolano gli ambienti ospedalieri, gli ambulatori dei professionisti e le case dei pazienti. La necessità impellente di creare un meccanismo di analisi efficace ed efficiente per l'inclusione dei dispositivi medici (DM) nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN) era – ed è – data dalla crescita accelerata del numero degli strumenti sul mercato, dalla spinta che le aziende produttrici esercitano e dalla conseguente richiesta da parte degli operatori sanitari.

Ne abbiamo parlato con il prof. Giandomenico Nollo, Professore Associato di Bioingegneria dell'Università degli Studi di Trento e membro del Consiglio Direttivo della Società Italiana di *Health Technology Assessment* (SIHTA).

Professor Nollo, prima di tutto quale valore effettivo va attribuito al *Documento di Governance*?

Credo che vada considerato come un piccolo ma importante pezzo del grande puzzle del programma nazionale. È un

Presidente Runtimes Scientific Education and Communication, Modena, alberto.iotti@runtimes.it

documento di indirizzo e di sintesi che rimarca le linee già tracciate in precedenza. In particolare evidenzia la centralizzazione del sistema HTA nazionale, prevedendo il coinvolgimento operativo delle Regioni nell'applicazione dei metodi di valutazione e nella raccolta dei dati necessari. A tal fine, nel giugno scorso, è stato emesso il bando per l'istituzione dei Centri Collaborativi Accreditati, entità regionali che avranno il compito di svolgere queste funzioni.

Qual è lo stato dell'arte nella valutazione dei dispositivi medici ante il *Documento governativo*?

Non c'è esattamente un prima e un dopo, perché il Documento definisce degli strumenti che sono di fatto già in essere. Ad esempio, la nuova certificazione dei dispositivi medici, già attiva, o la banca dati e il repertorio dei dispositivi, già esistenti e che dovranno fondersi in unico *database*. Anche riguardo ai processi di valutazione esiste dal 2015 il Programma Nazionale per l'HTA definito nel Patto per la Salute. Tuttavia, al momento, solo pochi dei passi previsti sono stati effettivamente compiuti.

Quali criticità intravede nell'applicazione del Documento?

La criticità principale riguarda le risorse che occorrono per mettere in pratica il programma. L'HTA richiede un impegno

elevato e continuativo, a maggior ragione se i tempi di valutazione devono essere rapidi. Lo stesso vale per la sorveglianza degli eventi avversi derivati dall'uso di dispositivi medici. Per mettere in essere un sistema stabilmente attivo in grado di far fronte alle esigenze è quindi necessario un apparato adeguato e il coinvolgimento effettivo delle Regioni.

Tutto ciò può realmente favorire la diminuzione della spesa sanitaria?

Mi sembra difficile ipotizzare che la riduzione della spesa sanitaria possa passare attraverso la diminuzione degli investimenti in dispositivi medici e tecnologie. Anzi, è probabile che tale voce andrà ad aumentare la sua incidenza sul bilancio del SSN. L'utilizzo dei dispositivi è in costante crescita e le tecnologie progrediscono costantemente così come la richiesta di salute da parte della popolazione. L'obiettivo è ottimizzare la spesa, gli indicatori ci mostrano una situazione attuale di disomogeneità tra le Regioni, di mancanza di definizione e controllo delle priorità. L'adozione di dispositivi realmente innovativi e prioritari, anche nel caso determini un costo diretto aggiuntivo, può portare a benefici tali da giustificarne, anche sul piano economico la spesa. Bisogna puntare a spendere meno non sul dispositivo ma sulla gestione globale della malattia.

Come dovrebbe funzionare il processo di valutazione?

L'ipotesi in campo è quella di disporre di una rete regionale integrata di Centri Collaborativi in grado di sviluppare i *report* HTA necessari in tempi contenuti e di un sistema nazionale che definisca le priorità e integri i contributi regionali. Ma per renderlo realmente operativo si dovrà far leva su diversi attori: professionisti sanitari e strutture aziendali locali, da coinvolgere



opportunamente e da valorizzare nelle loro esperienze e competenze, nonché i produttori di tecnologia che già in fase di progettazione del dispositivo possono attivare modelli di valutazione multidimensionale, sviluppando il cosiddetto *early health technology assessment*, tenendo conto della valutazione a cui sarà sottoposto lo strumento in fase di accreditamento e agendo di conseguenza nel suo sviluppo e nella generazione dei dati che ne dimostrino il valore aggiunto effettivo. Va anche considerato che, a differenza dei farmaci, il ciclo di vita dei dispositivi medici è abbastanza breve, quindi i tempi rappresentano un fattore importante e i ritardi nei processi di approvazione possono causare alle aziende danni economici notevoli sotto questo punto di vista.

Il panorama dei dispositivi è molto vasto e va dai piccoli strumenti alle grandi macchine. Come è possibile conciliare queste diversità nell'istituire processi di valutazione?

Il processo di valutazione in sé non cambia in funzione del dispositivo da esaminare. In primo luogo è necessario definire delle priorità, ovvero individuare quali sono gli strumenti per i quali la valutazione è più urgente. L'analisi dei costi va fatta

in funzione della popolazione su cui sarà applicato il dispositivo, perché se anche lo strumento ha un costo contenuto, ma viene moltiplicato per un elevato numero di pazienti è chiaro che la spesa complessiva risulterà alta. Poi vanno valutati l'impatto della malattia e le risorse da impiegare.

Riguardo ai dispositivi, anche il processo di informazione degli operatori sanitari va ripensato?

Attualmente si crea una sorta di corto circuito che porta a un'informazione spesso confondente. La costituzione di reti regionali coinvolgenti le aziende sanitarie locali e in grado di far convergere le richieste può sicuramente contribuire a migliorare il processo informativo. In linea di principio, rispetto agli usi attuali, in un procedimento ottimale la proposizione di un nuovo strumento andrebbe sottoposta, da parte dell'azienda produttrice, al Centro regionale e questo dovrebbe avvalersi dei clinici come valutatori specialistici.

Un elemento fondamentale nelle valutazioni HTA è costituito dai dati reali. Come è possibile integrare le diverse fonti di dati esistenti?

Oggi la tecnologia arriva prima dei modelli che dovrebbero gestirla quindi difficilmente il modello riesce ad adeguarsi alle innovazioni. I dati generati dai vari strumenti sono strutturati in modo disomogeneo, poiché provenienti da sistemi proprietari. Ciò ne rende di fatto impossibile l'integrazione e di conseguenza anche l'interpretazione. Per garantire risultati leggibili e utili è necessario identificare, per ciascuna patologia, degli standard nella struttura dei dati ai quali i produttori devono attenersi. Una sorta di certificazione di idoneità indispensabile ai fini dell'accreditamento del nuovo strumento. Inoltre, il modello gestionale deve prevedere piatta-

forme unificate in grado di accogliere i dati e di elaborarli per fornire le indicazioni che occorrono ai fini delle valutazioni.

Qual è il ruolo di SIHTA in questo cambiamento?

SIHTA ha storicamente contribuito a diffondere la cultura della valutazione delle tecnologie sanitarie e della decisione informata. L'associazione ha compiuto, fin dalla sua fondazione, passi importanti includendo nel proprio organigramma anche i rappresentanti delle imprese produttrici per allargare i propri orizzonti e coinvolgere attivamente tutti gli *stakeholder* del sistema. Un passaggio importante, in tal senso, sarà il coinvolgimento del cittadino, la cui informazione corretta, come rimarcato anche nel *Documento di Governance*, rappresenta un tassello fondamentale anche sul fronte dell'impiego dei dispositivi medici. La conferenza nazionale di quest'anno (Milano, Palazzo Regione Lombardia; 10-11 ottobre 2019) è proprio dedicata al riconoscimento dei ruoli di tutta la filiera di produzione del bene salute nella formazione di processi di decisione informata.

Sintetizzando la tematica affrontata, il documento ministeriale vuole certamente essere una guida e uno stimolo ad accelerare il processo di ammodernamento del sistema di valutazione e gestione dei dispositivi medici. L'esigenza di dotarsi di strumenti in grado di controllare la spesa sanitaria e al tempo stesso garantire l'innovazione rendono però il tempo a disposizione stringente, e la definizione di soggetti, ruoli, compiti e risorse non può attendere oltre. In tutto ciò, l'HTA rappresenta il mezzo per raggiungere gli obiettivi, ma è ovvio che affinché ciò si realizzi occorre che tutte le parti remino nella stessa direzione.

La nascita della bioetica

Franco M. Zambotto

Si tramanda, nel mondo accademico, la nozione che il lemma bioetica sia stato coniato dal cancerologo americano di origine olandese Van Rensselaer Potter il quale attribuì a tale disciplina un significato scientifico-ecologico¹. Van Rensselaer Potter pose il *focus* in modo specifico non sulla medicina umana, ma sull'intero contesto ecologico. Nell'accezione scientifico-ecologica quindi la bioetica venne proposta come combinazione di tutte le scienze biologiche con tutte le varie forme delle scienze umanistiche.

L'*end-point* primario della bioetica, così intesa, è fornire ai decisori politici del pianeta una griglia di priorità di scelta per massimizzare le probabilità di sopravvivenza della specie umana e degli ecosistemi. Il saggio di Potter in cui per la prima volta si legge la parola bioetica risale al 1970².

Questa impostazione della materia o, per meglio dire, questa epistemologia della "disciplina nuova" venne ulteriormente precisata nel 1971, anno in cui venne dato alle stampe il libro *Bioethics: bridge to the future*, sempre a firma di Potter. Il termine *bridge* significava che la bioetica avrebbe dovuto assumere una funzione di ponte fra

le scienze sperimentali e le scienze umane. A causa della sua radice epistemologica, il modello culturale di bioetica proposto da Potter è detto anche "modello biocentrico globale".

Ma, scavando nella letteratura passata, è stato scoperto che nel 1926 il teologo protestante Fritz Jahr (nato ad Halle nel 1895 e morto nel 1953) definì il concetto europeo di bioetica, nella sua accezione più ampia, nel *paper* dal titolo *Wissenschaft vom Leben und Sittenlehre*, ossia *La Scienza della vita e l'etica*, pubblicato sul giornale *Die Mittelschule* dedicato alla scuola media superiore.

Jahr combinò, per primo quindi nella cultura europea, una simbiosi fra scienza ed etica proponendo di inserire nell'educazione scientifica scolastica il sistema dei valori morali.

Nel 1927, quasi mezzo secolo prima che queste idee affiorassero nella cultura nordamericana, egli sviluppò la sua idea sul giornale *Kosmos* come una obbligazione morale non solamente verso gli umani, ma anche verso tutti gli esseri viventi e diede a essa forma di imperativo categorico kantiano con le parole: «Considera ciascun essere vivente, per principio etico, come un fine in se stesso e trattalo come tale per quanto ti è possibile».

¹Primario emerito di Pneumologia, ULSS I Dolomiti, Feltre, francomariazambotto@icloud.com



Con questa formulazione, egli pose le basi per una visione bioetica molto più larga di quella poi emersa negli Stati Uniti, fondata sul paradigma dell'alleanza terapeutica medico-paziente che, a sua volta, derivava dallo spostamento del *focus* etico dal tradizionale paternalismo medico sull'autonomia del paziente, oggi diventata prepotentemente dominante anche sullo stesso paternalismo con grave squilibrio della relazione terapeutica. Anche il medico, infatti, a causa della sua natura professionale, ha delle finalità intrinseche alle quali è moralmente obbligato.

Andando ancora oltre, Fitz Jahr lanciò un ponte per passare la grande valle che si era creata fra la filosofia morale e le scienze sperimentali. Egli osservò che l'uomo faceva generalmente un uso moralmente ineccepibile delle nuove scoperte e che la metodologia della ricerca era a sua volta inconfutabile. Il teologo osservò, inoltre, che iniziavano però abusi rilevanti sia nella

metodologia di studio sia nell'uso pratico della scienza verso l'uomo e specialmente verso l'ambiente.

Facendo ciò egli rese invisibili i confini fra la sofferenza umana e quella animale, inserendosi nella tradizione di Charles Darwin (1809-1882). Jahr introdusse il suo concetto di bioetica per rivalutare il comportamento umano nel contesto del progresso scientifico e tecnico.

La sua teoria è l'esatto contrario dell'antropocentrismo fondato sulla idea che l'uomo, col cervello molto sviluppato e dotato di ragione, considera se stesso come l'orgoglio della Creazione.

Jahr piuttosto suggerisce una prospettiva fisiocentrica, usando un linguaggio degli antichi filosofi greci, ovvero biocentrica usando il linguaggio dei contemporanei, molto utile per gestire tutte le possibilità tecniche offerte dal progresso scientifico del XXI secolo, il nostro secolo.

Nel suo scritto *Wissenschaft vom Leben*

und Sittenlehre egli stressò il concetto che esiste un legame molto stretto fra biologia e antropologia filosofico-teologica evidenziato con sempre maggior chiarezza nella medicina e nella psicologia.

La sperimentazione animale, i test ematologici, le ricerche sulle componenti del siero, la biologia molecolare sono visti come indicatori del suddetto *link*.

Questa conclusione si riferisce alle similarità fra umani e certi primati già postulate da Darwin nel suo libro *The Origin of Species* edito nel 1859.

Su queste basi si erge la nozione che l'aumento delle conoscenze circa la Natura deve essere accompagnato da una consapevolezza del valore – leggesi dignità – di ogni azione volta alla protezione della vita organica.

Il concetto kantiano di dignità ebbe grande importanza nel pensiero di Jahr. Questo concetto sta tuttora alla base di tutte le carte del biodiritto internazionale e si può esprimere con la terza formula dell'imperativo categorico: «Agisci in modo da trattare l'umanità, nella tua persona e nella persona di chiunque altro, sempre al contempo come un fine e mai come un mero mezzo».

Jahr adottò la terza formulazione kantiana e la estese oltre l'umano a tutte le specie viventi in Natura.

Considerando solamente la biologia umana questo approccio ha un enorme impatto morale specialmente nelle questioni delle diagnosi e terapie prenatali, nelle diagnosi preimpianto, nelle terapie di fine vita, nelle cure palliative, nel prelievo e donazione di organi, nel *management* dei trapianti, nella definizione di morte cerebrale, nella gestione della eutanasia, nella gestione del suicidio medicalmente assistito, nella produzione dei farmaci bio-tecnologici, nella pressione degli antibatterici e degli an-

tivirali sulle specie microbiologiche, nella costruzione di organi bioingegnerizzati.

La definizione di bioetica proposta da Jahr contiene un certo numero di restrizioni che sono cruciali nella applicazione dell'imperativo categorico. La validità universale dell'imperativo viene messa in discussione di fronte a certe situazioni imposte dal progresso delle conoscenze. Essa è facilmente applicabile laddove le circostanze consentano di farlo.

Ma laddove, come per esempio nella microbiologia e nella botanica in cui tutte le forme di vita dovrebbero essere trattate come fini in se stesse, emergessero situazioni critiche per gli umani il rispetto dell'imperativo kantiano troverebbe dei limiti nella profondità di applicazione e nel tempo di applicazione.

Del resto anche con gli umani ci si trova spesso in circostanze tali da richiedere un particolare discernimento nelle scelte diagnostico-terapeutiche.

Con queste avvertenze Fritz Jahr³ stabilisce una *guideline* etica e propone di educare un'attitudine culturale alla consapevolezza etica e alla responsabilità pratica riguardo alle questioni emergenti dalla scienza e dalla medicina contemporanea. Nello stesso tempo egli pose le fondamenta di una bioetica comprensiva della compassione, della simpatia e della empatia, sentimenti oggi non estranei nemmeno alla medicina veterinaria.

Bibliografia

- 1) REICH WT. Il termine "bioetica". *Nascita, provenienza, forza*. Itinerarium 1994;2:33-71.
- 2) POTTER VR. *Bioethics: the science of survival*. *Perspect Bio Med* 1970;14:120-53.
- 3) STEGER F, Fritz Jahr's (1895-1953) *European concept of bioethics and its application potential*. *Jahr* 2015;6:215-22.

Dalla Tisiologia alla Pneumologia del futuro

Claudio F. Donner

La Pneumologia è nata all'inizio della seconda metà del secolo scorso dalle solide basi della Tisiologia che era sorta e aveva svolto un ruolo primario nei decenni precedenti, grazie al decisivo supporto fornito dai drammatici dati epidemiologici di incidenza e prevalenza.

Esauritosi il compito storico della Tisiologia era necessario traghettare nel migliore dei modi il notevole *background* acquisito verso i lidi della onnicomprensiva moderna Pneumologia senza perdere il retaggio, i contenuti clinico-scientifici e l'immagine sia nazionale sia internazionale che la Tisiologia ci aveva consegnato.

La trasformazione non è stata facile e indolore in quanto gli "uomini" giocano un ruolo determinante in ogni processo di trasformazione e molti purtroppo, anche per questioni anagrafiche, si dimostrarono troppo legati al passato e poco propensi all'innovazione. La Fisiopatologia Respiratoria ha caratterizzato i primi decenni di questo processo fornendo adeguati conte-

nuti scientifici e solida immagine culturale a una materia in fase di profonda evoluzione: sono stati anni formativi e a tratti "epici" per la qualità delle iniziative scientifiche e il fermento culturale che hanno caratterizzato gli anni Sessanta e Settanta.

Verso la metà degli anni Ottanta lo slancio dinamico della Fisiopatologia si è arrestato: nuovi orizzonti di ricerca, prima nell'ambito della biologia cellulare e poi in quello della biologia molecolare e della genetica, si sono rapidamente imposti.

D'altro canto, nuove componenti si sono aggiunte, a cavallo tra gli anni Novanta e il nuovo millennio, al bagaglio culturale della nostra materia, in particolare la gestione dell'insufficienza acuta (terapia subintensiva respiratoria) e cronica (ossigenoterapia e ventiloterapia domiciliare a lungo termine) d'organo, la diagnosi e il trattamento dei disturbi respiratori del sonno e la rapida evoluzione delle tecniche di diagnostica e interventistica endoscopica.

La Pneumologia ha costituito negli ultimi decenni un'area specialistica piuttosto "chiusa" con scarsi rapporti interdiscipli-

nari, che ha visto gradualmente eroso il proprio spazio clinico-scientifico da numerose branche specialistiche con parziali interessi comuni e aree di sovrapposizione di intervento. Di tutto questo ci siamo spesso lamentati tra di noi quando ci hanno “chiuso” o “ridimensionato” un’unità operativa pneumologica o specialisti affini sono entrati in nostre aree di intervento clinico o scientifico. Questo atteggiamento ha portato a una sempre maggiore chiusura verso l’esterno: l’immagine che mi viene in mente in modo naturale è quella di una guarnigione asserragliata in un fortino che di giorno in giorno perde posizione e organico effettivo!

Lo Pneumologo moderno deve essere conscio che il confronto clinico e scientifico con le altre branche specialistiche che hanno sovrapposizioni con la Pneumologia è fondamentale al fine di trasformare una conflittualità perdente in una reale e profi-

cua collaborazione paritetica e vincente.

Ciò purtroppo non è automatico, in quanto presuppone una professionalità e un retroterra culturale con i quali forse alcuni dei nostri Colleghi non vorranno “confrontarsi”, ma chi lo farà contribuirà a un rilancio epocale della nostra materia.

Dobbiamo dimostrare di avere la capacità di progettare studi realmente trasversali coinvolgendo la/le specialità di competenza specifica e, in modo “realmente e finalmente paritetico”, la Medicina Generale e di realizzare con loro linee guida e standard operativi adeguatamente discussi e condivisi.

Solo in questo modo, con una propositività che parta dall’area respiratoria, potremo allargare i nostri ambiti e uscire dall’“assedio” gestendo la situazione con la sicurezza e la positività di chi è consapevole dei proprio mezzi clinici e culturali: questo ci consentirà di “occupare” con la forza



della professionalità e della cultura specialistica aree sempre più ampie e di allargare il nostro impatto senza conflittualità ma in nome di un sinergismo che finora la nostra specialità non ha spesso avuto la capacità e la forza di proporre e realizzare.

Sono profondamente convinto che questa sia la strada da percorrere: il futuro ce lo dobbiamo costruire non chiudendoci ma aprendoci al confronto, prima di tutto al nostro interno, poi con tutti quelli che si occupano a vario titolo della disciplina. Su queste basi, l'auspicio è che la Pneumologia sappia fornire una grande interpretazione interdisciplinare della Medicina Respiratoria: forse dopo la transizione da Tisiologia a Pneumologia siamo prossimi a un momento di positiva e decisiva evoluzione della nostra materia.

Il rapido progresso tecnologico e scientifico sta infatti portando a mutamenti radicali nella gestione delle malattie respiratorie. La possibilità di raccogliere ed elaborare grandi numeri di dati, consente sempre più un confronto delle informazioni relative al singolo paziente con quelle di enormi coorti di pazienti, volto a identificare le migliori procedure diagnostiche e terapeutiche per l'individuo specifico.

La ricerca scientifica sta conducendo a una radicale trasformazione dei punti chiave delle attuali modalità di assistenza sanitaria. Le tecnologie disponibili consentono di registrare attività e funzioni del paziente nel suo quotidiano e di integrare le abitudini di vita con le attività del paziente e i parametri biologici. L'attuale diagnostica ambulatoriale ospedaliera potrà essere in gran parte integrata da questi dati con informazioni acquisite nel contesto domiciliare.

È peraltro evidente che determinati atti diagnostici e terapeutici saranno peculiari del ricovero ospedaliero ma anche in que-

sto caso la tecnologia condiziona l'approccio attuale. La diagnostica per immagini potrà in parte sostituire le procedure endoscopiche; le stesse procedure biotiche potrebbero essere in molti casi sostituite da immagini a risoluzione microscopica ottenute in modo non invasivo e affiancate a tecniche evolute di analisi dei metaboliti volatili dell'esperto. L'accesso in ospedale sarà un atto decisamente ottimizzato in termini di tempistiche e modalità. La gestione stessa dell'acuzie (ad esempio il supporto ventilatorio nell'insufficienza respiratoria) rappresenterà un momento di un processo di cura che troverà organizzazione e realizzazione anche a livello domiciliare con un completo controllo dei dati e delle regolazioni da remoto. La rete dati sarà il punto di partenza della personalizzazione delle cure; consentirà infatti di individuare pazienti suscettibili di trattamenti specifici, di modulare nel tempo gli interventi, di valutare benefici clinici o l'insorgenza di effetti collaterali, di modulare gli interventi riabilitativi e dietetici.

Il futuro della Pneumologia è ormai una componente del nostro presente.

Bibliografia di riferimento

- BRAIDO F. *La Pneumologia nell'ospedale del futuro*. Sanità24-Il Sole 24 Ore, 11 aprile 2019.
- DONNER CF. *Quale futuro per la Medicina Respiratoria?* Pneumorama 2004;34:20-2.
- DONNER CF. *Un gran consulto sui mali del respiro*. La Repubblica Salute 2006;483:25.

LA GL●BALIZZAZIONE E LE NUOVE FR●NTIERE IL CONFRONTO E LE PROPOSTE DELLA PNEUMOLOGIA ITALIANA

Endorsement



13 | 16

NOVEMBRE
2019



FIRENZE FORTEZZA DA BASSO

WWW.PNEUM●LOGIA2019.IT

A I P O 
RICERCHE

Via Antonio da Recanate, 2 | 20124 MILANO
Tel. +39 02 36590364 | Fax +39 02 67382337
congresso@pneumologia2019.it

seguici su



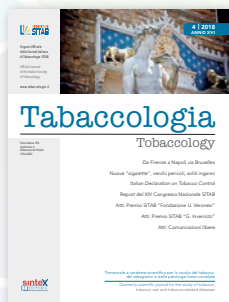
La strada che porta
alla conoscenza è una
strada che passa per
dei buoni incontri.
Baruch Spinoza



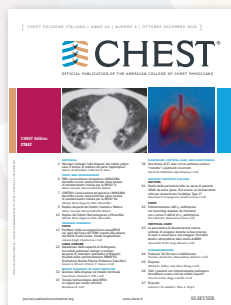
Trimestrale per
professionisti
dell'area
pneumologica,
strumento di
formazione e
aggiornamento
multidisciplinare



Trimestrale di
informazione,
prevenzione e
benessere, rivolto
prevalentemente
al cittadino/
paziente, quale
strumento di
educazione a un
corretto stile di
vita



Rivista
trimestrale di
SITAB dedicata
allo studio del
tabagismo
e delle patologie
fumo-correlate



Rivista scientifica
a elevato
interesse clinico
che pubblica in
lingua italiana
una selezione
di articoli della
prestigiosa rivista
internazionale
Chest

Una realtà dinamica e qualificata che crede
nella sinergia delle competenze:
collegare risorse diverse per dare
il passo al cambiamento!

Visita la sezione
Editoria del sito
www.sintexservizi.it