

Pneumorama

Rivista Trimestrale per professionisti dell'area pneumologica - Anno XXV - Numero 100 | **Autunno 2020** | www.sintexservizi.it | Poste Italiane S.p.a. - Spedizione in abbonamento postale 70% - LO/BG



ISSN 1970-4925



- 19** **Biopsia eco-guidata della parete toracica**
G. Balconi
- 23** **La sindrome obesità-ipoventilazione**
C.R. Sacco
- 32** **Concentratore di ossigeno: a chi, quando e perché**
S. Marino
- 49** **La gestione delle cronicità respiratorie:
criticità prima e dopo la pandemia COVID-19**
F. De Michele
- 57** **La diagnosi: un modo di cercare la verità**
F.M. Zambotto



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

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

Collezione Video - aipotube
IL CANALE AIPO SU YOUTUBE

Direttore Scientifico | Giuseppe Insalaco (PA)

Redazione | Stefania Cerri (MO), Maurizio Cortale (TS), Davide Croce (Castellanza - VA), Renato Cutrera (RM), Fabrizio Dal Farra (Bassano del Grappa - 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 66790460
direzione@sintexservizi.it

Stampa | Roto3 Industria Grafica, Castano Primo (MI)

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

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

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

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

Direzione, redazione e amministrazione | SINTEX EDITORIA
via Antonio da Recanate, 2 - 20124 Milano
Tel. +39 02 66790460
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 ottobre 2020

www.sintexservizi.it



sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità



IV WORKSHOP NAZIONALE REGISTRO ASMA GRAVE

Venerdì
27 Novembre 2020
ore 14.00 - Durata 3 ore

Sabato
28 Novembre 2020
ore 09.15 - Durata 3 ore

 **FAD SINCRONA**
CORSO EROGATO IN DIRETTA WEB TRAMITE PIATTAFORMA MULTIMEDIALE

ID ECM **303260**
Crediti **13,5**
Provider AIPO 5079

Figura professionale
Medico-Chirurgo
Discipline accreditate
Malattie dell'Apparato Respiratorio, Allergologia ed
Immunologia clinica, Geriatria, Medicina Interna

BOARD SCIENTIFICO AAIITO - AIPO-ITS

Leonardo Antonicelli, Ancona
Maria Beatrice Bilò, Ancona
Fausto De Michele, Napoli

Claudio Micheletto, Verona
Antonino Musarra, Reggio Calabria
Adriano Vaghi, Milano

Consulta il programma e partecipa gratuitamente

VISITA IL SITO: **www.aiporicerche.it**

Con la sponsorizzazione non condizionante di



EDITORIALE	Percorsi e ripartenze G. Insalaco	5
CHIRURGIA TORACICA	Iter diagnostico terapeutico dell'empima pleurico M. Torre	7
MEDICINA INTERNA	Dalla ricognizione alla riconciliazione della terapia farmacologica F. Galtarossa, A. Sacchetta	10
ONCOLOGIA	La biopsia liquida nel <i>non-small cell lung cancer</i> A. Audisio, A. Samuelli	13
RADIOLOGIA ECOGRAFIA	Biopsia eco-guidata della parete toracica G. Balconi	19
DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO	La sindrome obesità-ipoventilazione C.R. Sacco	23
MALATTIE OSTRUTTIVE DEL POLMONE	Ruolo dell'infiammasoma NLRP3 nelle patologie ostruttive del polmone C. Cipollina	28
INSUFFICIENZA RESPIRATORIA	Concentratore di ossigeno: a chi, quando e perché S. Marino	32
PEDIATRIA	I farmaci biologici nella gestione dell'asma pediatrico: a che punto siamo? M. De Filippo, G.L. Marseglia, A. Licari	36
LA VOCE DEL FISIOTERAPISTA	Con la PEP si può M. Genco, N. Dilena	40
OLTRE IL RESPIRO	La pandemia e la retorica S. Lo Bue	44
POLITICA ED ECONOMIA SANITARIA	La gestione delle cronicità respiratorie: criticità prima e dopo la pandemia da COVID-19 F. De Michele	49
SCHEDA	Progetto AGIRE. Appropriatazza clinica Gestionale in Regione Campania Percorso formativo rivolto al Medico di Medicina Generale per la implementazione del PDTA della BPCO C. Zerbino	54
NOTE DI BIOETICA	La diagnosi: un modo di cercare la verità (Prima parte) F.M. Zambotto	57
#INNOVAZIONELETTROMEDICALE	L'evoluzione della polisonnografia: il nuovo dispositivo che permette di studiare il sonno senza l'utilizzo di elettrodi	59



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

Percorsi e ripartenze

Giuseppe Insalaco

Tendiamo sempre, nel nostro lavoro e nel nostro percorso personale, al raggiungimento di obiettivi. Essere arrivati al centesimo numero è una soddisfazione che ricade sul piano personale e professionale. Competenza e dinamicità nell'ambito della comunicazione medico-scientifica, nei diversi settori della Pneumologia, si accompagnano oggi a temi di interesse multidisciplinare e a tematiche che vanno oltre la medicina e il prendersi cura. L'entusiasmo dell'inizio del nostro percorso, seppure messo a dura prova dal periodo di emergenza che stiamo vivendo, è presente in ogni tematica affrontata, coinvolgendoci e stimolandoci nella veste di comitato redazionale, di professionisti della sanità, di donne e uomini. Tutto questo grazie alla grande professionalità sempre mostrata oltre che dagli autori e dalle redazioni che si sono susseguite, dal gruppo della segreteria redazionale, dei grafici e di tutte quelle figure, che dietro le quinte, sono state il motore del successo della rivista. Non posso ovviamente non inviare il mio personale ringraziamento ad Antonio Schiavulli a cui dobbiamo la nascita di *Pneumorama*: grazie Antonio!

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

Nell'Italia che riparte, il coronavirus ha lasciato una sua eredità emotiva con sentimenti ed emozioni contrastanti. Ci troviamo di fronte a una nuova sfida, un'altra battaglia prima della vittoria definitiva di questa guerra: si tratta della sfida per la ripartenza, che non significa tornare al mondo così come lo abbiamo lasciato prima dell'inizio della pandemia, ma trovare una rinnovata capacità di adattamento, non più all'isolamento sociale ma alla convivenza con il virus, che richiede la capacità di essere flessibili attraverso una lenta e graduale ripresa delle principali attività lavorative e sociali. Proviamo un senso di insicurezza, cosciente e consapevole, quella insicurezza che dà lucidità e responsabilità, senso di discernimento di cosa sia giusto o sbagliato. Abbiamo un nuovo assetto delle interazioni con gli altri nel *post-lockdown*: relazioni controllate, rarefatte, distanziate. A ogni avvicinamento scatta un allarme, la distanza nelle interazioni è governata da nuove regole dove ognuno deve mantenere il suo spazio. Insomma, la ripresa non è sinonimo di ritorno alla vita che conosciamo; siamo funamboli in cerca di nuovi equilibri e di nuove spinte motivazionali. È indispensabile una maggiore attenzione alla Comunità e al suo benessere generale

da parte di chi in questi giorni sta ripensando il futuro dell'Italia.

La salute e la libertà sono i valori che dovranno diventare centrali nel nostro vivere quotidiano. Dobbiamo avere la capacità di guardare quello che siamo, operare delle scelte che coinvolgano più gli altri che noi stessi. Allora saremo realmente liberi di ricominciare e potremo affrontare tutto.

In questo numero sono approfondite tematiche riguardanti la biopsia eco-guidata della parete toracica e la rapida evoluzione terapeutica in ambito oncologico con la biopsia liquida, le manovre interventistiche eco-guidate, l'iter diagnostico terapeutico dell'empima pleurico. Da non perdere il documento sulla raccomandazione ministeriale che indica come eseguire i processi di ricognizione e riconciliazione della terapia farmacologica nei diversi contesti assistenziali. Interessante lo spazio dedicato alla sindrome obesità-ipoventilazione, dal punto di vista fisiopatologico, clinico e terapeutico e al ruolo di un complesso multiproteico nella patogenesi di BPCO e asma severo. Si cercherà di fare chiarezza sui concentratori di ossigeno, quando e per-

ché impiegarli e i suoi destinatari. Si pone l'attenzione su come per la popolazione pediatrica a oggi non esistono algoritmi condivisi personalizzati per la scelta del farmaco biologico nel paziente con asma grave. Molto attuale il contributo sull'applicazione clinica della PEP. Andremo insieme nella gestione delle cronicità respiratorie prima e dopo la pandemia da COVID-19. Non perdetevi lo spazio della rivista dedicato al percorso formativo rivolto al MMG per la implementazione del PDTA della BPCO. Nello spazio dedicato alla bioetica riaffiora il pensiero di Parmenide nella categoria della accuratezza diagnostica.

We look for medicine to be an orderly field of knowledge and procedure, but it is not. The gap between what we know and what we aim for persist. And this gap complicates everything we do.

Miriamo lontano, soprattutto nel nostro ambito della Medicina e della Ricerca, facendo in modo che la distanza tra il conosciuto di oggi e ciò a cui tendiamo sia sempre più breve.

ATUL GAWANDE



Iter diagnostico terapeutico dell'empiema pleurico

Massimo Torre

Per empiema pleurico si intende una raccolta di liquido purulento all'interno del cavo pleurico.

Nella maggior parte dei casi si sviluppa a seguito di una polmonite batterica. Si parla di empiema parapneumonico quando lo sviluppo dell'empiema è sincrono al focolaio polmonare e di empiema metapneumonico quando è successivo. I batteri responsabili dell'infezione sono nella maggior parte dei casi aerobi gram positivi seguiti dagli aerobi gram negativi e quindi dagli anaerobi; va sottolineato che nelle infezioni contratte in ospedale la percentuale dovuta agli aerobi gram negativi è molto superiore rispetto alle infezioni contratte in comunità (33% vs 17%). L'incidenza di questa patologia è in costante aumento soprattutto nelle fasce di età più avanzate e nei pazienti con importanti comorbidità. Ogni anno negli Stati Uniti si registra 1 milione di casi di polmonite, il 40% dei quali sviluppa un versamento pleurico che nel 10% dei casi evolve in empiema; il tasso di mortalità è del 20% e raggiunge il 30%

nei pazienti con età superiore ai 65 anni affetti da importanti comorbidità. Le altre cause più frequenti sono: ascesso polmonare; fistola bronco pleurica; perforazione esofagea; interventi chirurgici sul torace; traumatismi del torace, sia penetranti che chiusi, ascesso subfrenico. Si tratta quindi di una patologia che si sviluppa come conseguenza di un altro processo patologico che interessa solitamente il polmone o, meno frequentemente, un altro organo vicino alla pleura. Lo sviluppo dell'empiema pleurico può essere suddiviso in tre stadi: il primo è caratterizzato dall'accumulo nel cavo pleurico di una certa quantità di liquido sterile con le caratteristiche dell'esudato; il secondo è caratterizzato dalla infezione del liquido raccolto nel cavo che si trasforma da essudato in liquido purulento con richiamo di leucociti e deposizione di fibrina al suo interno. In questa fase il versamento può diventare saccato e/o multiloculato. Il terzo stadio è caratterizzato dall'organizzazione del versamento dovuta alla crescita dei fibroblasti con inspessimento dei foglietti pleurici che determina retrazione della parete toracica e coartazione del parenchima polmonare in



chanawit

misura variabile da caso a caso. I sintomi con cui si manifesta l'empiema pleurico dipendono in gran parte dalla patologia che ne ha determinato lo sviluppo, in genere una polmonite batterica, e sono: febbre, dispnea, dolore toracico, tosse, inappetenza, perdita di peso in combinazione tra loro molto variabile. L'interferenza con la funzione respiratoria, che può portare anche all'ipossia, dipende dalla quantità di liquido che si raccoglie nel cavo e dalla quota di parenchima interessata dal focolaio. Nei casi più gravi i sintomi possono essere quelli della sepsi. In presenza dei suddetti sintomi il primo accertamento da eseguire è la RX del torace in due proiezioni. Il passo successivo è rappresentato dalla TC del torace con mezzo di contrasto che permette di ottenere informazioni anche sulla patologia che ha determinato lo sviluppo dell'empiema pleurico. Indispensabile per

avere la conferma diagnostica è la toracentesi o il posizionamento di un drenaggio toracico; la scelta dipende dalla quantità e dalla qualità del liquido raccolto nel cavo. In presenza di versamenti di piccola entità è consigliabile eseguire una toracentesi, preferibilmente su guida ecografica, mentre nel caso di versamento saccato si raccomanda il posizionamento del drenaggio sotto guida ecografica o TC. Se il liquido aspirato con la toracentesi risulta francamente purulento o molto torbido diventa necessario posizionare rapidamente il drenaggio. Recenti studi hanno dimostrato che l'efficacia del drenaggio pleurico non dipende dalle sue dimensioni, ma è consigliato il lavaggio quotidiano dei drenaggi di piccola dimensione. L'evacuazione del liquido infetto dal cavo pleurico oltre ad avere una valenza diagnostica, mediante l'esame chimico fisico e microbiologico

del liquido stesso, ha anche un effetto terapeutico, in quanto normalmente la sola terapia antibiotica non è in grado di bonificare il cavo pleurico dall'infezione e inoltre permette di dare sollievo al paziente dalla dispnea. Qualora l'evacuazione del liquido pleurico infetto non fosse sufficiente a determinare la riespansione del parenchima polmonare per la presenza di un versamento multiloculato o per la iniziale coartazione del parenchima, il drenaggio può anche consentire l'instillazione nel cavo pleurico di agenti fibrinolitici. L'azione fibrinolitica sui tralci fibrosi del versamento favorisce l'evacuazione completa del pus trasformando un versamento multiloculato in un versamento senza sacche non drenate e agisce sulla fibrina depositata sulla pleura viscerale favorendo la riespansione del parenchima coartato. Gli agenti fibrinolitici utilizzati sono: l'urokinasi, la streptokinasi, l'attivatore del plasminogeno ottenuto mediante DNA ricombinante (alteplasi), la desossiribonucleasi (DNase); essi vengono instillati singolarmente o in combinazione (alteplasi + DNase) secondo schemi di somministrazione plurigiornaliera (solitamente per tre giorni consecutivi). L'instillazione nel cavo pleurico degli agenti fibrinolitici, quando vi è indicazione, si è dimostrata in grado di ridurre la durata della degenza ospedaliera e il numero di pazienti che necessitano di intervento chirurgico. Qualora non si raggiungesse la bonifica completa del cavo pleurico o non si ottenesse una soddisfacente riespansione del parenchima polmonare è indicato il trattamento chirurgico.

L'antibioticoterapia, il drenaggio del cavo e l'istillazione endocavitaria di fibrinolitici falliscono in circa il 30% dei pazienti. L'approccio chirurgico può essere in videotoracoscopia (VATS) o in tora-

cotomia. La toracoscopia risulta efficace nella *toilette* del cavo pleurico permettendo, poiché consente di lisare le aderenze che determinano lo sviluppo di versamenti multiloculati, un migliore drenaggio del materiale infetto, ma un po' meno efficiente nel caso sia necessario oltre alla *toilette* del cavo eseguire una pleurectomia e decorticazione. La VATS è quindi consigliabile nelle fasi precoci dell'empiema (stadio II) mentre la toracotomia in quelle più avanzate e complesse (stadio III) nelle quali per ottenere la bonifica del cavo pleurico e la riespansione del parenchima sono necessarie la pleurectomia parietale e la decorticazione del polmone che in alcuni casi possono essere associate alla resezione di una porzione più o meno ampia di parenchima carnificato. La mortalità ospedaliera dei pazienti sottoposti a chirurgia è del 5-6% mentre raggiunge il 15% nei pazienti che a causa dell'età e/o di importanti comorbidità non possono beneficiare dell'intervento chirurgico.

Bibliografia di riferimento

- ABOUDARA M, MALDONADO F. *Update in the management of pleural effusions*. Med Clin North Am 2019;103:475-85.
- BOSTOCK IC, SHEIKH F, MILLINGTON TM, ET AL. *Contemporary outcomes of surgical management of complex thoracic infections*. J Thorac Dis 2018; 10:5421-7.
- DAVIES HE, DAVIES RJO, DAVIES CWH; on behalf of the BTS Pleural Disease Guideline Group. *Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010*. Thorax 2010; 65:ii41-eii53.
- SHEN KR, BRIBRISCO A, CRABTREE T, ET AL. *The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines for the management of empyema*. J Thorac Cardiovasc Surg 2017;153:e129-46.
- GODFREY MS, BRAMLEY KT, DETTERBECK F. *Medical and surgical management of empyema*. Semin Respir Crit Care Med 2019;40:361-74.

Dalla ricognizione alla riconciliazione della terapia farmacologica

Francesco Galtarossa¹
Antonio Sacchetta²

Raccomandazioni ministeriali si sono susseguite negli ultimi anni sulla prevenzione degli errori possibili nella somministrazione della terapia farmacologica. Pensiamo solo all'abolizione dell'utilizzo delle soluzioni concentrate di potassio nei reparti non di terapia intensiva, alla prevenzione degli errori riferiti all'uso di farmaci c.d. LASA (*Look-Alike/Sound-Alike*) o sull'uso non standardizzato di sigle, acronimi, ecc. Un aspetto però molto importante è stato affrontato dalla Raccomandazione 17 dell'aprile 2015: "Le terapie farmacologiche prescritte nelle transizioni di cura presentano spesso tra di loro differenze non imputabili a una mutata condizione clinica del paziente; tali differenze, dette discrepanze non intenzionali, possono determinare gravi danni." La raccomandazione indica come eseguire i processi di **ricognizione e riconciliazione** della terapia farmacologica nei diversi contesti assistenziali (accoglienza in ospedale, dimissione ospedaliera, trasferimento di reparto, assistenza domiciliare).

La **ricognizione** è la fase di raccolta di **informazioni anagrafiche** che riguardano il paziente e di tutti i **medicinali** prescritti e non, che vengono assunti dal paziente, tramite l'utilizzo della **scheda di ricognizione/riconciliazione** cartacea/informatizzata. Le informazioni che devono essere raccolte durante la ricognizione: il nome commerciale e/o del principio attivo; la forma farmaceutica, il dosaggio e la via di somministrazione; la posologia giornaliera; la data di inizio e la durata della terapia; la data e l'ora dell'ultima dose assunta (con particolare attenzione alle formulazioni a lunga durata di azione); gli eventuali trattamenti a carattere sperimentale, compreso l'utilizzo compassionevole e di farmaci *off-label* (in particolare l'indicazione terapeutica); l'assunzione di omeopatici, fitoterapici e integratori e ogni altro prodotto della medicina non convenzionale; l'utilizzo di dispositivi medici medicati; la presenza di patologie, allergie o intolleranze conosciute; le terapie pregresse ed eventuali effetti indesiderati; l'assunzione di alimenti (dosi elevate di pompelmo, liquirizia, caffè, tè, frutta e verdura) che possono interferire con la terapia.

¹ U.O. Farmacia, Ospedale San Camillo, Treviso

² U.O. Medicina Interna, Ospedale San Camillo, Treviso
antonio.sacchetta@gmail.com

Date le multimorbilità della maggioranza dei nostri pazienti, tale processo può essere impegnativo, ma è fondamentale, poiché non infrequentemente ogni specialista può aver introdotto terapie che hanno criticità e interferenze farmacocinetiche o farmacodinamiche con farmaci già assunti dal paziente, magari con nomi commerciali diversi. Nella **riconciliazione** poniamo a confronto la lista dei farmaci assunti dal paziente, risultanti dalla **ricognizione**, con la lista di quelli che dovrebbero essere somministrati in quella particolare circostanza (ingresso, dimissione, trasferimento, prosecuzione domiciliare), identificando eventuali discrepanze e risolvendole, con particolare attenzione nella sostituzione di una terapia cronica con principi attivi della stessa classe presenti nel prontuario terapeutico ospedaliero. In campo pneumologico una particolare criticità riguarda gli erogatori: *device* differenti, per molecole differenti, con difficoltà di utilizzo, tenendo quindi conto della possibilità di utilizzo dei medicinali personali del paziente durante il ricovero. Un farmaco è “riconciliato” quando sono indicate le motivazioni di qualunque modifica apportata: prosecuzione, sospensione, modifica di dosaggio, nuovo inizio di terapia. Vi sono poi le prescrizioni potenzialmente inappropriate (PPI), nel caso di quel medicinale o classe di medicinali che dovrebbe generalmente essere evitato/a per esempio nei pazienti anziani, in quanto inefficaci o causa di aumento di rischio di eventi avversi, in particolare quando è disponibile un’alternativa di trattamento più sicura e/o efficace.

Vi sono alcuni fattori di rischio facilmente identificabili per le PPI: l’età innanzitutto. Entro il 2060 gli *over 65* saranno il 30% della popolazione UE, di cui il 12% > 88 anni. Queste fasce di età generalmente

risultano escluse dai *trial* clinici, così come le donne risultano spesso sottorappresentate rispetto alla componente maschile. In generale, all’aumento dell’età del soggetto si associa un incremento di multimorbilità, con conseguente ricorso a politerapie. Decadimento cognitivo, compromissione dello stato funzionale, cadute e limitata aspettativa di vita sono i fattori di più frequente riscontro nella popolazione anziana che possono costituire un limite per l’efficacia della terapia mettendone talvolta in discussione l’appropriatezza. Il metabolismo dei farmaci è alterato nell’anziano, per mutamenti della composizione corporea. Si ha così un prolungamento della *clearance* epatica per farmaci con metabolismo complesso e aumento del rischio di tossicità per ridotta escrezione renale. In ultimo la frammentazione delle cure: consultazione di più specialisti che, nel tempo, determina un “accumulo” di diversi medicinali con conseguente instaurazione di complessi regimi di politerapia. Le PPI possono essere dovute ad associazioni di medicinali in grado di determinare potenziali interazioni farmaco/farmaco, *drug-drug interactions* (DDIs), sia di tipo farmacocinetico nell’assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione degli stessi che farmacodinamico, per effetto di agonismo o





bimka1

di antagonismo nei siti di azione. Vi sono poi PPI dovute a farmaci che interagiscono con patologie concomitanti, *drug disease interactions* (DDSI), che si manifestano in seguito alla somministrazione di un farmaco, assunto per un'indicazione terapeutica, che determina un aggravamento della patologia cronica preesistente. Non è poi così rara l'associazione di due medicinali che condividono la stessa indicazione terapeutica e il medesimo meccanismo d'azione, in uno stesso paziente, cioè la "duplicazione terapeutica", soprattutto in ambito psichiatrico. Descritta per la prima volta da Gurwitz nel 1997, abbiamo poi una particolare PPI, la c.d. "cascata prescrittiva". Si riferisce al processo per cui una reazione avversa a un farmaco, che non viene riconosciuta come tale ma interpretata come manifestazione di una nuova patologia, porta al trattamento di questa "nuova" manifestazione clinica, per cui sono prescritte ulteriori terapie, non necessarie, che espongono il paziente al rischio di sviluppare nuove reazioni avverse, e così via. Un tale fenomeno può essere prevenuto eseguendo una corretta diagnosi di reazioni avverse ai farmaci (ADR) avvalendosi anche di specifici algoritmi come quello di Narajo.

Sono stati sviluppati diversi criteri, in letteratura, che hanno l'obiettivo di orien-

tare il medico nella migliore scelta prescrittiva in soggetti anziani, evitando farmaci a elevato rischio ADR e/o suggerendo di usarli con cautela. Tra i più autorevoli vi sono quelli di Beers, elaborati per la prima volta nel 1991 e revisionati nel 2019, e quelli di STOPP (*Screening Tool of Older People's Prescriptions*) e di START (*Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment*).

Questi strumenti inseriti nel contesto clinico ospedaliero e territoriale, adoperati da team multidisciplinari e affiancati da supporti informatizzati, consentono di migliorare l'appropriatezza prescrittiva; specialmente in quei pazienti fragili, soggetti a frequenti cambi di *setting* assistenziali: domicilio, casa di riposo, reparti ospedalieri differenti, lungodegenze. Sono state quindi elaborate delle linee guida e procedure di recepimento della raccomandazione ministeriale a livello regionale e aziendale al fine di calare nella pratica quotidiana queste metodiche di riconciliazione e revisione della terapia farmacologica.

Bibliografia di riferimento

- 2019 American Geriatric Society Beers Criteria® Updated Expert Panel 2019. *American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults*. J Am Geriatr Soc 2019;67:674-94.
- GALLEGHER P, O'MAHONY D. STOPP (*Screening Tools of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions*): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. Age Ageing 2008;37: 673-9.
- Ministero della Salute. Direzione generale della programmazione sanitaria ufficio III ex DGPROGS. *Raccomandazione per la riconciliazione della terapia farmacologica*. Dicembre 2014.
- NARANJO CA, BUSTO U, SELLERS EM, ET AL. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981;30:239-45.
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed). *L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto Nazionale Anno 2018*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019.
- ROCHON PA, GURWITZ JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. BJM 1997;315:1096-9.

La biopsia liquida nel *non-small cell lung cancer*

Alessandro Audisio
Alessandro Samuelli

Il tumore polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) in stadio avanzato è una patologia estremamente eterogenea che necessita, alla diagnosi, di una accurata definizione istologica (soprattutto nella distinzione fra forme squamose e non squamose) e di un'adeguata caratterizzazione molecolare finalizzata alla migliore impostazione terapeutica. Le linee guida nazionali prevedono che il profilo molecolare comprenda l'analisi dell'espressione di PD-L1 per tutte le varianti istologiche e, per l'istologia non-squamosa, la ricerca di alterazioni a carico dei geni *driver* EGFR, ALK, ROS-1 e BRAF, la cui presenza codifica la malattia *oncogene-addicted*, passibile di trattamento personalizzato mediante l'impiego di molecole approvate dall'agenzia regolatoria del farmaco. Esistono poi bersagli molecolari aggiuntivi (fra cui KRAS, RET, MET, NTRK e altri), potenzialmente oggetto di

terapia mirata nell'ambito di studi clinici sperimentali, mediante applicazione della Legge 648/96 o grazie a programmi compassionevoli (*expanded access program*, EAP) attivi sul territorio nazionale.

La suddetta analisi molecolare è codificata per essere effettuata sul campione tissutale, necessario al contempo per la diagnosi morfologica. In aggiunta alla profilazione molecolare eseguita al momento della diagnosi, la stessa valutazione trova indicazione al momento della progressione per la ricerca di meccanismi di resistenza, a loro volta passibili di trattamenti specifici, sebbene al momento questa sequenza terapeutica di precisione trovi scarsa applicazione nella pratica clinica. Nonostante i progressi conseguiti con le tecniche di campionamento tissutale (agobiopsia percutanea trans-toracica *imaging-guided*, EBUS/TBNA, biopsia chirurgica in VATS e altre), queste restano caratterizzate da fattori limitanti: sono metodiche semi-invasive o invasive, operatore dipendente; espongono il paziente a potenziali complicanze procedurali; non sono universalmente eseguibili in ragione

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

alessandro.audisio@edu.unito.it

Revisori: Enrica Capelletto e Silvia Novello, Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

di difficoltà tecniche e/o di controindicazioni correlate alle caratteristiche della malattia o del paziente; possono concludersi con il prelievo di una quantità esigua di materiale e/o di un campione di qualità sub-ottimale.

La **biopsia liquida**, ossia l'utilizzo di fluidi biologici corporei come surrogato del tessuto neoplastico prelevato *in situ*, rappresenta pertanto un'alternativa allettante alle tecniche tradizionali. Questo approccio è caratterizzato da invasività minima, basso costo nella sua mera esecuzione, è una metodica sicura e perciò facilmente ripetibile. Si tratta tuttavia di una metodica non ancora standardizzata a tutti gli effetti e, di conseguenza, non riproducibile su larga scala e/o rimborsabile in tutte le sue potenziali applicazioni. Tra le maggiori limitazioni vanno annoverate l'impossibilità di ricavarne un'indagine istologica, una sensibilità insoddisfacente in molti casi e la necessità di fare ricorso a una *expertise* specifica, a meno che non si pensi di centralizzare l'analisi in centri di riferimento.

Il principale tipo di approccio in uso è costituito dall'analisi del DNA tumorale circolante (*circulating tumor DNA*, **ctDNA**), sebbene sia possibile utilizzare altri derivati tumorali presenti nel sangue o in altri liquidi biologici, questi trovano attualmente spazio solo nell'ambito della ricerca (cellule tumorali circolanti, CTC, RNA circolante, esosomi). Il ctDNA rappresenta una frazione del DNA libero circolante (*cell-free DNA*, cfDNA) isolato dal plasma sanguigno, la cui quota è variabile a seconda del tipo di tumore, del carico di malattia, della localizzazione e dal tasso di proliferazione, essendo rilevabile nel 50-90% dei pazienti con patologia oncologica.¹

Il ctDNA può essere analizzato mediante metodiche di *polymerase chain re-*

action (PCR) o *next generation sequencing* (NGS). Le tecniche di PCR più precise, come la *real time* ARMS PCR (tecnica allele specifica) o alcuni i protocolli di *digital* PCR (per esempio ddPCR, BEAMing), permettono di analizzare mutazioni puntiformi o piccole inserzioni e delezioni. È tuttavia unicamente possibile l'analisi di un numero limitato di loci genici, seppur con una buona sensibilità e un'ottima specificità. Nell'ambito dell'oncologia toracica l'unica applicazione standardizzata a oggi in questo contesto è l'analisi della mutazione di EGFR T790M. Le tecniche di sequenziamento basate su NGS consentono invece di indagare sia un numero di geni limitato a specifici pannelli sia di estendere l'analisi all'intero genoma (*whole genome sequencing*) o all'intero esoma (*whole exome sequencing*). Il numero di geni analizzati è direttamente proporzionale ai costi, alle tempistiche e alle difficoltà di interpretazione dei risultati. L'NGS permette di rilevare uno spettro più ampio di mutazioni, inserzioni e delezioni e, seppur con sensibilità limitata, amplificazioni e riarrangiamenti.

Per un migliore inquadramento dell'attuale applicazione di queste metodiche sul territorio nazionale, illustriamo di seguito i due scenari possibili, che riguardano comunque la sola condizione di NSCLC in stadio avanzato con mutazione di EGFR.²

Il primo scenario, schematizzato in Figura 1, è rappresentato dal paziente affetto da NSCLC in stadio avanzato (a istologia non-squamosa e/o a ogni istologia se *never smoker*), *naïve* da terapie. Nel caso in cui il materiale tissutale non sia qualitativamente o quantitativamente adeguato per l'analisi mutazionale del gene EGFR si può ricorrere alla biopsia liquida per effettuare l'indagine, auspicando che questo avvenga in centri

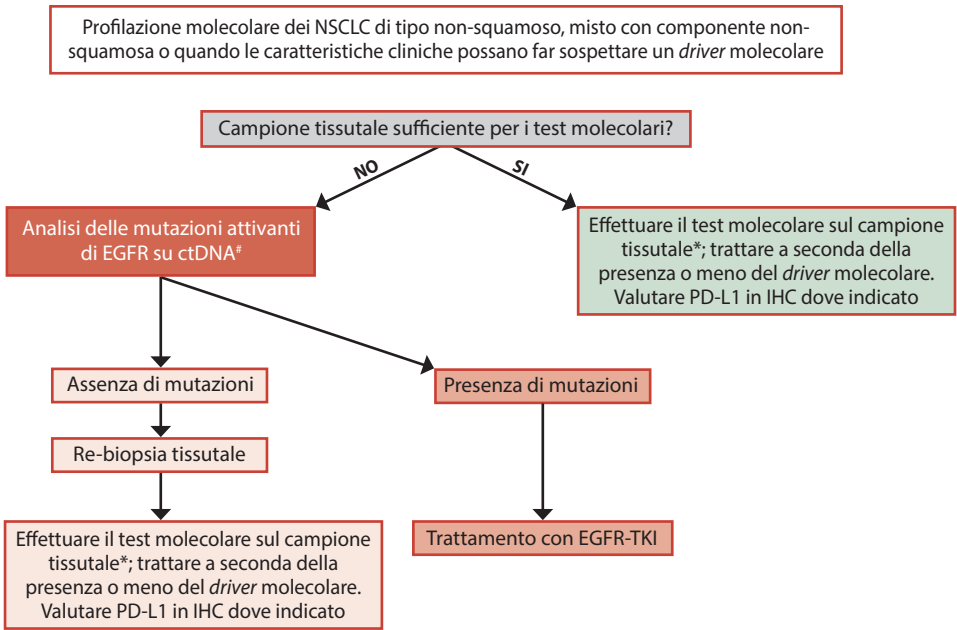


Figura 1. Paziente con NSCLC in stadio avanzato non pretrattato. # Analisi molecolari di altri geni su ctDNA esclusivamente in ambito di studi clinici. Mutazioni attivanti di EGFR: mutazioni puntiformi dell'esone 18, delezioni dell'esone 19, mutazioni puntiformi dell'esone 20 e 21. * Pannello raccomandato: mutazioni puntiformi dell'esone 18, delezioni dell'esone 19, mutazioni puntiformi dell'esone 20 e 21 del gene EGFR, mutazione p.V600E di BRAF, riarrangiamenti di ALK, ROS-1, RET, NTRK, amplificazione e mutazione exon 6 *skipping* di MET, amplificazione di HER2, mutazione p.G12C del gene KRAS.

altamente specializzati e qualificati per tale scopo. Il test eseguito su ctDNA è caratterizzato da una buona specificità (solitamente > 90%), seppur con una sensibilità che oscilla tra il 50% e l'80%.³ Un risultato positivo pone il paziente nella condizione di poter ricevere una terapia *targeted* con inibitore tirosin-kinasico di EGFR (EGFR-TKI), mentre un esito negativo pone il clinico nella condizione di dover valutare (o riconsiderare) l'approccio tissutale.

Altri impieghi della biopsia liquida al momento della diagnosi sono da ritenersi non routinari.

Il secondo scenario, schematizzato in Figura 2, è rappresentato dal paziente affetto da NSCLC in stadio avanzato e con mu-

tazione attivante di EGFR, in progressione a trattamento con EGFR-TKI di prima o seconda generazione (gefitinib, erlotinib, afatinib), quando sia indicata una rivalutazione dello stato molecolare del gene EGFR. Infatti, circa il 60% dei pazienti in questo *setting* sviluppa la mutazione di resistenza T790M,³ passibile di terapia con l'EGFR-TKI di nuova generazione (osimertinib). In considerazione di assenza di invasività (si tratta di un semplice prelievo ematico), costo limitato della procedura (ossia della parte preanalitica), rapidità di esecuzione, elevata specificità (oltre al 90%)⁴, elevata incidenza della mutazione e discreta sensibilità (compresa tra 40 e 90%)⁴ la biopsia liquida viene spesso im-

piegata in prima battuta. Tuttavia, nei casi con esito negativo su ctDNA, è auspicabile una re-biopsia tissutale, mentre un risultato positivo è dirimente per avviare la nuova terapia.

Anche in questo scenario, tale procedura non è una metodica approvata e rimborsata per l'identificazione di alterazioni molecolari di resistenza differenti dalla T790M, come altre mutazioni di EGFR o a carico di altri geni (per esempio MAPK, MET, HER2, ecc.) o per la trasformazione istologica a SCLC, presente in una percentuale non irrilevante di casi (fino al 14%),³ che richiedono pertanto un'analisi su campione tissutale e, a cascata, una gestione terapeutica radicalmente differente. La possibilità di impiego di osimertinib in prima linea di terapia renderà (e di fatto ha già reso) meno frequente questo scenario specifico.

Così come per l'analisi molecolare

su tessuto, anche per la biopsia liquida la scelta delle regioni genetiche da analizzare e la loro interpretazione richiedono una specializzazione crescente e la presenza di figure specialistiche dedicate e integrate, come sta già avvenendo in alcune realtà oncologiche con la formazione dei *Molecular Tumour Board*.

In linea teorica, l'ambito di ricerca con ricadute più immediate nella pratica clinica è quello che guarda all'utilizzo della biopsia liquida nell'analisi di mutazioni diverse da EGFR e già passibili di terapia specifica. Un esempio concreto è rappresentato dallo studio clinico di fase II VISION, in cui è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di tepotinib nei pazienti con NSCLC in stadio avanzato con mutazione *exon skipping* 14 di MET. Nello studio la mutazione è stata analizzata tramite biopsia tissutale, liquida (NGS su ctDNA) o con entrambe. Lo stu-

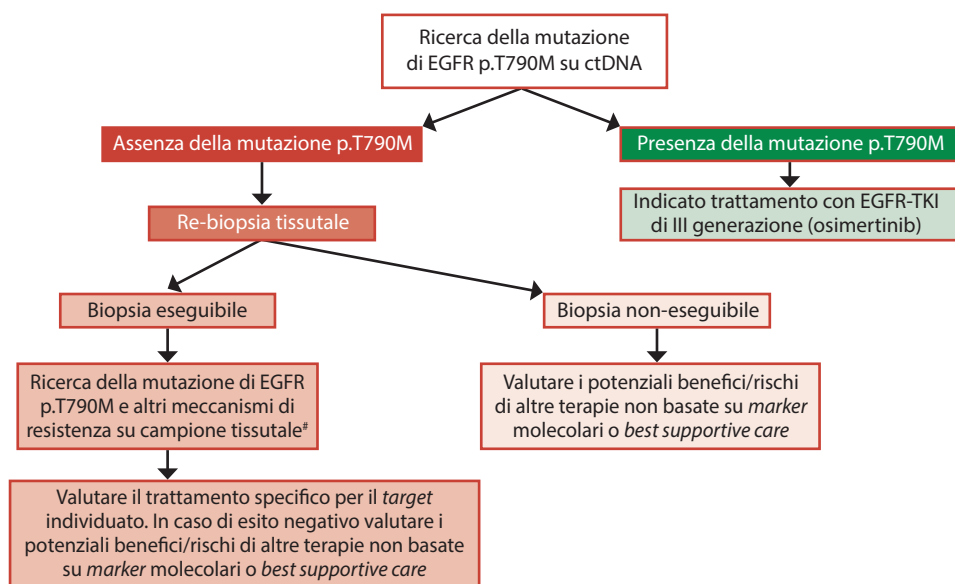


Figura 2. Paziente con NSCLC in stadio avanzato pretrattato con EGFR TKI di prima o seconda generazione. # Mutazioni acquisite di EGFR non-p.T790M (per esempio C797S), amplificazione di MET, amplificazione di HER2, mutazioni del *pathway* RAS-MAPK, amplificazione o mutazioni puntiformi di PI3K, *switch* istotipico a SCLC.

dio ha evidenziato un *response rate* pari al 50%, non significativamente differente per i soggetti la cui mutazione era stata valutata su campione tissutale, ctDNA o su entrambi (50% vs 48% vs 46%).⁵ Un altro esempio è rappresentato dallo studio BFAST, in cui la scelta terapeutica nella prima linea di trattamento viene dettata dall'esito della biopsia liquida analizzata con metodica NGS. Dei 119 pazienti (il 5,4% del totale di pazienti arruolati) affetti da NSCLC ALK traslocato, 87 sono stati trattati con alectinib con un'ORR dell'87,4%.⁶

Questi sono peraltro solo due esempi di come la ricerca clinica si stia muovendo in questo ambito. Sono poi in corso vari studi che valutano potenziali fattori predittivi di risposta all'immunoterapia. Un'analisi retrospettiva del 2018 di pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato⁷ ha evidenziato come sia possibile utilizzare il carico di mutazione tumorale (*tumor mutational burden*, TMB) valutato su plasma quale indicatore di risposta per la terapia con *immune checkpoint inhibitors*.

Se già in fase diagnostica molti sono gli spazi di sviluppo della biopsia liquida, certamente ancora più interessanti sono i suoi potenziali impieghi al momento della progressione di malattia quando la storia pregressa, le condizioni fisiche e psicologiche del paziente rendono spesso ancora più complesso l'approccio tissutale. In questo contesto, il monitoraggio della risposta alla terapia e l'identificazione precoce delle recidive tramite la ricerca seriata delle cellule tumorali circolanti (CTCs) sarebbero di grande ausilio nell'impostazione di un più preciso algoritmo terapeutico.

In conclusione, la rapida evoluzione terapeutica in ambito oncologico, caratterizzata dall'introduzione di un numero consistente di nuove molecole, molte delle

quali a bersaglio molecolare, spesso non si accompagna a un'altrettanta rapida crescita delle possibilità di identificazione di marcatori predittivi (e/o di risposta e resistenza). È pertanto chiaro come, sebbene a oggi la biopsia liquida integri la biopsia tissutale e la sostituisca solamente in casi specifici e limitati, sia auspicabile che nel futuro vengano validate e approvate metodiche che permettano di sfruttarne appieno l'enorme potenziale. Solo la sua costante applicazione prospettica nell'ambito di studi clinici dedicati potrà meglio disegnare il profilo e definirne il ruolo nell'*iter* diagnostico e terapeutico del tumore polmonare, che è diventato, negli ultimi anni, l'emblema della malattia oncologica passibile di medicina di precisione.

Bibliografia

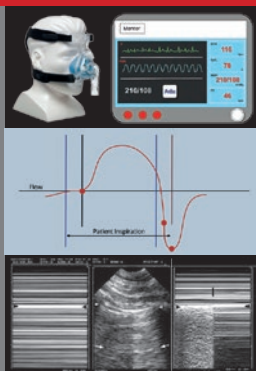
- 1) BETTEGOWDA C, SAUSEN M, LEARY RJ, ET AL. *Detection of circulating tumor DNA in early-and late-stage human malignancies*. Sci Transl Med 2014;6:224ra24.
- 2) Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC-IAP), Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC), Società Italiana di Farmacologia (SIF). *Raccomandazioni 2020 per l'esecuzione di Test Molecolari su Biopsia Liquida in Oncologia*. Luglio 2020.
- 3) DIAO Z, HAN Y, ZHANG R, LI J. *Circulating tumour DNA: a new biomarker to monitor resistance in NSCLC patients treated with EGFR-TKIs*. BBA Rev Cancer 2020;1873:188363.
- 4) ROLOFO C, MACK PC, SCAGLIOTTI GV, ET AL. *Liquid biopsy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a statement paper from the IASLC*. J Thorac Oncol 2018;13:1248-68.
- 5) PAIK PK, FELIP E, VEILLON R, ET AL. *Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations*. N Engl J Med 2020;383:931-43.
- 6) GADGEEL SM, MOK TSK, PETERS S, ET AL. *Phase II/III blood first assay screening trial (BFAST) in patients (pts) with treatment-naïve NSCLC: initial results from the ALK+ cohort*. Ann Oncol 2019;30: v851-v934.
- 7) GANDARA DR, PAUL SM, KOWANETZ M, ET AL. *Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab*. Nat Med 2018; 24:1441-8.

DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE DELLA DISPNEA ACUTA IN PRONTO SOCCORSO

*Dall'anamnesi all'ecografia del torace,
dalla ventilazione non-invasiva al monitoraggio clinico*

Andrea Bellone
Guido Caironi
Massimiliano Etteri
Giorgio Gadda
Roberto Rossi
Luca Mellace
Stefano Binda

sintex
EDITORIA



NUOVA EDIZIONE

Il presente volume nasce dal lavoro teorico-pratico di un gruppo di operatori sanitari impegnati in diversi Dipartimenti d'Emergenza e che, nel corso degli anni, hanno messo a frutto la loro esperienza sul campo condividendo competenze diverse e promuovendo formazione in tutta Italia.

La prima sensazione che ho avuto sfogliando le pagine del volume è stata quella di trovarmi direttamente catapultato nel *triage* di uno dei nostri affollati Pronto Soccorso e dover affrontare in poco tempo le complesse problematiche e le subdole insidie che emergono o si nascondono di fronte a un paziente che entra per “fame di aria” e chiede disperatamente di essere aiutato a respirare. La dispnea è sicuramente una delle condizioni che più impegna frequentemente il personale del Pronto Soccorso e quindi costituisce un “must” nel bagaglio culturale di ogni medico e infermiere che lavora in

questo setting e non solo, aggiungerei! Capire perché un paziente respira male e sapere cosa fare è un “nodo” spesso complicato da sciogliere. Il titolo “*Diagnostica differenziale della dispnea acuta in pronto soccorso*” e il sottotitolo “*Dall'anamnesi all'ecografia del torace, dalla ventilazione non invasiva al monitoraggio clinico*” esprimono esattamente cosa viene riportato nel volume di Andrea Bellone e dei suoi coautori. È apprezzabile nel testo la capacità di rendere facilmente comprensibile le diverse tappe di questo percorso difficile sia in termini di approccio clinico e di inquadramento fisiopatologico che di supporto ventilatorio non invasivo senza scadere nella “semplificazione” e “banalizzazione”. Il coinvolgimento di personale esperto del mondo infermieristico combinato con quello medico che ha condiviso anni di “battaglie” al Pronto Soccorso offre un contenuto sinergico e integrato a chi legge questo volume. Il taglio estremamente pratico, corroborato da un ragionamento rigorosamente strutturato, guida facilmente il lettore passo per passo a orientarsi in un labirinto composto da un mosaico variamente combinato di segni clinici, risultati di laboratorio e di emogasanalisi, *pattern* ecografici, scelte ventilatorie e di monitoraggio per ridurre al massimo l'errore di fronte a un paziente con dispnea acuta. L'intrecciarsi di un percorso sia induttivo che deduttivo nella presentazione dei diversi scenari operativi del paziente dispnoico, per cui ogni caso è sempre diverso dagli altri, costituisce un valore aggiunto di come sia stato impostato il contenuto educativo del testo il quale fonde, in modo sapiente, la medicina basata sull'evidenza con quella basata sull'esperienza. Ringrazio gli Autori per aver scritto questo volume e aver voluto così trasmettere la loro pluriennale esperienza a chi già lavora, o si appresta a farlo, nel campo della medicina critica respiratoria. Infine, lasciatemi fare i complimenti in particolare ad Andrea con cui ho condiviso e condiviso ancora l'entusiasmo e la passione per la ventilazione non invasiva e la gestione del paziente critico respiratorio.

Raffaele Scala

U.O. Pneumologia e UTIP

Azienda Usl Toscana sud est - P.O. San Donato, Arezzo

EDITORE: Sintex Editoria | PAGINE: 108 | PREZZO: € 24,00 | ISBN: 978-88-943312-2-6
FORMATO: 15 x 21 cm | RILEGATURA: brossura

PER ORDINARE UNA COPIA SCRIVI A: editoria@sintexservizi.it

Sintex Servizi S.r.l. | via A. da Recanate, 2 | 20124 - Milano | T. +39 02 66790460 | www.sintexservizi.it

Biopsia eco-guidata della parete toracica

Giuseppe Balconi

Introduzione

Le patologie della parete toracica possono coinvolgere la cute, il sottocute, i muscoli, le coste e tutte le strutture vascolo-nervose fino alla pleura parietale. Un argomento specifico sono le patologie mammarie e scapolari che presentano caratteristiche peculiari e non di pertinenza di questo articolo. Le mammelle e le scapole possono comunque sovrapporsi in alcune aree alle patologie della parete toracica e ostacolare un approccio diagnostico e interventistico eco-guidato in queste sedi. Essendo la parete toracica costituita da strutture molto superficiali si può pensare che manovre ago-biottiche siano facilmente possibili con semplice approccio palpatorio. La complessità della parete con vasi, nervi, muscoli e margine pleurico consiglia comunque un approccio ago-biottico o ago-terapeutico eco-guidato per

una migliore sicurezza e appropriatezza di prelievo e di introduzione di eventuale terapia (analgesica, antibiotica, ecc.)

Tecnica

Da molti anni si è instaurata la cultura delle biopsie eco-guidate degli organi profondi (fegato, reni, ecc.) perché non palpabili e delle strutture superficiali per fare prelievi di piccoli noduli non palpabili (come noduli tiroidei, mammari, ecc.) ma solo più recentemente si sta diffondendo la cultura dei trattamenti biottici o terapeutici con aghi eco-guidati delle strutture superficiali come può essere la parete toracica. La metodica interventistica con aghi eco-guidati è semplice e aggiunge un elevato grado di sicurezza e precisione nel percorso e nel prelievo o nella introduzione di farmaci e pertanto dovrebbe essere utilizzata routinariamente.

Bastano **apparecchiature ecografiche** semplici con sonda lineare ad alta frequenza e **aghi** adatti ai tipi di prelievo o di terapia da effettuare, come per esempio aghi di

Chiba, atraumatici, con mandrino tagliente per aspirati citologici e spessori di 20/22 G o aghi di tipo *tru-cut* con spessore di 16/20 G per prelievi istologici. Per svuotare raccolte liquide bisogna disporre di aghi di dimensioni adatte alla consistenza del liquido da aspirare e l'esame ecografico è in grado di darci informazioni seppur approssimative sulla densità del liquido da aspirare. La lunghezza dell'ago da utilizzare è facilmente calcolabile con la ecografia che evidenzia il tragitto ottimale per raggiungere il bersaglio e ne calcola la lunghezza.

Il prelievo eco-guidato può essere effettuato con posizionamento dell'ago alla sonda in **asse corto** o in **asse lungo**. Nel primo caso l'ago viene introdotto a lato della sonda ecografica e la sonda ecografica lo visualizza con sezioni assiali, puntiformi. Con l'approccio in asse lungo l'ago viene introdotto secondo l'asse lungo della sonda e viene visionato ecograficamente come una stria iperecogena lungo tutto il suo decorso (Figura 1). Nelle strutture superficiali della parete toracica è sempre utilizzabile questo approccio che consente la visualizzazione di tutto il percorso dell'ago valutando quindi le strutture attraversate per raggiungere l'o-

biettivo e il raggiungimento del bersaglio.

Alcune sonde ecografiche sono dotate di un "guida ago" in cui si introduce l'ago e lo si fa scorrere dopo avere centrato il bersaglio con la sonda e il passaggio è automatico. Tecnica semplice e sicura ma che non consente l'eventuale adattamento a spostamenti involontari del paziente, magari con la semplice contrazione involontaria di un muscolo di transito. La manovra a "mano libera", senza guide automatiche, richiede un poco di addestramento e di pratica ma consente un adattamento costante al controllo della progressione dell'ago.

Indicazioni

Le manovre interventistiche eco-guidate con aghi hanno indicazione a scopo diagnostico al fine di prelevare cellule per esami citologici, istologici per tipizzare strutture occupanti spazio e precisarne natura, origine, aggressività, ecc. Strutture sospette carcinomatose possono essere aspirate con aghi sottili (Figura 2), mentre strutture a probabile componente non epiteliale necessitano di prelievi istologici per una diagnosi definitiva quindi con aghi un poco più grossi (Figura 3).

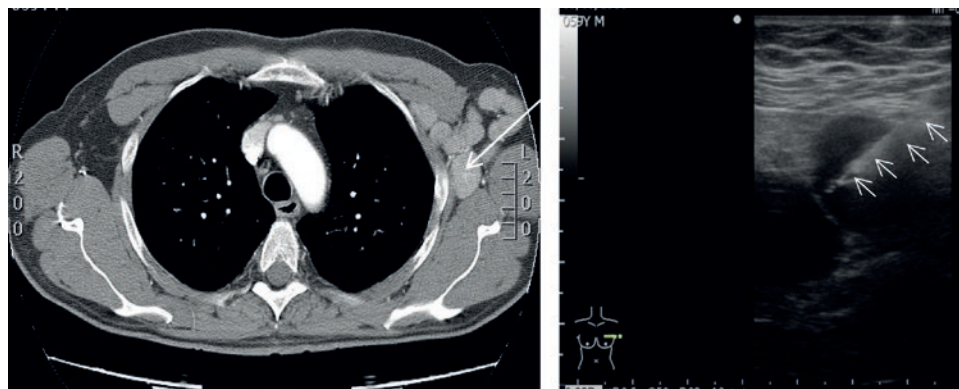


Figura 1. Agoaspirato eco-guidato con tecnica ad asse lungo (foto a destra) su linfonodo evidenziato alla TC (foto a sinistra con schema della proiezione del percorso dell'ago biopistico) nella parete toracica in para-ascellare sinistra. Diagnosi: linfoma.

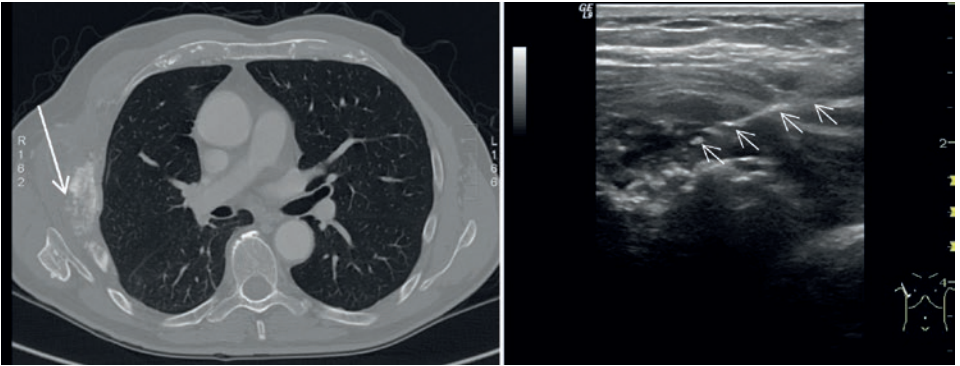


Figura 2. Agoaspirato eco-guidato con tecnica ad asse lungo su tessuto (foto a destra) che determina una evidente infiltrazione ossea neoplastica alla TC (foto a sinistra con schema della proiezione del percorso dell'ago bioptico). La guida ecografica consente di giungere con precisione sulla parte neoplastica che in parte fuoriesce dalla costa. Diagnosi: metastasi da carcinoma del pancreas.

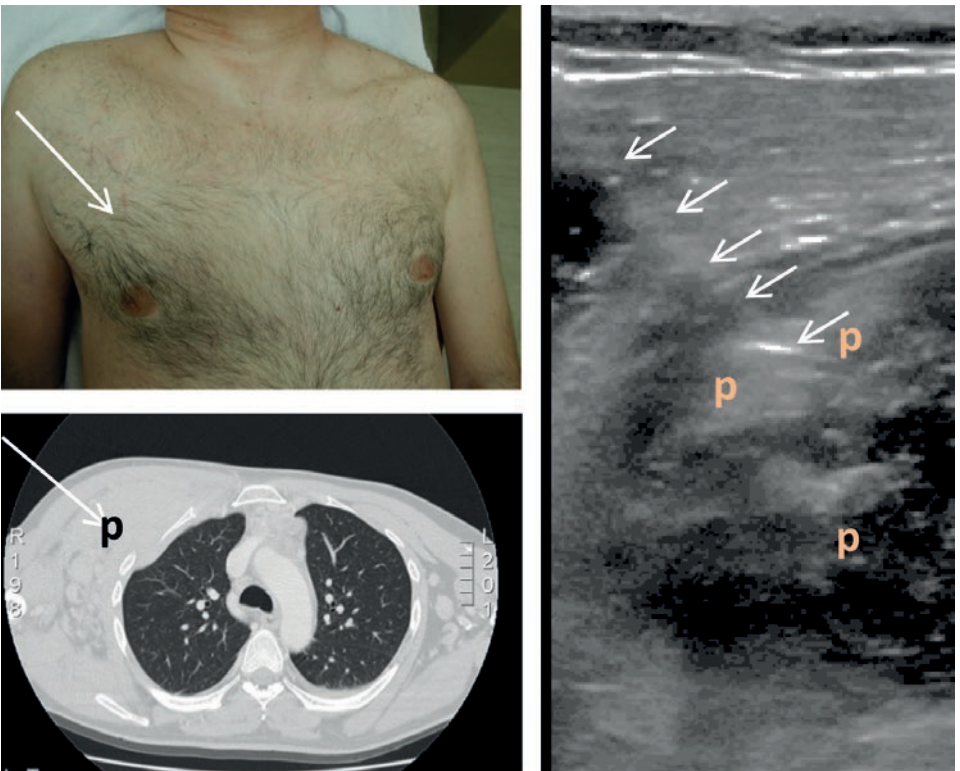


Figura 3. Esempio di sfumata tumefazione della parete toracica già presentata nel precedente articolo sulla ecografia della parete toracica. Solo la biopsia istologica eco-guidata ha potuto dare la diagnosi definitiva. Linfoma con estesa infiltrazione del muscolo piccolo pettorale. In TC si evidenzia solo ispessimento importante del muscolo piccolo pettorale (p) che in ecografia appare meno ecogeno e disomogeneo. Le frecce indicano il percorso dell'ago bioptico.

Gestione del materiale prelevato

L'esame ecografico ci anticipa la natura, se non la tipizzazione definitiva, del materiale che andremo a prelevare e quindi dobbiamo preparare l'occorrente per gestire il materiale prelevato. Si tratta di cose semplici ma importanti perché consentono di mantenere il materiale prelevato in condizioni da poter essere poi studiato dal laboratorio per una diagnosi precisa. Sarà quindi necessario disporre di vetrini su cui stendere il prelievo citologico e relative sostanze di "fissaggio" per mantenere senza danni le cellule prelevate fino al loro esame microscopico. Nel sospetto di infezioni bisognerà disporre di involucri sterili per consentire la coltura dei germi in laboratorio e nei prelievi istologici sarà necessario avere involucri con sostanze che "fissano" e mantengono il tessuto prelevato in condizioni idonee per un loro esame istologico. Complessivamente comunque l'attrezzatura è semplice, a basso costo, facilmente disponibile.

Nel sospetto di **infezioni** il prelievo deve essere fatto con le precauzioni adatte a non diffondere l'eventuale infezione nel paziente o all'operatore e in questo caso il controllo ecografico del percorso dell'ago può aumentare la sicurezza della metodica biotica. Anche nei prelievi di formazioni sospette di **tumori** spesso effettuate con aghi *tru-cut* un poco spessi (14-18 G) la guida ecografica con approccio ad asse lungo permette un'attenta e precisa valutazione del percorso dell'ago nei diversi tessuti attraversati lungo i quali, usando aghi che lasciano un tragitto di 2 mm di diametro, possono diffondersi cellule neoplastiche.

Le procedure eco-guidate con ago possono permettere anche **manovre infiltrative** di introduzione di sostanze in posizioni precise. Si possono effettuare iniezioni di analgesici (per esempio sul percorso che

poi faremo fare al nostro ago per effettuare un prelievo istologico): se la procedura viene effettuata in guida ecografica basterà una minor quantità di farmaco essendo preciso il percorso dove introdurre il farmaco. Anche in caso di introduzione di altri farmaci (antibiotici, ecc.) la guida ecografica permette di scegliere la strada più corta, che passi attraverso il minor numero di strutture e di evitare le strutture "pericolose" come nervi, vasi, cavità, ecc.

Bibliografia di riferimento

- BURKE CJ, ADLER RS. *Ultrasound-guided percutaneous tendon treatments*. Am J Roentgenol 2016;207:495-506.
- CHIANCA V, ORLANDI D, MESSINA C, ET AL. *Interventional therapeutic procedures to treat degenerative and inflammatory musculoskeletal conditions: state of the art*. Radiol Med 2019;124:1112-20.
- CORAN A, DI MAGGIO A, RASTRELLI M, ET AL. *Core needle biopsy of soft tissue tumors, CEUS vs US guided: a pilot study*. J Ultrasound 2015;18: 335-42.
- KIM SY, CHUNG HW. *Small musculoskeletal soft-tissue lesions: us-guided core needle biopsy-comparative study of diagnostic yields according to lesion size*. Radiology 2015; 278:156-63.
- PATEL VB, WASSERMAN R, IMANI F. *Interventional therapies for chronic low back pain: a focused review (efficacy and outcomes)*. Anesthesiol Pain Med 2015;5:e29716.
- SCONFENZA LM, ALBANO D, ALLEN G, ET AL. *Clinical indications for musculoskeletal ultrasound updated in 2017 by European Society of Musculoskeletal Radiology (ESSR) consensus*. Eur Radiol 2018;28:5338-51.

La sindrome obesità-ipoventilazione

Carlo Roberto Sacco

La sindrome obesità-ipoventilazione (OHS) è comunemente definita come la combinazione tra obesità ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/mc}$) e ipercapnia in veglia (emogasanalisi arteriosa in veglia con $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) in assenza di altre cause di ipoventilazione.

Durante il sonno un'ipoventilazione si caratterizza per la presenza di una desaturazione non fasica associata a una riduzione del flusso aereo di durata superiore a 180 secondi. La presenza di un monitoraggio transcutaneo che mostri un incremento della PaCO_2 di almeno 10 mmHg rispetto alla veglia in posizione supina – diversamente documentabile con una EGA – aggiunge specificità all'individuazione dell'evento.¹

Secondo le linee guida dell'American Academy of Sleep Medicine (AASM) si può definire una condizione di ipoventilazione durante il sonno se si verifica un incremento della capnia a un valore $> 55 \text{ mmHg}$ per almeno dieci minuti oppure se, durante il sonno, si verifica un incremento della PaCO_2 di almeno 10 mmHg a un valore superiore ai 50 mmHg per almeno 10 minuti.²

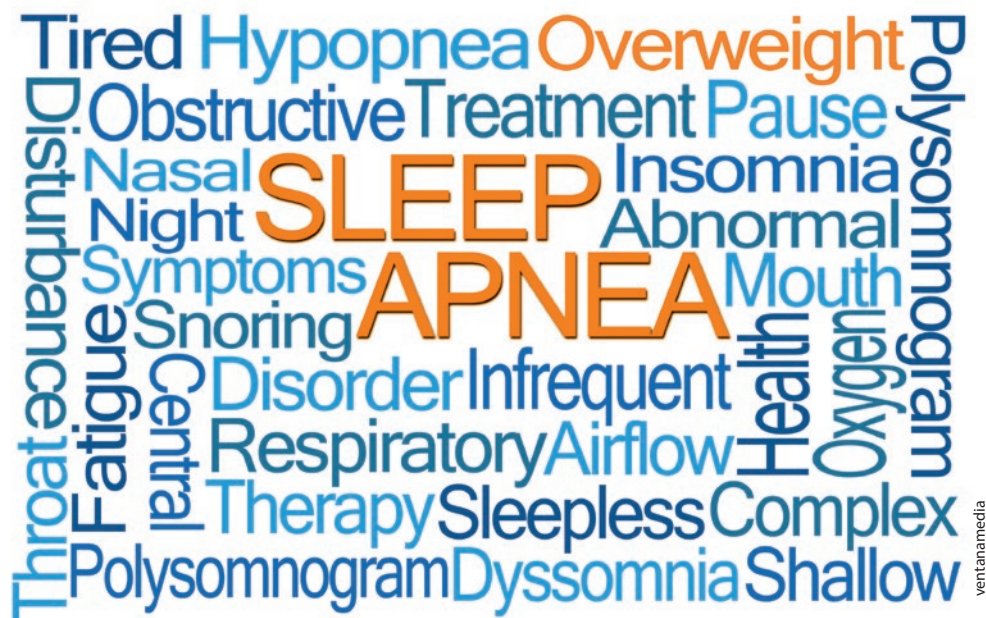
Approssimativamente il 90% dei pazienti con OHS presentano anche apnee ostrut-

tive nel sonno (OSA), mentre il rimanente 10% dei pazienti hanno un'apnea-ipopnea index (AHI) < 5 . Si tratta di soggetti che possono essere apnoici e ipoventilanti ma non obesi oppure ipoventilanti obesi ma non apnoici.³

Vi sono pazienti a rischio per OHS e sono quelli obesi con OSA ma che non sono ancora ipercapnici durante il sonno. La condizione di ipercapnia individua stadi diversi di OHS. Una prima condizione caratterizza pazienti che hanno l'OSA associata a ipoventilazione durante il sonno, con ipercapnia intermittente, ma che presentano valori di PaCO_2 al risveglio sostanzialmente invariati rispetto a quelli che si possono riscontrare durante la giornata. Vi sono poi altre condizioni che vanno a peggiorare il quadro e sono caratterizzate dalla presenza di ipercapnia intermittente, con iniziale incremento dei bicarbonati ($\geq 27 \text{ mmol.L-1}$), di ipercapnia presente durante la veglia con incremento dei bicarbonati durante la giornata, e a finire con un quadro importante di ipercapnia da sveglio accompagnato da comorbidità cardio-metaboliche.⁴

L'obesità è la principale causa dell'ipoventilazione in questi pazienti. L'obesità agisce a livello di diversi distretti. Sul sistema nervoso centrale comporta l'insorgenza di deficit cognitivi e una riduzione del *drive*

Divisione di Pneumologia, Laboratorio del Sonno a indirizzo cardio-respiratorio, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS, Veruno (NO)
carlo.sacco@icsmaugeri.it



neurale. A livello delle alte vie aeree può essere causa di apnee ostruttive e di aumentato rischio durante le manovre di intubazione; compromette la funzionalità respiratoria determinando un quadro restrittivo, può essere causa di ipertensione polmonare e di alterati scambi gassosi con comparsa di ipercapnia e ipossiemia. Dal punto di vista cardiovascolare causa una disfunzione endoteliale con conseguente coronaropatia sino a determinare scompenso cardiaco cronico. Il soggetto obeso presenta spesso una sindrome metabolica, un quadro infiammatorio cronico e un deficit di IGF-1. In generale l'obesità comporta una riduzione dell'attività fisica e un aumentato rischio di morbilità e mortalità.⁵

Da un punto di vista funzionale i soggetti obesi hanno una aumentata richiesta ventilatoria. Questo comporta un aumento del lavoro respiratorio nonostante la debolezza dei muscoli respiratori e una ridotta *compliance* respiratoria. Tuttavia, per compensare l'aumentata richiesta ventilatoria, i soggetti obesi hanno un *drive* respiratorio

aumentato rispetto ai soggetti normopeso.

L'obesità troncale provoca a livello del sistema respiratorio un aumentato carico meccanico con conseguente ridotta *compliance* della parete toracica. La ridotta capacità funzionale residua (CFR), con una eventuale presenza di ostruzione delle vie aeree periferiche, contribuisce ad aumentare ulteriormente il lavoro respiratorio. La presenza di una limitazione di flusso espiratorio promuove l'insorgenza di iperinflazione dinamica e di pressione intrinseca positiva di fine espirazione (PEEPi).

Dal punto di vista della funzione respiratoria che cosa differenzia un soggetto obeso non ipoventilante rispetto a un obeso ipoventilante? L'ipoventilante ha un volume di riserva espiratoria (ERV) maggiormente ridotto così come la *compliance* respiratoria, mentre ha una maggior impedenza respiratoria. Nell'obeso non ipoventilante il lavoro respiratorio è normale o leggermente aumentato quando seduto e incrementa moderatamente quando supino. Nell'ipoventi-

lante il lavoro respiratorio è già aumentato da seduto e incrementa significativamente in decubito supino. Questo vale anche per le resistenze delle alte vie aeree.

Dal punto di vista emogasanalitico, mentre il soggetto solamente obeso in veglia presenta valori di PaO_2 , PaCO_2 e di HCO_3^- sostanzialmente normali o con minima ipossiemia, l'ipoventilante si presenta ipossimico, ipercapnico e con ritenzione di bicarbonati. Questo avviene poiché il soggetto non ipoventilante ha un *drive* respiratorio aumentato, vivace, e questo gli permette di avere una risposta ventilatoria all'ipossia e all'ipercapnia che è normale o lievemente aumentata. Nell'obeso ipoventilante il *drive* si presenta sostanzialmente normale ma la risposta ventilatoria all'ipossia e all'ipercapnia risultano ridotte.⁶

Quali sono i meccanismi che portano all'OHS? Vi sono sostanzialmente tre ipotesi che riguardano la patogenesi dell'ipoventilazione cronica dei pazienti con OHS durante la giornata: la compromissione della meccanica respiratoria dovuta all'obesità, la resistenza alla leptina che porta all'ipoventilazione centrale e, in ultimo, la compromessa risposta compensatoria all'ipercapnia acuta nei soggetti con OSA.

La leptina è una proteina sintetizzata specificatamente dal tessuto adiposo e agirebbe stimolando i centri respiratori centrali incentivando la ventilazione. Elevati livelli di leptina potrebbero essere un meccanismo compensatorio in quei soggetti obesi che restano normocapnici, ma in altri sarebbe in grado di determinare una resistenza. Questa potrebbe essere dovuta a una alterazione del recettore centrale. In alcuni soggetti obesi, la resistenza centrale alla leptina porterebbe a una riduzione della risposta del *drive* respiratorio e quindi all'insorgenza dell'OHS. È stato infatti visto che elevate concentrazioni sieriche

di leptina sono associate sia a una riduzione del *drive* respiratorio sia a una ridotta risposta all'ipercapnia. Il mancato incremento del *drive* respiratorio porta a un accumulo di CO_2 . Questo comporta un graduale offuscamento dei recettori per la CO_2 causando alla fine l'ipercapnia durante la giornata.

Durante il sonno i soggetti con OHS presentano un quadro di ipoventilazione che molto spesso si accompagna con la presenza di apnee o ipopnee ostruttive. Il quadro notturno è quello di una marcata ipossiemia, in particolare durante la fase REM, episodi di ritenzione acuta di CO_2 e accumulo sierico di bicarbonati. Ciò è sostanzialmente dovuto al fatto che questi pazienti hanno una ridotta durata della ventilazione tra gli episodi apnoici. Questo non permette di eliminare la CO_2 che gradualmente si produce e si accumula tra un episodio e l'altro. La ritenzione di CO_2 causa progressivamente l'insorgenza di ipercapnia anche in veglia; ne consegue un graduale adattamento dei chemorecettori centrali e un progressivo ottundimento della risposta ventilatoria alla CO_2 .^{6,7}

Dal punto di vista terapeutico sarebbe ottimale un estremo calo ponderale. Purtroppo in questi pazienti è difficilmente raggiungibile se non con la chirurgia bariatrica. Tuttavia, questa procedura risulta essere un intervento a elevato rischio in particolare nei pazienti non trattati con PAP. È comunque dimostrato che la chirurgia bariatrica, riducendo il peso corporeo, determina un miglioramento della funzionalità respiratoria e la normalizzazione dei valori emogasanalitici.

La scelta dell'approccio terapeutico andrebbe in ogni caso affrontata in base al quadro clinico, alla sua complessità e alla presenza di comorbidità in quanto, allo stato attuale, non vi è sufficiente evidenza clinica nella scelta delle diverse, avanzate modalità di trattamento con PAP.

La maggior parte delle volte il primo approccio terapeutico risulta essere la CPAP che ha dimostrato essere efficace in molti casi di OHS. Tuttavia, esistono situazioni in cui il trattamento con CPAP fallisce non tanto nel correggere gli eventi ostruttivi ma le ipoventilazioni durante il sonno. Principalmente la CPAP risulta essere scarsamente efficace in presenza di profonde desaturazioni con conseguente severa ipossiemia durante il sonno. Questo avviene quando si hanno pazienti gravemente obesi, in presenza di deficit restrittivo alla funzionalità respiratoria e di elevati livelli di capnia durante la giornata.⁶⁻⁸

La CPAP risulta essere di prima scelta per il fenotipo di OHS che in concomitanza presenta una sindrome delle apnee ostruttive di severa entità, mentre il passaggio alla ventilazione non invasiva (NIV) è da preferire in quella minoranza di pazienti (approssimativamente < 30% delle forme di OHS) con ipoventilazione durante il sonno, che non presentano apnee ostruttive, o se presenti in forma modesta.

Pazienti che presentano una insufficienza respiratoria ipercapnica acuta su cronica vengono solitamente trattati con la NIV in quanto si tratta di soggetti ospedalizzati.⁸

I progressivi incrementi delle pressioni positive espiratorie (EPAP) e di quelle inspiratorie (IPAP), eventualmente sino a livelli tollerati dal paziente, sono finalizzati a ottenere la scomparsa degli eventi ostruttivi, delle ipoventilazioni e delle desaturazioni con correzione dell'ipossiemia e dell'ipercapnia. La NIV con sola pressione di supporto o con l'aggiunta di un volume *target* (volume che comunque si ottiene con l'impostazione delle pressioni), si è dimostrata efficace in entrambe le modalità. Studi di confronto non hanno evidenziato superiorità di una delle due modalità di ventilazione. La NIV durante il sonno si è dimostrata efficace non solo nel migliorare le

ipoventilazioni ma anche la qualità del sonno, la qualità della vita e la sopravvivenza. Per migliorare l'ipercapnia e mantenerne livelli adeguati è necessaria una aderenza al trattamento ventilatorio > 4 ore al giorno.⁹

Quando, pur in presenza di adeguata terapia con pressione positiva, non si raggiungono adeguati livelli di ossigenazione, è abitualmente utile associare ossigenoterapia. La somministrazione di sola ossigenoterapia deve essere evitata, anche a bassi flussi, in quanto ha ripercussioni negative, dannose sulla ventilazione provocando, in pazienti con OHS stabile, incremento dell'anidride carbonica e conseguente scompenso dell'insufficienza respiratoria facendo precipitare il quadro clinico.^{8,9}

Bibliografia

- 1) INSALACO G, FANFULLA F, BENASSI F, ET AL. *Raccomandazioni per la diagnosi e cura dei disturbi respiratori nel sonno*. Milano: AIPO Ricerche Edizioni, 2011.
- 2) BERRY RB, BUDHIRAJA R, GOTTLIEB DJ, ET AL; American Academy of Sleep Medicine. *Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine*. J Clin Sleep Med 2012;8:597-619.
- 3) MUTLU GM, RUBINSTEIN I. *The saga of obstructive sleep apnea syndrome and daytime hypercapnia*. Chest 2005;127:698-9.
- 4) RANDEARTH W, VERBRAECKEN J, ANDREAS S, ET AL. *Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep*. Eur Respir J 2017;49: 1600959.
- 5) MOKHLESI B, MASA JF, BROZEK JL, ET AL. *Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome. An official American Thoracic Society clinical practice guideline*. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:e6-e24.
- 6) VERBRAECKEN J, WALTER T, McNICHOLAS. *Respiratory mechanics and ventilatory control in overlap syndrome and obesity hypoventilation*. Respir Res 2013;14:132.
- 7) BÖING S, RANDEARTH WJ. *Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation*. J Thorac Dis 2015; 7:1273-85.
- 8) MASA JF, PÉPIN JL, BOREL JC, ET AL. *Obesity hypoventilation syndrome*. Eur Respir Rev 2019;28:180097.
- 9) HOWARD ME, PIPER AJ, STEVENS B, ET AL. *A randomised controlled trial of CPAP versus non-invasive ventilation for initial treatment of obesity hypoventilation syndrome*. Thorax 2017;72:437-44.



PNEUMOMEDICINA 2020

una settimana di incontri dal
23 al 27 novembre 2020

**NUOVE
DATE**

PRESIDENTE DEL CONGRESSO

Sergio Harari

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

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Antonella Caminati

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

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Victory Project Congressi

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

Ruolo dell'inflammasoma NLRP3 nelle patologie ostruttive del polmone

Chiara Cipollina

Il sistema immunitario innato rappresenta la prima linea di difesa contro i patogeni. A tale scopo, le cellule responsabili della risposta immunitaria innata sono equipaggiate con una grande varietà di recettori, definiti *pattern recognition receptors* (PRR) in grado di riconoscere componenti tipiche dei microrganismi patogeni (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs). Nelle vie aeree, l'espressione di PRRs è costitutiva in diversi tipi cellulari di origine mieloide e non, come macrofagi e neutrofili, cellule presentanti l'antigene (APC) e cellule epiteliali bronchiali. Tra i PRR, la famiglia dei *nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors* (NLRs) è stata estensivamente studiata per via dell'ampio range di attivatori endogeni ed esogeni, infettivi e non infettivi, fino a ora identificati. In presenza di questi stimoli, i recettori NLRs si attivano formando un complesso multiproteico denominato "inflammasoma". L'inflammasoma è costituito da tre componenti principali: una molecola con il ruolo di "sensore",

una molecola adattatrice, nota come *apoptosis-associated speck-like protein containing caspase activation and recruitment domain*, CARD (ASC), e una componente effettrice costituita dalla caspasi-1. L'assemblaggio del complesso dell'inflammasoma attivo induce taglio autoproteolitico e attivazione di caspasi-1 che a sua volta taglia i precursori delle citochine interleuchina 1 β (IL-1 β) e interleuchina 18 (IL-18) nelle loro forme mature che poi vengono rilasciate nello spazio extracellulare. La gasdermina D (GSDMD) è un altro importante substrato della caspasi-1. Una volta tagliata, GSDMD genera pori sulla membrana cellulare che portano alla morte cellulare attraverso un meccanismo noto come piroptosi.

L'inflammasoma NLRP3 è sicuramente uno dei recettori NLRs più studiati. L'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 genera la formazione di grossi aggregati di ASC, detti ASC *speck*, che attraggono la caspasi-1 inducendone taglio autoproteolitico e attivazione massiva. Questi eventi sono soggetti a diversi livelli di controllo. Infatti, per la formazione del complesso attivo di NLRP3 è necessario che siano atti-

vati due segnali principali:

- 1) *priming* necessario per l'attivazione trascrizionale di NLRP3, di pro-IL-1 β e pro-IL-18 e per l'induzione di modificazioni post-traduzionali (PTM) necessarie all'attivazione di NLRP3;
- 2) secondo segnale che promuove la formazione del complesso attivo (Figura 1).

Una peculiare caratteristica di NLRP3 è l'enorme varietà di segnali che fungono da agonisti (segnale 2) in grado di promuovere la formazione del complesso attivo tra cui patogeni (per esempio, batteri, funghi, virus), PAMPs (per esempio tossine batteriche o nucleosidi virali) e attivatori sterili derivati dall'ambiente, come asbesto e silice. Inoltre, NLRP3 viene attivato anche in pre-

senza di attivatori endogeni generati da danno cellulare, cosiddetti *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) quali ATP extracellulare, DNA mitocondriale, aggregati proteici, cristalli di colesterolo, acidi grassi, specie reattive dell'ossigeno, proteine rilasciate in seguito a necrosi cellulare e molte altre ancora. Proprio la capacità di attivarsi in risposta a tale varietà di stimoli rende NLRP3 un recettore centrale nello sviluppo di numerose patologie infiammatorie croniche. Tuttavia, i meccanismi molecolari che portano all'attivazione di questo recettore non sono stati ancora chiariti nel dettaglio.

Le vie aeree sono esposte a una grande varietà di insulti, ambientali e provenienti da microrganismi patogeni. L'epitelio

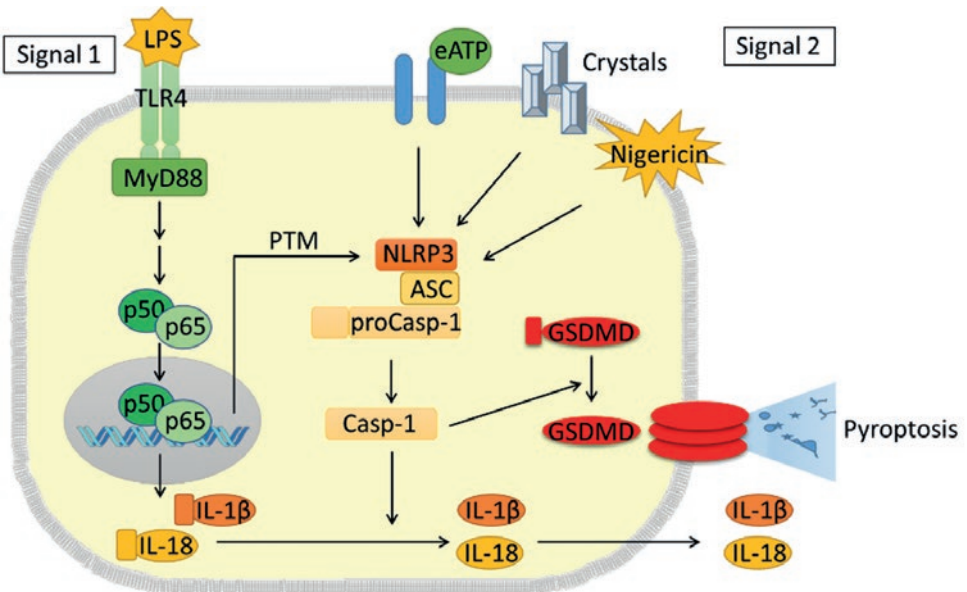


Figura 1. Modello schematico di attivazione dell'inflammasoma NLRP3. Il segnale 1 induce l'attivazione trascrizionale dei geni codificanti per NLRP3, pro-IL-1 β e pro-IL-18 oltre che modificazioni post-traduzionali. Il segnale 2 porta alla formazione del complesso attivo che induce attivazione di caspasi-1 con conseguente taglio proteolitico di pro-IL-1 β e pro-IL-18 nelle loro forme mature che vengono rilasciate nell'ambiente extracellulare e di gasdermina D (GSDMD) che, una volta attivata, crea dei pori nella membrana cellulare causando piroptosi. TLR4, *toll-like receptor 4*; LPS, lipopolisaccaride; eATP, ATP extracellulare; GSDMD, gasdermin D; Casp-1, caspasi-1; PTM, modificazione post-traduzionale.

bronchiale e i macrofagi alveolari, primariamente esposti a questi insulti, rispondono anche attivando risposte immunitarie inflammasoma-dipendenti che contribuiscono alla rimozione di questi stimoli dannosi per l'organismo. In particolare, il rilascio di IL-1 β riveste un ruolo fondamentale nella risposta infiammatoria acuta che si attiva a seguito di infezioni respiratorie e che è necessaria per eliminare efficacemente i patogeni. Tuttavia, l'esposizione acuta o cronica ad agenti dannosi, in combinazione con fattori di predisposizione genetica, può contribuire all'insorgenza di stati patologici. Infatti, sebbene le risposte immunitarie mediate da inflammasoma siano cruciali per la difesa dell'organismo, una loro eccessiva e incontrollata attivazione promuove danno tissutale e contribuisce all'instaurazione di stati patologici. Negli anni recenti, sono emerse numerose evidenze riguardo al ruolo dell'inflammasoma NLRP3 nella patogenesi di diverse patologie croniche ostruttive delle vie aeree come asma, in particolare asma severo, e Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO).

Il ruolo dell'inflammasoma nella BPCO emerge da studi effettuati su pazienti, su modelli murini e modelli cellulari esposti al fumo di sigaretta. Il fumo di sigaretta è infatti uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo della BPCO e il suo utilizzo in modelli preclinici e in vitro è diffuso perché in grado di riprodurre le alterazioni fenotipiche e funzionali osservate nella BPCO. Diversi studi clinici hanno mostrato che i livelli di IL-1 β sono elevati nei pazienti con BPCO e che aumentano ulteriormente in caso di riacutizzazioni. Anche l'espressione di NLRP3 e caspasi-1, così come l'attivazione di caspasi-1, aumentano nell'epitelio bronchiale dei pazienti con BPCO. Le cellule epiteliali bronchiali esposte al fumo di

sigaretta rilasciano livelli più elevati di IL-18 e IL-1 β attraverso un meccanismo dipendente da NLRP3 e caspasi-1.¹ Inoltre, è stato riportato che la trascrizione di IL-1 β è significativamente incrementata nelle cellule epiteliali delle piccole vie aeree dei pazienti con BPCO ma non nell'intero polmone e che il rilascio di IL-1 β e NLRP3 è aumentato nel tessuto polmonare di pazienti con BPCO rispetto ai non fumatori o ai fumatori senza BPCO. A questo proposito, in pazienti BPCO, l'espressione di NLRP3 correla con la severità dell'ostruzione delle vie aeree e l'espressione di IL-1 β sembrerebbe correlata con la riduzione di FEV₁.² È stata riportata una maggiore espressione di IL-18 nell'epitelio polmonare e nel siero di pazienti con BPCO. Inoltre, sono stati identificati ASC *speck* nei fluidi di lavaggio broncoalveolare di pazienti con BPCO ma non nei donatori sani. Tutte queste evidenze suggeriscono che l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 a livello dell'epitelio bronchiale in pazienti con BPCO potrebbe contribuire alla patogenesi della BPCO. Di contro, diversi dati pubblicati suggeriscono che il fumo di sigaretta inibisce l'inflammasoma NLRP3 nei macrofagi, alterando la risposta a valle del *toll-like receptor 4*, promuovendo l'attivazione di caspasi-8 e caspasi-1 con meccanismi alternativi, e causando le alterazioni immunometaboliche tipicamente osservate nei pazienti affetti da BPCO.³ Nel complesso, i dati finora riportati suggeriscono che alterazioni delle risposte dipendenti da NLRP3 a carico dell'epitelio bronchiale e dei macrofagi possano contribuire alla disfunzione immunitaria, all'infiammazione cronica e al danno cellulare che si osservano nella BPCO. Tuttavia, ulteriori studi saranno necessari per comprendere i meccanismi molecolari coinvolti e per analizzare a fondo l'esistenza di correlazioni tra

l'attivazione di questo *pathway* e i dati clinici. Questi studi consentiranno di valutare il ruolo dell'inflammasoma NLRP3 come nuovo *target* terapeutico per la BPCO.

L'asma è una patologia cronica delle vie aeree caratterizzata da elevata complessità ed eterogeneità di fenotipi. Una piccola percentuale di pazienti asmatici mostra severe riacutizzazioni nonostante il trattamento con elevate dosi di corticosteroidi inalatori o sistemici. Questi pazienti sono affetti da asma severo steroide-resistente, una forma scarsamente controllabile e molto grave di asma associata a una risposta infiammatoria non eosinofila di tipo Th1/Th17. L'eterogeneità di questa forma di asma e le poche conoscenze riguardo ai meccanismi molecolari ostacolano l'identificazione di nuovi *target* terapeutici e quindi lo sviluppo di terapie efficaci. Le alterazioni dell'espressione e dell'attività del recettore dei glucocorticoidi e la presenza di specifiche infezioni respiratorie sono state tra i meccanismi proposti per spiegare la patogenesi dell'asma severo steroide-resistente. Di recente, numerosi studi hanno indicato un ruolo importante anche per l'inflammasoma NLRP3 nella patogenesi di specifiche forme di asma severo. In particolare, l'asma neutrofilico è associato a elevati livelli di NLRP3 e caspasi-1 nelle vie aeree, e a un aumentato rilascio di IL-1 β e IL-17.⁴ Anche l'espressione di TLR4, IL-1 β e IL-8 è elevata nell'espettorato indotto di pazienti con asma severo e correla con parametri clinici e con l'infiammazione neutrofila. A questo proposito, i macrofagi che si trovano nell'espettorato indotto sono una delle principali fonti di NLRP3, caspasi-1, caspasi-4 e IL-1 β . Anche nel caso di asma severo associato a infezioni respiratorie batteriche, è stato dimostrato che l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 mediata

da ATP attraverso il recettore P2X7R sia essenziale per l'insorgenza del fenotipo infiammatorio caratterizzato da elevati livelli di IL-1 β e attivazione di caspasi-1. A questo proposito, l'inibizione del *pathway* di NLRP3 (attraverso l'uso di un inibitore specifico di NLRP3, un inibitore di caspasi-1 o un anticorpo neutralizzante per IL-1 β) in modelli preclinici di asma severo associato a infezioni respiratorie, si è rivelato efficace nel ridurre l'infiammazione neutrofila steroide-resistente e l'iperreattività bronchiale.⁵ Inoltre, evidenze emergenti sembrano indicare un ruolo dell'inflammasoma NLRP3 anche nello sviluppo di asma severo associato a obesità.

Nel complesso, numerosi studi sembrerebbero indicare che l'inflammasoma NLRP3 potrebbe essere coinvolto nella patogenesi di BPCO e asma severo. Tuttavia, le evidenze sperimentali a oggi disponibili sono ancora limitate e nuovi studi saranno quindi necessari per la validazione di NLRP3 come *target* terapeutico per queste patologie e per lo sviluppo di nuove efficaci terapie.

Bibliografia

- 1) LI C, ZHIHONG H, WENLONG L, ET AL. *The nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing 3 inflammasome regulates bronchial epithelial cell injury and proapoptosis after exposure to biomass fuel smoke*. Am J Respir Cell Mol Biol 2016;55:815-24.
- 2) FANER R, SOBRADILLO P, NOGUERA A, ET AL. *The inflammasome pathway in stable COPD and acute exacerbations*. ERJ Open Res 2016;2.
- 3) BUSCETTA M, DI VINCENZO S, MIELE M, ET AL. *Cigarette smoke inhibits the NLRP3 inflammasome and leads to caspase-1 activation via the TLR4-TRIF-caspase-8 axis in human macrophages*. FASEB J 2020;34:1819-32.
- 4) SIMPSON JL, PHIPPS S, BAINES KJ, ET AL. *Elevated expression of the NLRP3 inflammasome in neutrophilic asthma*. Eur Respir J 2014;43:1067-76.
- 5) KIM RY, PINKERTON JW, ESSILFIE AT, ET AL. *Role for NLRP3 inflammasome-mediated, IL-1 β -dependent responses in severe, steroid-resistant asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2017;196:283-97.

Concentratore di ossigeno: a chi, quando e perché

Simona Marino

I pazienti affetti da insufficienza respiratoria cronica, come è noto, necessitano di ossigenoterapia per svolgere le proprie attività della vita quotidiana. A seconda della gravità di questa patologia si rende necessario l'ossigeno solo durante lo sforzo o durante tutte le ore del giorno comprese quelle notturne.

In Regione Lombardia è stato creato nel 1995 un registro, secondo in Europa dopo quello attivato in Svezia nel 1987-1988, nel quale si evidenziava la presenza di circa 4.200 pazienti affetti da insufficienza respiratoria cronica trattata con ossigenoterapia domiciliare su 9 milioni di abitanti, con una prevalenza di pazienti pari a 52/100.000 abitanti *versus* 70/100.000 in Francia nel 1996 e 280 negli Stati Uniti nel 1995.

Il registro lombardo, rispetto al registro svedese, ha evidenziato alcune criticità inerenti soprattutto l'impiego di differenti sorgenti di somministrazione dell'ossigeno stesso (in Lombardia viene prescritto quasi solo ossigeno liquido, mentre in Svezia vi è una maggior prescrizione di concentratori). Nel Regno Unito l'incidenza si presen-

tava di 16 pazienti/100.000 nel 1991 e, da allora, sono state scritte e periodicamente aggiornate linee guida prescrittive.

Negli Stati Uniti invece non esiste alcun meccanismo che sovrintenda e verifichi la correttezza prescrittiva, l'aderenza del paziente alla terapia, l'intervento educativo e informativo, la sicurezza del paziente e un eventuale contenimento dei costi.

Attualmente persistono numerose deficienze conoscitive relative a un corretto *management* della insufficienza respiratoria cronica, nonché dei costi a essa correlati. Nella maggior parte delle Regioni mancano database locali e registri per effettuare costanti controlli inerenti la qualità dei servizi erogati, l'appropriatezza prescrittiva, la gestione del rischio al domicilio, nonché l'intervento educativo.

Numerosi piani sanitari regionali (per esempio, Lombardia, Veneto, Toscana) hanno identificato nei piani di assistenza domiciliare integrata e nelle dimissioni protette degli strumenti utili a garantire la permanenza al domicilio dei pazienti affetti da insufficienza respiratoria cronica.

Una recente revisione del trattamento a lungo termine dell'ossigeno domiciliare ha valutato diversi punti critici per quanto

riguarda la corretta selezione e l'uso di dispositivi atti a erogare ossigeno.¹

Oggi le modalità di somministrazione di ossigeno sono essenzialmente tre: l'ossigeno gassoso in bombole (usualmente destinato a uso saltuario), la bombola di ossigeno portatile o *stroller* che contiene ossigeno liquido oppure il concentratore.

Lo *stroller*, unità portatile che viene fornita ai pazienti in ossigenoterapia domiciliare, è una sorta di "bottiglia" che necessita di essere riempita regolarmente e pertanto richiede che il paziente si trovi sempre in prossimità della bombola principale per essere ricaricato. Fornisce ossigeno a una concentrazione non inferiore al 99,5%. Pesa quando è carico circa 4-5 kg e ha una durata che varia dalle 2 alle 6 ore a seconda del flusso di ossigeno utilizzato. In caso di condizioni di mobilità ridotta del paziente, compatibilmente con le condizioni cliniche, l'utilizzo di questi strumenti è particolarmente indicato sia a domicilio sia in una struttura sanitaria ospedaliera o territoriale (per esempio, Residenze Sanitarie Assistite). La bombola di ossigeno portatile è ottimale per tutti quei pazienti prevalentemente sedentari o che si allontanano poco dalla propria abitazione. Quando però il paziente decide di rimanere fuori casa per diverse ore non permette di avere né l'autonomia né la tranquillità psicologica per potersi allontanare. La bombola grande (base) e la bombola portatile (*stroller*) non sono nemmeno gli strumenti ideali per potersi muovere con i mezzi di trasporto proprio perché la loro autonomia è limitata nel tempo. In aereo è vietato portare a bordo le bombole di ossigeno. Il fornitore di ossigeno, inoltre, richiede qualche giorno di preavviso per la consegna delle bombole in un luogo diverso dal domicilio, concordando luogo e orario. L'uso dell'os-

sigeno liquido dipende dal flusso prescritto (maggiore è il flusso prescritto e maggiore è il costo) ed è gravato da costi dipendenti dalle dispersioni naturali e che si verificano durante la ricarica dello *stroller*.

Il concentratore di ossigeno (Figura 1) invece è un dispositivo che produce ossigeno al momento, senza bisogno che sia ricaricato da una "base". Utilizza l'aria ambiente e mediante tecniche di separazione molecolare eroga "aria arricchita di ossigeno" prodotta a partire dall'aria ambiente con concentrazione variabile, secondo quanto dichiarato dal fornitore, con una concentrazione fino al 90-95% e comunque mai inferiore all'82% con tolleranze variabili in relazione al flusso e alla concentrazione impostati (la norma prevede una tolleranza di $\pm 3\%$ rispetto alla concentrazione dichiarata dal fabbricante.). Se il flusso di ossigeno viene prescritto sulla base di test effettuati con ossigeno liquido, è molto importante rivalutare la PaO_2 e/o la $SpaO_2$ con il flusso prescritto erogato dal concentratore domiciliare. Secondo la norma vigente UNI EN ISO 8359 (cap. 8.2, p.to 51.5)², il concentratore deve essere dotato di un sistema di allarme che indichi l'erogazione di aria arricchita di ossigeno a una concentrazione inferiore all'82% al fine di evitare un'interruzione del flusso. Il paziente nel proprio domicilio, o un *caregiver*, deve essere istruito a utilizzare la bombola di ossi-



Figura 1. Esempio di concentratore di ossigeno.

geno gassoso di emergenza. I concentratori di ossigeno portatili sono dotati di batteria e permettono di avere un'autonomia virtualmente illimitata grazie alla possibilità di essere ricaricati ovunque vi sia una presa elettrica: in casa, al bar, con l'accendisigari dell'auto, in aereo (sono ammessi da tutte le compagnie aeree per qualsiasi tipo di volo, anche intercontinentale).

Sono dotati di batterie che permettono di rimanere senza alimentazione elettrica fino a 8 ore; acquistando più batterie l'autonomia aumenta a seconda delle esigenze del paziente.

Questo strumento pesa molto meno rispetto agli *stroller* ed è quindi più facilmente tollerato da quei pazienti che hanno difficoltà a sostenere pesi sulle spalle. Il concentratore di ossigeno portatile pesa molto meno della bombola di ossigeno, in media varia da 2,2 fino a 3,8 kg.

Non tutti i pazienti ipossiemici svolgono una vita sedentaria e per un paziente ipossiemico il vantaggio di avere molto meno peso sulle spalle si traduce in una migliore saturazione, una migliore tolleranza all'esercizio fisico e una maggiore capacità di recupero.

Questo dispositivo medico inoltre elimina la più che giustificata ansia del paziente di rimanere senza ossigeno, fattore che limita molto la vita al di fuori del domicilio e l'attività fisica.

Rende inoltre psicologicamente libero il paziente che con le bombole si sente "costretto" a rimanere fuori casa: il fattore psicologico infatti è molto importante per evitare che la patologia respiratoria si aggravi. L'esigenza di spostarsi per lavoro o per vacanza e l'importanza che ha l'attività fisica in tutte le persone, a maggior ragione in questi pazienti, collide con gli strumenti che usualmente fornisce il Sistema Sanitario

Nazionale (SSN) per svolgere l'ossigenoterapia. È stato inoltre dimostrato che anche la forma della curva del flusso di ossigeno, così come la dose erogata, può influire sul *comfort* e sull'aderenza del paziente e quindi potenzialmente sul livello di ossigenazione. I dispositivi a flusso intermittente, introdotti negli anni Ottanta, rispondevano alla necessità di migliorare l'efficienza dell'erogazione di ossigeno fornendo flussi solo quando il paziente stava inalando, eliminando così l'apporto, e quindi lo spreco, di gas durante l'espiazione.³ In commercio ne esistono di vari modelli che presentano caratteristiche diverse in base all'autonomia, all'erogazione del massimo flusso erogabile, al peso.

Studi recenti hanno però dimostrato⁴ che i concentratori da soli non possono fornire gli stessi livelli di ossigenazione della combinazione di sistemi fissi e portatili. Non è nemmeno chiaro come influisca l'ampia varietà di modelli e impostazioni disponibili sui moderni concentratori con l'ossigenazione e l'aderenza del paziente.⁵ Alcuni concentratori se collegati per esempio all'alimentazione dell'auto possono erogare solo bassi flussi.

Questi dispositivi hanno anche creato confusione in merito alla possibilità di utilizzo diurna e notturna, alla scelta del candidato ideale, alle prescrizioni possibili, alla selezione dei dispositivi, alla comprensione da parte del paziente rispetto al prodotto, nonché alla possibilità di rimborso da parte del SSN. In molte nazioni come Francia, Spagna, Germania, Svizzera, Stati Uniti, i concentratori di ossigeno sono frequentemente prescritti dagli pneumologi anche in sostituzione delle bombole di ossigeno. In Italia, questi *device* vengono al momento spesso acquisiti dai pazienti con un esborso finanziario privato. Negli ultimi anni però alcune Regioni e distretti si sono

resi maggiormente sensibili al problema: a oggi il quadro prescrittivo è ancora molto acerbo a causa della mancanza di *standard* chiari e condivisi.

Concludendo, si può affermare che:

- ▶ la scelta della fonte di erogazione dell'ossigeno deve tenere conto di numerosi fattori, ossia lo scenario clinico, l'appropriatezza prescrittiva, l'aderenza alla terapia, l'attenta valutazione di costo/efficacia dei diversi dispositivi;
- ▶ l'obiettivo dei concentratori è consentire ai pazienti di aumentare la propria attività;
- ▶ i "destinatari" di tali dispositivi dovrebbero essere adeguatamente testati durante tutte le attività della vita quotidiana per garantire un'adeguata ossigenazione;⁵
- ▶ i concentratori dovrebbero essere impiegati a livello domiciliare, in definiti scenari clinici, sostituendo, ove possibile e a giudizio del clinico competente, l'attuale

modalità di trattamento tramite ossigeno gassoso o liquido;

- ▶ a ora mancano solidi studi di analisi costo/efficacia da confrontare con l'erogazione di ossigeno liquido.

Bibliografia

- 1) MCCOY RW. *Options for home oxygen therapy equipment: storage and metering of oxygen in the home*. Respir Care 2013;58:65-85.
- 2) UNI - Ente nazionale italiano di unificazione. *Norma UNI EN ISO 8359:2009. Concentratori di ossigeno per uso medico - Requisiti di sicurezza*. 2009.
- 3) KATZ I, PICHELIN M, MONTESANTOS S, ET AL. *An in silico analysis of oxygen uptake of a mild COPD patient during rest and exercise using a portable oxygen concentrator*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016;11:2427-34.
- 4) CASABURI R, PORSZASZ J, HECHT A, ET AL; COPD Clinical Research Network. *Influence of lightweight ambulatory oxygen on oxygen use and activity patterns of COPD patients receiving long-term oxygen therapy*. COPD 2012;9:3-11.
- 5) CHATBURN RL, WILLIAMS TJ. *Performance comparison of 4 portable oxygen concentrators*. Respir Care 2010;55:433-42.



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

I farmaci biologici nella gestione dell'asma pediatrico: a che punto siamo?

Maria De Filippo
Gian Luigi Marseglia
Amelia Licari

In età pediatrica, l'asma grave rappresenta una condizione clinica molto eterogenea, il cui impatto socioeconomico assume proporzioni sempre più rilevanti. La prevalenza dei pazienti con asma grave è inferiore al 2% nei bambini affetti da asma bronchiale e allo 0,5% se consideriamo la popolazione pediatrica generale. Dati recenti mostrano che l'età media attuale è tra gli 11-12 anni con una lieve prevalenza del sesso maschile.

Per una migliore gestione del paziente con sospetto asma grave, è opportuno conoscere i diversi fenotipi clinici ed endotipi dell'asma, ovvero i meccanismi patogenetici che sottendono l'infiammazione bronchiale con l'obiettivo di ottenere nuove strategie per una terapia personalizzata.

Grazie alle più recenti acquisizioni sul-

la patogenesi dell'asma grave è possibile selezionare pazienti per l'utilizzo di terapie biologiche innovative, rappresentate a oggi dall'anticorpo monoclonale anti-IgE, dall'anticorpo anti-IL-5 e anti-IL-4/IL-13 per il trattamento dell'asma grave (Figura 1).

I farmaci biologici approvati in età pediatrica sono l'anticorpo monoclonale anti-IgE (omalizumab) approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in bambini di età superiore ai 6 anni, l'anticorpo monoclonale anti-IL-5 (mepolizumab), utilizzato nei pazienti con asma eosinofilo grave e l'anticorpo monoclonale anti-IL-4/IL-13 (dupilumab), approvati dall'European Medicines Agency (EMA) a partire rispettivamente dai 6 e 12 anni di vita (Tabella 1).

Anticorpo anti-IgE

Omalizumab è un'immunoglobulina della sottoclasse IgG1, che si lega alle IgE libere circolanti e attraverso un meccanismo *down-regulation* impedisce il legame

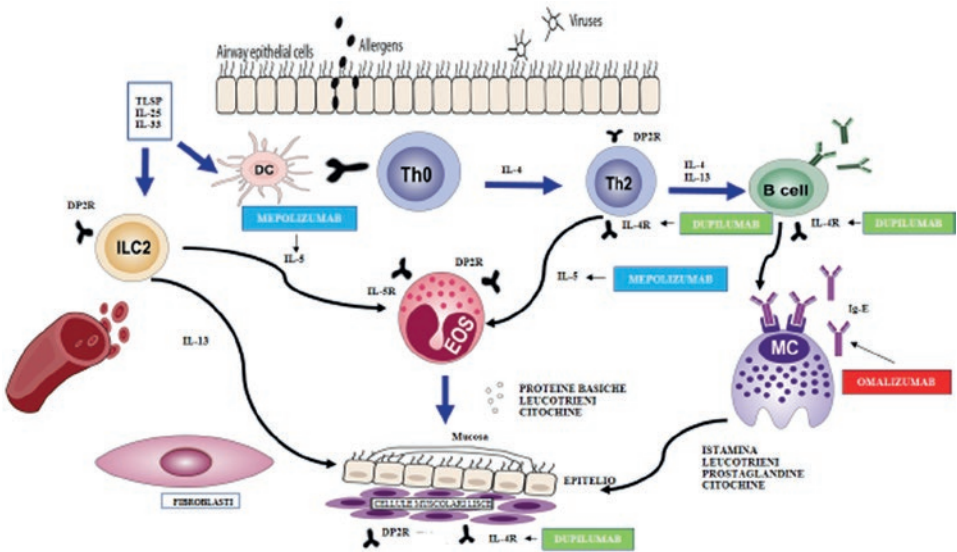


Figura 1. DP2R: recettore delle prostaglandine₂; TLSP: linfopoietina timica stromale.

con i recettori presenti sulla superficie cellulare di mastociti, basofili, cellule dendritiche e altre cellule del sistema immunitario, determinando un effetto antinfiammatorio globale. Clinicamente, questo effetto antinfiammatorio si traduce nella riduzione del numero di esacerbazioni asmatiche e delle relative ospedalizzazioni, ma anche nella riduzione dell'utilizzo di corticosteroidi in fase acuta, tutti effetti che determinano un miglioramento nel controllo globale della malattia, con ripercussioni positive sulla qualità di vita sia dei pazienti asmatici sia dei *caregiver*. Sembra inoltre ridurre il numero di riacutizzazioni stagionali, scatenate da virus respiratori.

Omalizumab è prescritto in pazienti con asma grave allergico non controllati da alte dosi di ICS/LABA, con un livello di IgE sieriche totali compreso tra 30 e 1500 kU/l e positività ad un allergene perenne. Esiste in commercio in siringhe preformate di 75 e 150 mg e viene somministrato per via sottocutanea, con una dose e una

frequenza di somministrazione basate su un nomogramma i cui parametri fondamentali sono rappresentati dal livello di IgE sieriche totali e dal peso corporeo del singolo paziente. Il farmaco ha un ottimo profilo di sicurezza, le reazioni avverse più comunemente osservate negli studi registrati sono state cefalea e reazioni nel sito di iniezione (edema, arrossamento, dolore e prurito), con un rischio di reazione anafilattica dello 0,14%; inoltre, omalizumab non sembra aumentare l'incidenza di patologie maligne, quali neoplasie solide o leucemie, negli studi a lungo termine.

Studi disponibili in letteratura, identificano come pazienti pediatrici *responder* all'omalizumab quelli con comorbidità (dermatite atopica e/o allergia alimentare), con eosinofili sierici maggiori di 260/ μ L e livelli di FeNO >20 ppb.

A oggi non esistono indicazioni precise in letteratura sulla durata ottimale della terapia, gli esperti francesi propongono una terapia continuativa di almeno 2 anni,

dopo la quale è possibile la sospensione se il paziente ha una malattia “non attiva” con bassi livelli di eosinofili periferici, riduzione dei livelli di FeNO, asma controllato e nessun attacco acuto grave da almeno un anno.

Anticorpo anti-IL-5

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale anti-IL-5 completamente umanizzato, che si lega selettivamente all’IL-5 circolante, impedendone l’interazione con la catena α del suo recettore (IL-5R α). L’IL-5 è la principale interleuchina responsabile della maturazione, attivazione e aumento della sopravvivenza degli eosinofili.

Mepolizumab è indicato come trattamento aggiuntivo per l’asma eosinofilo

grave (> 150 cellule/mcl) in pazienti con età superiore ai 6 anni. La dose raccomandata di mepolizumab è di 100 mg ogni quattro settimane nei bambini di età pari o superiore a 12 anni e 40 mg ogni quattro settimane nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni, somministrato per via sottocutanea. In Italia attualmente il farmaco è rimborsabile al dosaggio di 100 mg in pazienti con età superiore ai 18 anni.

Studi recenti hanno dimostrato un profilo di farmacocinetica, farmacodinamica e sicurezza di mepolizumab nei bambini sovrapponibile a quello dei pazienti adulti. Gli eventi avversi più comunemente riportati comprendono reazioni locali al sito d’inoculo (dolore, arrossamento, edema) e infezioni delle alte vie respiratorie.

Nome	Bersaglio d’azione	Criteri prescrittivi	Effetti avversi	Indicazioni per il trattamento anche di altre patologie
Omalizumab	IgE circolanti	Sensibilizzazione ad allergeni perenni IgE sieriche: 30-1500 UI/ml	▷ Edema, iperemia e prurito al sito di iniezione ▷ Cefalea ▷ Anafilassi 0,14%	Orticaria cronica spontanea
Mepolizumab	IL-5 circolante	Eosinofili ematici: > 150 cell/mcl	▷ Edema, iperemia e prurito al sito di iniezione ▷ Astenia, cefalea ▷ Infezioni vie respiratorie (rinosinusi, ecc.)	
Dupilumab	Recettore cellulare di IL-4/13 (IL-4R α)	Eosinofili ematici: ≥ 150 cell/mcl e/o FeNO ≥ 25 ppb	▷ Edema, iperemia e prurito al sito di iniezione ▷ Congiuntivite, blefarite, prurito agli occhi ▷ Herpes orale	Rinosinusite cronica grave con poliposi nasale (CRSwNP) Dermatite atopica moderata-grave

Tabella 1. Peculiarità terapeutiche dei farmaci biologici approvati in età pediatrica per l’asma grave.



Anticorpo anti-IL-4Ralfa

Dupilumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato diretto contro la subunità alfa del recettore per l'IL-4 (IL-4Ralfa), capace di bloccare, con il suo meccanismo d'azione, la trasduzione sia del segnale mediato dall'IL-4 sia di quello mediato dall'IL-13, le quali giocano un ruolo chiave nell'infiammazione di tipo 2. Dupilumab è stato approvato per il trattamento di pazienti di età superiore ai 12 anni affetti da asma grave con infiammazione di tipo 2, caratterizzata da eosinofili circolanti e/o FeNO elevati. Studi recenti mostrano un buon profilo di efficacia di dupilumab nel ridurre gli attacchi acuti, migliorare la funzionalità polmonare, migliorare il controllo dell'asma e le comorbidità associate, quali rinite allergica e dermatite atopica.

Il farmaco è disponibile in siringhe preformate contenenti 200 o 300 mg di principio attivo e deve essere somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane.

Il trattamento è in genere ben tollerato dai pazienti e tra gli effetti collaterali più comuni vi sono reazioni infiammatorie nel sito di iniezione, congiuntivite, blefarite, prurito oculare e herpes orale.

Conclusioni

L'effettiva mancanza di *trial* clinici estesi, che vadano a delineare il profilo di efficacia e sicurezza per l'utilizzo dei nuovi biologici nella popolazione pediatrica, rappresenta, un problema di cruciale importanza. Inoltre, per la popolazione pediatrica, a oggi, non esistono algoritmi pratici condivisi personalizzati per la scelta del farmaco biologico nel paziente con asma grave. Per tale motivo, sono attualmente in corso studi che valutano in modo comparativo l'efficacia di mepolizumab e omalizumab nella popolazione pediatrica.

Nel prossimo futuro una più approfondita conoscenza dei meccanismi immunofisiopatologici dell'asma grave porterà allo sviluppo di percorsi di cura personalizzati con terapie mirate che sono l'arma più innovativa a nostra disposizione.

Bibliografia di riferimento

- CASTAGNOLI R, DE FILIPPO M, VOTTO M, ET AL. *An update on biological therapies for pediatric allergic diseases*. Minerva Pediatr 2020. DOI: 10.23736/S0026-4946.20.05993-9.
- GUPTA A, IKEDA M, GENG B, ET AL. *Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype*. J Allergy Clin Immunol 2019; 144:1336-1342.e7.
- LICARI A, BRAMBILLA I, MARSEGLIA A, ET AL. *Difficult vs. severe asthma: definition and limits of asthma control in the pediatric population*. Front Pediatr 2018;6:170.
- LICARI A, CASTAGNOLI R, MARSEGLIA A, ET AL. *Dupilumab to treat type 2 inflammatory diseases in children and adolescents*. Paediatr Drugs 2020;22:295-310.
- LICARI A, MANTI S, MARSEGLIA A, ET AL. *Biologics in children with allergic diseases*. Curr Pediatr Rev 2020;16:140-7.

Con la PEP si può

Maddalena Genco
Nicola Dilella

Le tecniche di respirazione contro una resistenza durante l'espiazione, sono abitualmente riconosciute dai fisioterapisti come tecniche a Pressione Espiratoria Positiva (PEP). Molteplici *pattern* respiratori durante la PEP aumentano o riducono il flusso di espiazione, provocando lo spostamento del punto di egual pressione (EPP)¹ a livello più centrale o più periferico favorendo il reclutamento alveolare.

Il fisioterapista (FT) si avvale delle resistenze in base all'obiettivo fisiologico prefissato, chiedendo in ogni caso al paziente di espirare contro una resistenza "artificiale" o di espirare con le labbra socchiuse (PLB), applicando così l'effetto PEEP al paziente in respiro spontaneo durante la fase espiratoria. Nella pratica clinica il FT utilizza il trattamento PEP in combinazione con posture diverse, alternando i decubiti si aggiungono gli effetti della gravità sulla ventilazione.

Il primo dispositivo PEP fu creato in Danimarca alla fine degli anni Settanta. L'i-

dea era quella di sviluppare un dispositivo per la *clearance* delle vie aeree in pazienti ipersecretivi, pazienti con atelettasie e per ridurre il rischio di complicanze polmonari dopo la chirurgia.

Nei dispositivi regolati dal flusso, come nel PEP/RMT *set* o nella Pari PEP o nella PEP MASK, tubi o fori con differenti diametri del lume, creano la resistenza al flusso. L'incremento della pressione positiva è raggiunto con la riduzione del diametro delle resistenze respirando con espirazioni leggermente attive, tecnica PEP, o mediante capacità vitale forzata (FVC), tecnica PEP ad alta pressione (HiPEP). Nei dispositivi a pressione regolata come il *Threshold* PEP, l'espiazione deve raggiungere una certa pressione affinché la valvola o la molla si apra e si chiuda completamente non appena la pressione diminuisce.

Nonostante l'uso diffuso di PEP, la risposta polmonare fisiologica alle tecniche PEP è stata discussa in diverse pubblicazioni, ma mai approfondita e riassunta. Pertanto nel 2014 ricercatori svedesi hanno cercato di descrivere lo scopo, le presta-

U.O. Pneumologia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS, Bari, maddalena.genco@icsmaugeri.it

zioni, l'applicazione clinica e la fisiologia che stanno alla base della PEP.²

Hanno così suddiviso gli obiettivi fisiologici più comuni che il FT può raggiungere con la PEP:

- 1) l'incremento del volume polmonare (capacità funzionale residua - FRC) e del volume corrente (VT);
- 2) la riduzione dell'iperinsufflazione;
- 3) la *clearance* delle vie aeree.

Incremento del volume polmonare (capacità funzionale residua - FRC) e del volume corrente (VT)

Per incrementare il volume corrente e quindi quello polmonare il FT chiederà al paziente di effettuare una serie di respiri a VT, seguiti da espirazioni attive contro resistenza, raggiungendo e mantenendo una pressione espiratoria media di 10-20 cmH₂O, senza effettuare manovre forzate a fine espirazione.

Il flusso espiratorio controllato, determinato dalla PEP, migliorerà la stabilità delle pareti delle vie aeree; è noto infatti che i pazienti iper-insufflati usino spontaneamente la PLB per migliorare la FRC. La durata e il numero di sessioni del trattamento saranno adeguati alle condizioni cliniche del paziente.

Ci sono spiegazioni fisiologiche sul perché la FRC può aumentare o diminuire durante la PEP, alcune delle quali sono state confermate e altre sono ancora ipotesi.

È stato dimostrato che la PEP aumenta il VT, diminuisce la frequenza respiratoria, migliora l'attività dei muscoli inspiratori ed espiratori determinando un aumento temporaneo della FRC. Il cambiamento nel *pattern* respiratorio, associato a un flusso espiratorio ridotto e a un aumento del tempo espiratorio, conduce a un minore volume espirato, plausibile spiegazione

dell'aumento della FRC. La respirazione del paziente con un volume polmonare normalizzato durante un periodo prolungato di tempo condurrà sicuramente a un miglioramento degli scambi gassosi.

Una spiegazione alternativa è la risposta fisiologica che si verifica al fine di superare la resistenza espiratoria, cioè all'aumento del volume polmonare inspirato si aggiunge la pressione polmonare del ritorno elastico, sufficiente a superare la resistenza. Il ruolo delle vie aeree collaterali (canali di Martin, di Lambert e pori di Kohn) dell'interdipendenza alveolare e quindi l'utilizzo da parte del FT della pausa tele-inspiratoria, viene suggerito come una possibile parte della spiegazione della re-insufflazione delle vie aeree collassate.

Riduzione dell'iperinsufflazione

L'iperinsufflazione potrebbe essere causata: dall'ostruzione delle vie aeree; dall'infiammazione della mucosa; dall'ipersecrezione; dall'instabilità delle vie aeree o dalla riduzione della pressione legata al ritorno elastico polmonare. La riduzione del lume delle vie aeree aumenta la resistenza espiratoria e spesso ne determina il collasso, provocando una riduzione del flusso espiratorio con intrappolamento dell'aria e iperinsufflazione dinamica del torace.

Il fisioterapista chiederà al paziente di inspirare con calma, prolungare l'espirazione eseguendola lentamente contro resistenza con una pressione espiratoria costante tra i 5 e i 10 cmH₂O, migliorando la FRC. Così facendo la riduzione dell'iperinsufflazione determinerà una migliore ventilazione e perfusione nei pazienti con BPCO e fibrosi cistica (FC); questi ultimi descrivono riduzione della dispnea e miglioramento della funzione fisica. Alcuni studi condotti a lungo termine, indicano una riduzione



nell'assunzione di farmaci dovuta a meno esacerbazioni e ospedalizzazioni nei pazienti con disturbi ostruttivi cronici.

Clearance delle vie aeree

Per effettuare la *clearance* delle vie aeree, il FT sfrutta la PEP per aumentare temporaneamente la FRC e quindi mantenere pervie le vie aeree migliorando la reologia e l'espulsione delle secrezioni. L'associazione delle tecniche di espirazione forzata (FET) e tosse assistita ha dimostrato di essere efficace come trattamento di *clearance* delle vie aeree portando a un migliore mantenimento della funzionalità polmonare e fisico nei pazienti con FC.

Nei pazienti con collasso delle vie aeree, l'aria viene intrappolata in maniera eterogenea durante lo svuotamento dei polmoni, soprattutto durante le espirazioni forzate. L'HiPEP viene utilizzata per mo-

bilizzare le secrezioni nelle vie aeree altrimenti collassate.

Per scegliere la giusta resistenza, il FT invita il paziente a eseguire una manovra di FVC contro resistori di dimensioni diverse. La curva flusso-volume ottenuta con lo spirometro (utilizzato solo in fase valutativa), inserito tra la valvola espiratoria e il resistore, viene utilizzata per definire la resistenza *target*. Il FT chiederà ai pazienti di eseguire da 8 a 10 espirazioni contro lieve resistenza, successivamente 2/3 manovre FVC, intervallate da respiri a VT fuori dalla maschera. Ogni ciclo deve essere completato con FET o tosse. La frequenza del trattamento e il numero di cicli di trattamento sono personalizzati.

La prima parte di HiPEP mira ad aumentare la FRC per riacquisire volumi polmonari collassati, proprio come con la PEP. La seconda parte conduce a un adat-

tamento del flusso al fine di ottenere una progressiva omogeneizzazione dello svuotamento dei polmoni, determinando uno spostamento dell'EPP durante l'espira- zione ritardando il collasso delle vie aeree, l'intrappolamento di aria e la riespansione delle atelettasie.

La OscPEP è una delle tecniche di cui il fisioterapista si avvale affinché si creino delle oscillazioni durante la PEP, determinate dall'apertura e chiusura della valvola che provoca ripetute esplosioni d'aria e un flusso espiratorio turbolento, determinando la mobilizzazione delle secrezioni nelle vie aeree associate a una ridotta collassabilità delle vie aeree. Le oscillazioni durante le espirazioni possono migliorare le proprietà viscoelastiche delle secrezioni che si traducono in un miglioramento della trasportabilità del muco.

Il FT chiederà al paziente di sedersi con i gomiti su un tavolo rilassando torace e spalle; tenere il dispositivo con una mano e stabilizzare le guance con l'altra; inspirare forzatamente; effettuare una pausa tele-inspiratoria e poi espirare attraverso il dispositivo con l'aiuto dei muscoli addominali ma non fino a volume residuo (VR). I pazienti imparano a riconoscere l'oscillazione e ripetono la tecnica per un ciclo di 10-15 respiri fino a VR, per poi effettuare la tosse. La frequenza del trattamento e il numero di cicli inclusi in ciascuna sessione di trattamento sono individualizzati.

Uno studio recente³ ha evidenziato che l'efficacia terapeutica può dipendere dal dispositivo OPEP utilizzato e dalla resistenza impostata; sono stati messi a confronto sei dispositivi OPEP, 4 dispositivi OPEP dipendenti dalla gravità (per esempio Flutter, Gelomuc, Pari O-PEP, Shaker Medic Plus) e 2 dispositivi OPEP indipendenti dalla gravità (per esempio Acapella Choice

e Aerobika), ciascuno testato con impostazioni di bassa, media e alta resistenza. I dispositivi Flutter, Gelomuc e Pari O-PEP sono risultati simili tra loro ottenendo una frequenza di oscillazione e valori PEP ottimali rispetto agli altri dispositivi, producendo le massime ampiezze di oscillazioni con bassa resistenza. Per contro l'Aerobika ha mostrato ampiezze di oscillazioni più elevate a media e alta resistenza.

Le controindicazioni assolute alla PEP descritte in letteratura sono pneumotorace non drenato, emottisi, gravi aritmie cardiache, instabilità emodinamica. Durante il trattamento le vertigini sono un effetto collaterale riportato, probabilmente causato dalla iperventilazione. La pressione espiratoria è considerevolmente più alta durante la HiPEP, circa 100 cmH₂O, ma non è stato mai riportato un *report* negativo, considerando che il livello di pressione è notevolmente più basso in confronto alla pressione che si ottiene durante la tosse, che può raggiungere più di 200 cmH₂O. È lecito agire comunque con cautela in presenza di bolle enfisematose o chirurgia esofagea.

Bibliografia

- 1) CLARKE SW, JONES JG, OLIVER DR. *Resistance to two-phase gas-liquid flow in airways*. J Appl Physiol 1970;9:359-72.
- 2) FAGEVIK OLSÉN M, LANNEFORS L, WESTERDAHL E. *Positive expiratory pressure - common clinical applications and physiological effects*. Respir Med 2015;109:297-307.
- 3) PONCIN W, REYCHLER G, LIISTRO M, LIISTRO G. *Comparison of 6 oscillatory positive expiratory pressure devices during active expiratory flow*. Respir Care 2020;65:492-9.

La pandemia e la retorica

Salvatore Lo Bue

Mi capita di meravigliarmi spesso in questo tempo d'estate in cui sembra tutto dimenticato: il silenzio, il dolore, l'angoscia, la paura, la speranza, la cura, la gioia del rivedersi vivi, in nome di una presunta esigenza di vuoto, di vacanza, di divertimento, di allegria forzata, di folli viaggi in cerca del contagio ormai pensato come una minaccia lontana e impossibile.

Mi capita di meravigliarmi spesso del fatto di respirare... Era, sino a qualche mese fa, l'ultima cosa cui era pensabile pensare! Che si inspirasse e si espirasse era così assolutamente normale da non essere più quasi parte del quotidiano. I pochissimi a pensare al respiro erano rinchiusi nei recinti di un pensiero, di ispirazione orientale, che trans-mutando verità filosofiche e mistiche in esigenze di benessere psicologiche, sperimentavano uno strano yoga a uso e consumo dello spirito comodo e borghese.

Mi capita di meravigliarmi continuamente, ancora oggi, di come la parola Respiro riassume il senso stesso dell'Essere, della Vita, e del Divenire. Una parola che si è fatta metafisicamente nuova e trascende l'atto stesso del respirare, inglobando nel suo significato più profondo l'enigma stesso di quel procedere nel tempo che noi chiamiamo esistenza. E se, nell'atto stesso della respirazione, si toccano felicemente gli estremi della vita che viene (in-spirare) e della vita che va via (e-spirare), la vita e la morte, la speranza e l'illusione, la certezza e il dubbio, il cominciamento e la fine, questo rende ancora più complesso pensare il Respiro essendo – il Respiro – la vita stessa e il suo medesimo divenire, lo spazio dell'anima, la mobile essenza del pensiero, la corrente mai ferma della mente.

Vorrei cominciare con una citazione che è a fondamento dello spirito americano, così violentemente tradito nelle recenti vicende razziali e che speriamo, grazie alle sperate promesse di rinnovamento poli-

tico delle prossime elezioni di novembre, possa ritrovare se stesso e le radici di libertà che ne hanno segnato la crescita.

*Give me your tired, your poor
Your huddled masses yearning to breathe free*
Date a me le vostre stanche, povere
E accalcate masse anelanti di un respiro libero

Sono versi di Emma Lazarus, giovane poeta di origine ebraica.

Sono scolpiti sullo zoccolo della Statua della Libertà.

Alla luce degli eventi recentemente accaduti e su questa rivista da me commentati, come e quanto risulta tragica la contraddizione, propria ormai di questi tempi che vive la Terra desolata della nostra anima. *I can't breathe*, grida prima di morire più volte George Floyd, soffocato dal ginocchio di un criminale figlio del razzismo americano in un momento che segna il punto di non ritorno di una barbarie che deve essere sconfitta perché capace di uccidere fisicamente la libertà. *To breathe free* è scritto in un luogo sacro per l'umanità intera, simbolo stesso degli Stati Uniti di America. Perché solo l'aggettivo libero può essere compagno di vita del nome Respiro. E il respiro della libertà è ciò che ci fa vivere e respirare a pieni polmoni.

Una piccola annotazione, per ritornare al nostro presente complesso e nello stesso tempo decisivo per le nostre scelte future. Io scrivo e non combatto in trincea. Voi medici siete la trincea. La vostra guerra di posizione, salvando migliaia di vite, ha preteso il sacrificio di tanti di voi.

Il nostro restare confinati in casa, forse, ha impedito che tanti altri nostri fratelli fossero falciati dalla Morte. Almeno così è stato detto e non ho motivo di dubitarne. Ora, se la situazione sino a oggi sotto



Gautam Krishnan

controllo ha permesso che prevalesse la vita sulla distruzione, la salute sulla malattia, il bene sul male che ancora oggi lascia milioni di contagiati nel panico, che senso ha di evocare il nome della Libertà? Tanti arditi e incoscienti pensatori, vittime di sé stessi e dei loro principi, hanno sostenuto che abbiamo subito una grave perdita in questi mesi: la perdita dei nostri spazi, della nostra libertà di movimento, della stessa nostra integrità, perché da questa chiusura a un passaggio autoritario e liberticida basta poco. Meraviglia che un filosofo possa sostenere una tesi così irragionevole.

Noi abbiamo vissuto, nei mesi in cui siamo stati privati in parte del nostro essere liberi, la forma più alta di libertà. La libertà della privazione per amore, del sacrificio perché altri non fossero sacrificati, della perdita dell'io perché prevalesse un Noi. Perché il Noi è il vero pronome della libertà e una libertà fondata sull'io è l'origine di

ogni dispotismo. Ci siamo sino a oggi salvati insieme perché abbiamo sperimentato che la libertà è cura dell'altro, protezione del debole, consolazione dell'afflitto. E nel nome di questi valori tutti i medici in prima linea sono stati semplicemente non eroi (la solita, ridicola parola che annulla ogni sofferenza, privazione, dolore, delusione, ogni pianto e ogni grido), ma semplicemente e grandemente, donne e uomini liberi. Che hanno aiutato migliaia di pazienti a respirare, che hanno offerto loro non solo l'ossigeno ma il respiro della propria anima, libera soltanto di curare, assistere, consolare, confortare, guarire. Perché la Libertà è tutta in quella foto, nella foto della infermiera perdutoamente stanca addormentata sulla tastiera di quel computer di una anonima stanza di terapia intensiva. Lei, è, la Libertà. Che non dorme mai. Che si sfianca. Che corre e soccorre. Che non si

rassegna. Che vuole riportare in vita tutti. Che non si vede, ma vede soltanto l'altro. E gli dona il Respiro.

È bastato così poco per ritornare a essere quelli di prima. Retorica sui camion pieni di bare che lasciavano Bergamo e sull'istituzione del giorno della memoria. Ma è bastata l'estate a far dimenticare tutto. Lunghe fila di probabili contagiati si sono presentati ai *terminal* pronti a far crescere, fatalmente, il numero delle vittime. Giovani assetati di vita perché, in tanti, senza vita interiore, i quali, sostenuti dai familiari che poi hanno manifestato cocodrillesco dispiacere, tornano a seminare contagio e paura. Come restare a casa? Attendono frementi le discoteche di Porto Cervo, le plaghe sconosciute di Malta, le avventure croate, i bar con vista Acropoli, i ritmi spagnoli. Nessuna prudenza, nessun rispetto, nessuna attenzione. Ma la retorica vince

Edwin Hooper



sempre quando non ci sono in gioco veri principi. Un esempio straordinario mi sembra un cartellone comparso in questi giorni sui muri di Palermo: "Fatti furbo. Vendi l'oro. E organizza le tue vacanze!". Perché la vacanza è tutto. Bellissimo è il vuoto. Confortante l'assenza di pensiero, nel nome frainteso di un essere giovani che è contraddetto da quasi tutti i giovani di questo Paese che hanno detto sì alla libertà (di non fare ammalare gli altri, ha detto il nostro Presidente) e rinunciato a pratiche di divertimento potenziali causa di morte dei loro congiunti.

La retorica è il regno della finzione. E la finzione è, soprattutto, un fatto linguistico. Che si muta purtroppo in verità apparente.

La frase più ridicola: Distanti ma vicini.

Questa frase, apparentemente innocente, ha creato una sorta di soluzione del problema che comunque manifesta una radicale insensibilità al vero problema che nasconde. Il dolore per le vittime di qualunque tragedia è un grido. Un grido che non si attenua e ferisce senza posa. Abbiamo trovato il modo di esorcizzarlo con la frase: tanto muoiono gli anziani, a noi non tocca, prima o poi dovevano morire. Allo stesso modo per il dolore, grandissimo, per la privazione che il nostro stare chiusi in casa conteneva, abbiamo trovato la parola che retoricamente chiudeva ogni discorso. Distanti sì, ma vicini. Due termini che non potevano stare insieme. Infatti non siamo stati vicini, abbiamo sofferto dannatamente la mancanza dei baci, degli abbracci, ci sono mancati gli sguardi, le carezze, il suono delle parole, le mani nelle mani: in una parola ci sono mancati i gesti d'amore. Ma la retorica ci voleva vicini e in tanti le hanno creduto. Mentendo a se stessi e costruendo le basi di quelle nevrosi che solo dalla retorica hanno vita. Io non ho sentito



vicino nessuno, dannatamente lontani i nipoti, i figli e le persone care. Ma della grande sofferenza di quei mesi ricordo anche la gioia la sera, quando calava il numero delle vittime. La mia giornata misurata dal nulla dell'amore trovava ragione e senso nella strana libertà di non essere libero che mi ha insegnato ancora più fortemente che perdere la propria anima è l'unico modo di salvarla.

Quando siamo felici, ispiriamo con grande forza e il cielo dell'anima sembra aprirsi dentro di noi. Quando siamo felici, espiriamo abbandonandoci alla meravigliosa memoria di quello che abbiamo vissuto. Ma la felicità è possibile solo nell'assenza di Retorica. Nella conferma della Verità. Nella capacità di guardare quello che veramente siamo senza fingere e trovare parole per coprire tutto ciò che non vogliamo vedere. Allora il Respiro è libero. E possiamo affrontare tutto. Anche la minaccia e la paura di perdere tutto.

Il resto, come chiudeva Amleto, è silenzio.

I T S
ITALIAN
THORACIC
SOCIETY



AIPO
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGI
OSPEDALIERI



CAMPIONE DI APNEE NOTTURNE?

RIVOLGITI AD UN ESPERTO

Trovalo sul Registro Nazionale



ESPERTI IN DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO

I nostri esperti sono presenti su tutto il territorio nazionale e hanno seguito un percorso formativo per i pazienti adulti affetti da disturbi respiratori nel sonno che si è concluso con il conseguimento della Certificazione AIPO-ITS.

La gestione delle cronicità respiratorie: criticità prima e dopo la pandemia da COVID-19

Fausto De Michele

La rilevanza epidemiologica delle cronicità respiratorie, tradizionalmente identificate nell'asma e nella Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), ma che dovrebbero ricomprendere anche le apnee ostruttive nel sonno (OSA), è certamente prioritaria e costituisce un problema di salute pubblica.

Le criticità che caratterizzano tali malattie sono in parte simili e possono essere identificate in uno scarso investimento nella prevenzione primaria (rimozione dei fattori di rischio) e secondaria, con diagnosi spesso tardive, soprattutto nel caso della BPCO e dell'OSA. A questi elementi si aggiungono, nonostante la sempre maggiore disponibilità di opzioni terapeutiche efficaci, sia farmacologiche che non farmacologiche, una scarsa aderenza ai trattamenti e, quindi, un insoddisfacente controllo clinico di patologia.

È largamente dimostrato che i costi sia diretti che indiretti delle tre condizioni cliniche sono fortemente concentrati nei pazienti più gravi (asma grave), nei pazienti che vanno incontro a frequenti riacutizzazioni (asma e BPCO) o comunque correlabili alla comparsa di complicanze secondarie al mancato trattamento (OSA).

Il ruolo dello specialista pneumologo è assolutamente strategico nella corretta gestione di queste patologie che sono spesso derubricate a condizioni cliniche a bassa complessità, gestibili completamente in *setting* non specialistici. Al tempo stesso non è immaginabile che l'intero percorso diagnostico-terapeutico di questi pazienti sia totalmente sotto il controllo dello specialista: parliamo di oltre 10 milioni di nostri concittadini che sono affetti da almeno una di queste malattie e, in alcuni casi, anche dalla sovrapposizione di più cronicità (BPCO + OSA, asma + BPCO, asma + OSA), che conferiscono un tratto di parti-

colare gravità ai pazienti.

Come sempre in tutte le cronicità i professionisti che sono impegnati nella gestione del paziente sono diversi, con ruoli e competenze differenziate, ma dovrebbero essere obbligatoriamente coordinati in un percorso condiviso e possibilmente formalizzato da un PDTA.

La pandemia da COVID-19 ha certamente slatentizzato e reso evidente una particolare fragilità del sistema sanitario soprattutto, anche se non esclusivamente, nella sua articolazione territoriale. Tale fragilità, pur mostrandosi evidente rispetto a un evento acuto e difficilmente prevedibile, si caratterizza per le stesse carenze organizzative e programmatiche che da anni rendono poco efficace la gestione delle cronicità respiratorie e non: scarsa cultura e attenzione alla prevenzione; disorganizzazione dell'assistenza territoriale spesso affidata alla operatività individuale del Medico di Medicina Generale (MMG); scarso funzionamento di strutture organizzate sul territorio (AFT, UCCP, distretti, ecc.) che, nello specifico di questa contingenza, avrebbero potuto realizzare, se dotate di opportune e adeguate risorse umane e tecnologiche, quel controllo della diffusione dell'infezione indispensabile per evitare la crisi delle strutture ospedaliere. Non è un caso che nelle realtà regionali in cui questa rete territoriale era più strutturata l'emergenza sia stata controllata con maggiore successo.

Come si accennava precedentemente, questo test così drammatico ha però solo evidenziato una carenza di modelli organizzativi che già da anni mostrano una palese difficoltà nella gestione delle malattie croniche. A questo si aggiunge uno dei problemi e degli *slogan* da sempre più utilizzati, ma eternamente irrisolti, in campo

di organizzazione sanitaria: "l'integrazione ospedale-territorio". Purtroppo l'ospedale e il territorio continuano a essere due mondi che si parlano pochissimo.

I pazienti affetti da cronicità respiratorie durante la pandemia hanno sofferto in particolare per due motivi: la preesistenza di una cronicità come la BPCO ha conferito una connotazione di maggiore rischio per una evoluzione verso una maggiore gravità dell'impegno polmonare e, contestualmente, le difficoltà di accesso ai controlli, di cui i nostri pazienti cronici hanno necessità, hanno determinato un deterioramento delle condizioni cliniche con peggioramento del controllo di malattia e difficile gestione delle riacutizzazioni.

Ma quali possono essere le risposte in prospettiva e quali insegnamenti ci possono venire nella organizzazione sanitaria futura da questa esperienza?

Un primo dato emerso è il notevole potenziale della telemedicina e delle nuove tecnologie nella gestione delle cronicità; in tal senso sia l'asma che la BPCO e l'O-SA hanno alle spalle alcune interessanti esperienze già validate che debbono però essere ulteriormente sviluppate e istituzionalizzate. Basti pensare all'utilizzazione nell'asma di strumenti per migliorare l'aderenza e, quindi, il controllo di malattia attraverso l'uso di specifici *device* con *alert* legati alla mancata erogazione del farmaco o *app* che consentono un monitoraggio a distanza dei sintomi del paziente; per la BPCO, con particolare riferimento ai pazienti più gravi in O₂ terapia domiciliare a lungo termine, esistono sistemi di telemedicina che consentono di monitorare a distanza parametri come la saturazione e anche l'aderenza al trattamento, per non parlare poi di pazienti ancora più gravi in trattamento ventilatorio domiciliare con

possibile monitoraggio a distanza del trattamento stesso; anche per l'OSA esistono piattaforme molto sofisticate che consentono un *follow-up* molto puntuale del trattamento domiciliare con CPAP e la verifica dell'aderenza, dell'efficacia dello stesso, con possibilità di intervento a distanza sul settaggio delle apparecchiature.

Si tratta di modalità di gestione delle cronicità che riducono il carico assistenziale delle strutture specialistiche e il disagio dei pazienti attraverso una riduzione della frequenza dei controlli. Tutti questi interventi richiedono però un investimento tecnologico e una normativa che istituzionalizzi le attività anche relativamente al problema della protezione di dati sensibili e della tariffazione delle prestazioni.

Il Piano Nazionale delle Cronicità (PNC)¹ delinea in maniera chiara le corrette modalità di gestione delle patologie croniche indicando i PDTA come lo strumento operativo attraverso il quale il percorso del paziente sia coordinato tra i diversi professionisti (medici e non medici) che, nel corso della storia naturale della malattia, intervengono sul paziente. La "gestione delle interfacce", cioè delle fasi di passaggio tra l'intervento, per esempio, del MMG e dello specialista nella BPCO o, in maniera ancora più strategica nel caso dell'asma bronchiale, tra il pediatra e il MMG (o lo pneumologo dell'adulto), rappresentano uno degli snodi da risolvere in maniera condivisa e strutturata proprio nei PDTA delle cronicità respiratorie. Questo approccio può costituire una prima risposta alla spesso evocata "integrazione ospedale territorio".

Per cercare di esemplificare attraverso quali passaggi si può cercare di dare risposta alle criticità inizialmente segnalate nella gestione delle cronicità respiratorie vorrei

citare un percorso intrapreso in Regione Campania negli ultimi 2 anni, denominato "Progetto AGIRE" che si sta sviluppando attraverso le seguenti fasi:

- stesura di PDTA regionali sulla BPCO² e sull'asma bronchiale³ con tavoli di lavoro condivisi tra pneumologo, MMG, Istituzione regionale, integrati nel caso del PDTA sull'asma da allergologi e pediatri;
- scelta di indicatori di processo e di risultato che consentano di monitorare le attività messe in campo;
- analisi delle criticità di maggiore rilevanza con identificazione del problema della certezza e della qualità della diagnosi come priorità assoluta, associata alla necessità di larga diffusione dei contenuti dei PDTA (prevenzione, diagnosi, trattamento farmacologico e non, gestione delle riacutizzazioni, cura delle fasi avanzate di malattia fino alle cure del fine vita), il tutto identificando non solo gli elementi di appropriatezza clinica derivati dalle linee guida ma, soprattutto, gli elementi di appropriatezza organizzativa (chi fa cosa, in quale *setting*, con quali risorse, in quali tempi);
- stesura di un piano di implementazione dei due PDTA che fosse in grado di affrontare in via prioritaria la criticità della "qualità della diagnosi" nel *setting* della Medicina generale. E, quindi, lo sviluppo di un progetto formativo strutturato che, soprattutto, ma non solo, attraverso il trasferimento della competenza nella esecuzione e refertazione della spirometria semplice nelle organizzazioni della Medicina generale (AFT) realizzi alcuni degli obiettivi di maggiore appropriatezza gestionale nel trattamento dell'asma e della BPCO. Nelle Figure 1 e 2 vengono schematiz-

zati gli obiettivi del progetto e la sua struttura, con la numerosità dei professionisti coinvolti come formatori e come discenti, ma soprattutto la capillarità della iniziativa che vuole garantire l'accesso a una diagnosi corretta con un requisito di prossimità ai potenziali pazienti (2 postazioni per ogni AFT per un totale di circa 360 MMG formati). Una formazione che ha la durata di circa 2 anni, organizzata per microgruppi di massimo 10 MMG, guidati da 14 *team*

di formatori (prevalentemente costituiti da circa 60 pneumologi).

Nella Figura 3 viene schematizzata la infrastruttura tecnologica, finanziata dalla Istituzione regionale, che prevede non solo la dotazione strumentale delle singole postazioni spirometriche di base affidate al MMG, ma anche 14 stazioni di diagnostica funzionale di 2° livello (spirometria globale con pletismografia e test di diffusione al CO), allocate presso le strutture speciali-



Figura 1. Progetto AGIRE: obiettivi del percorso formativo.

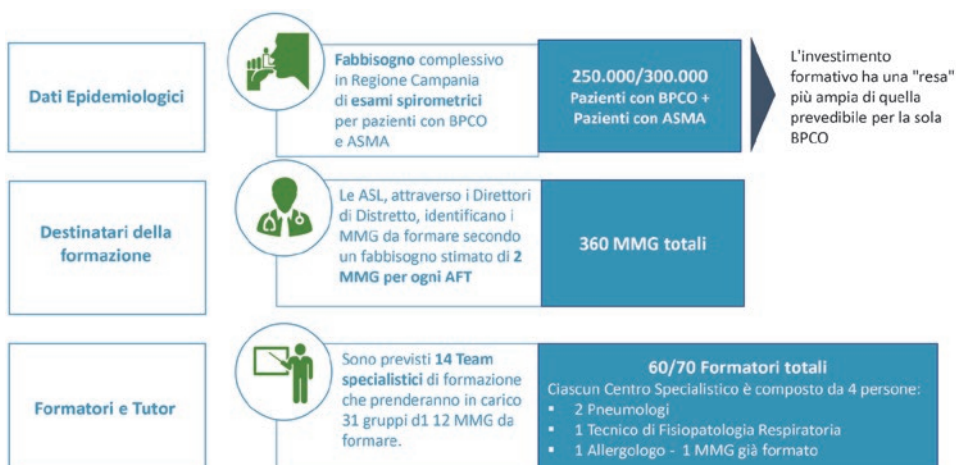


Figura 2. Progetto AGIRE: *target* dell'intervento formativo.

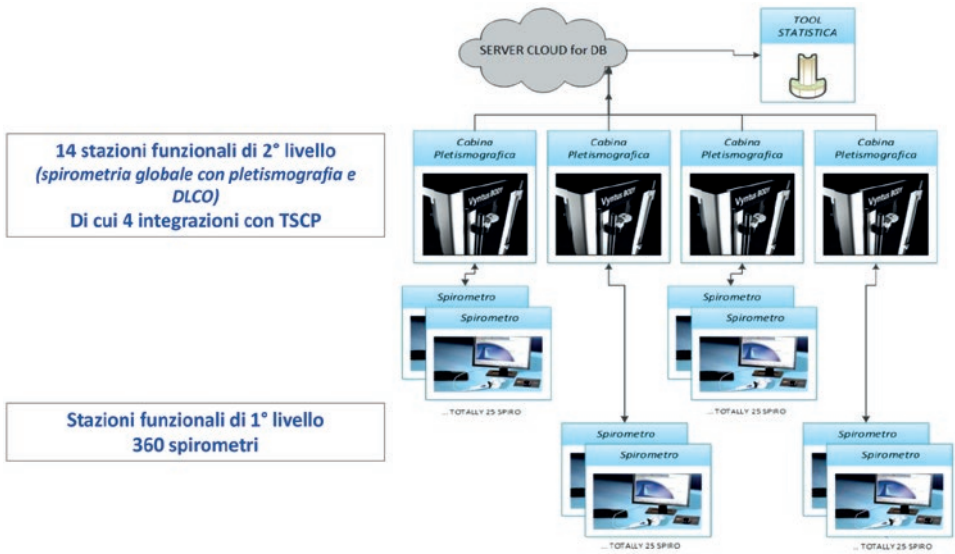


Figura 3. Progetto AGIRE: infrastruttura tecnologica.

stiche dei centri che fanno capo ai *team* di formatori. Tutto il sistema viene gestito in rete con possibilità di visualizzare, in fase di formazione, le indagini eseguite dai MMG da parte dei rispettivi formatori e con possibilità di integrare attraverso il 2° livello la diagnostica funzionale in tutti i casi che si rendano necessari.

L'intero sistema si interfaccia poi con il sistema informatico regionale per governare il flusso delle prestazioni e dei dati, con un elemento di grande rilevanza costituito dal fatto che tali prestazioni sono ricomprese, con specifici incentivi, nella contrattualistica decentrata della Medicina generale in Regione Campania.

Il progetto formativo e il dispiegamento della infrastruttura tecnologica sono in fase avanzata di realizzazione e dovrebbero essere completati nel primo semestre del 2021, per entrare nella loro piena operatività nella seconda parte dello stesso anno.

I primi dati disponibili in termini di adesione alle attività sono molto promet-

tenti con una presenza di circa il 95% dei MMG selezionati al percorso formativo che ha una durata complessiva superiore alle 50 ore.

Gli obiettivi e i contenuti del progetto vanno ben al di là dell'aumento (fatto già non trascurabile) del numero delle spirometrie eseguite, ma si misureranno su una maggiore sensibilità rispetto all'importanza delle cronicità respiratorie con valorizzazione del ruolo dello specialista pneumologo quale elemento di riferimento per l'emersione della patologia, la gestione dei casi più complessi e il miglioramento complessivo dell'appropriatezza clinico-gestionale.

Bibliografia

- 1) Ministero della Salute. *Piano Nazionale delle Cronicità*. 2016.
- 2) Regione Campania. *Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)*. 2018.
- 3) Regione Campania. *Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva e Asma*. 2019.

Progetto AGIRE

Appropriatezza clinica Gestionale in REgione Campania

**Percorso formativo rivolto al Medico di Medicina Generale
per la implementazione del PDTA della BPCO**

Carlo Zerbino

La corretta esecuzione della spirometria costituisce uno degli elementi fondamentali per il miglioramento dell'appropriatezza diagnostica e può essere un elemento essenziale per aumentare la consapevolezza della rilevanza della malattia e per indirizzare al meglio l'approccio terapeutico.

AGIRE è un percorso formativo centrato sul trasferimento di competenze dallo specialista pneumologo al Medico di Medicina Generale (MMG) sulla corretta esecuzione della spirometria e, soprattutto, sulla corretta utilizzazione delle informazioni da essa fornite, può costituire, nelle condizioni attuali, il primo passo per un miglioramento complessivo nella gestione della BPCO.

Tale componente del percorso formativo, eminentemente tecnico-pratica, è accompagnata da un intervento di tipo teorico che affronta i temi dell'appropriatezza terapeutica, dei criteri di corretta ospedalizzazione e, soprattutto, da un piano di affiancamento e monitoraggio che del piano formativo costituirà parte integrante. Nei

suoi obiettivi il percorso formativo ha una forte integrazione con i contenuti e le indicazioni del PDTA approvato dalla Regione Campania, con un puntuale riferimento agli indicatori di processo e di esito presenti nello stesso.

Dati epidemiologici

I dati guidano alcuni elementi fondamentali del percorso formativo.

Il fabbisogno complessivo in Regione Campania di esami spirometrici calcolati in base alla popolazione con patologia BPCO si stima sia di circa 250.000–300.000 (tra pazienti con diagnosi di BPCO da confermare e pazienti con diagnosi da determinare *ex novo*).

Le dimensioni del target coinvolto nel percorso formativo

Destinatari della formazione: sono circa 350 i MMG, identificati attraverso i Direttori di Distretto, da formare in base a un fabbisogno stimato di 1 MMG per ogni 15-20.000 abitanti al fine di garantire a regime, e nell'arco temporale di 2-3 anni (indicatore di processo contenuto nel PDTA),



dal completamento del percorso formativo, un accesso alla diagnostica della gran parte dei pazienti da sottoporre a valutazione (conferma diagnostica + *case finding*).

Formatori e tutor: Centri Specialistici costituiti da almeno 4 figure

- 2 pneumologi + 1 tecnico di Fisiopatologia Respiratoria + 1 MMG adeguatamente competente;
- i docenti e i *tutor* dei Centri Specialistici saranno composti da pneumologi esperti in diagnostica funzionale respiratoria (di strutture ospedaliere o territoriali) e tecnici di Fisiopatologia Respiratoria.

Gruppi di Lavoro composti da Formatori – MMG: circa 35.

Ogni centro specialistico segue 2-3 Gruppi di MMG.

L'intero **percorso formativo ECM** è accreditato da AIPO Provider Standard 5079, garantendo tutte le fasi di formazione.

FASE 1

- A) Acquisizione delle apparecchiature spirometriche da parte delle ASL con omogeneità nelle manovre di esecuzione dell'indagine.
- B) Produzione materiale formativo (*slide kit*) rappresentativo di tutti i contenuti teorico-pratici del progetto nonché dei contenuti del PDTA.

FASE 2

- C) Riunioni preliminari con i Direttori delle ASL e con i Direttori di Distretto di tipo informativo per condivisione obiettivi.
- D) *Train The Trainer* con tutti i formatori

per la presentazione generale del Percorso Formativo, degli obiettivi, delle modalità di realizzazione, delle tempistiche e dei relativi materiali.

- E) Riunioni di *Train The Trainer* su base provinciale che consentano di entrare nei dettagli organizzativi del progetto per specificità di territorio.
- F) Eventi formativi di tipo frontale con i MMG afferenti a ogni singolo distretto o aggregazione di distretti, con presentazione di patologia, PDTA e Percorso Formativo.

FASE 3

- G) Incontri teorici presso i Centri Specialistici
 - Principi basilari di Clinica della BPCO e Fisiopatologia Respiratoria con pratica di esecuzione di esami spirometrici.
- H) Incontro di affiancamento individuale (presso lo studio del MMG coinvolto) garantito soprattutto dai tecnici di Fisiopatologia Respiratoria per avviare in sicurezza la diagnostica.
- I) Successivi incontri a cadenza trimestrale con tutto il gruppo dei MMG per verifica delle attività svolte e discussione di esami da loro praticati con presentazione di esami e casi clinici da parte dei medici in formazione affiancati dai tutor.

FASE 4

- J) Verifica a 12 mesi dall'effettivo inizio della operatività dei MMG dell'impatto complessivo dell'attività.
- K) Verifica degli indicatori di processo previsti dal PDTA relativamente alla diagnostica, "numero di pazienti con diagnosi di BPCO e spirometria sul numero di pazienti con diagnosi di BPCO".

Certificazione e riconoscimenti professionali

Obiettivo strategico rilevante in fase di approfondimento, da erogare al termine dell'intero percorso formativo, è la certificazione delle AFT per la **diagnostica funzionale respiratoria di primo livello**, da parte delle Società Scientifiche e della Regione Campania.

I centri specialistici, in aderenza ai principi di un percorso di implementazione di un PDTA, vedranno valutata con specifici indicatori (per esempio n. di esami spirometrici effettuati dai MMG seguiti) l'efficacia dell'intervento formativo con conseguente valorizzazione dei risultati ottenuti.

Il Progetto **AGIRE** è un Progetto Sanitario di implementazione delle conoscenze a finanziamento misto, pubblico-privato, coordinato scientificamente e operativamente dalle Società Scientifiche, attraverso i suoi riferimenti regionali:

- ▷ **AIPO-ITS, Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society;**
- ▷ **CARD, Confederazione delle Associazioni Regionali di Distretto;**
- ▷ **METIS, Società Scientifica dei Medici di Medicina Generale;**
- ▷ **SIFO, Società Italiana Farmacisti Ospedalieri;**
- ▷ **SIMG, Società Italiana di Medicina Generale e Cure Primarie;**
- ▷ **SIP-IRS, Società Italiana di Pneumologia - Italian Respiratory Society,**

e garantito istituzionalmente dalla **Regione Campania - Direzione Generale Tutela della Salute e Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale**, che ha voluto fortemente il Progetto, individuando risorse economiche finalizzate al miglioramento della Sanità Pubblica campana.

La diagnosi: un modo di cercare la verità

(Prima parte)

Franco M. Zambotto

Si danno due concezioni di verità nel pensiero occidentale: l'una appartenente al linguaggio comune dice come vero qualcosa che appare tale, l'altra appartenente al linguaggio filosofico dice come vero qualcosa che soddisfa precise condizioni ontologiche dette anche trascendentali.

Come noi intendiamo la verità nell'anno 2020 è frutto di una stratificazione culturale e filosofica evolutasi cronologicamente, e ancora in corso, da una *baseline* rappresentata dal pensiero antico pre-socratico.

Sostenere che la nozione di verità, come noi oggi la intendiamo, sia patrimonio solo del pensiero occidentale è fare un torto al pensiero orientale perché intorno all'asse della verità gira tutta la impostazione intellettuale umana: la questione della conoscenza e dunque anche della scienza, la questione della fede, la questione della morale, la questione della vita sociale.

Prima che la verità diventasse competenza dei filosofi era già presente nella letteratura classica.

In Omero e in Esiodo la questione del vero è di competenza teologica, infatti solo gli dei hanno una visione totalizzante del reale, solo gli dei ispirano i poeti a manifestarla, a darle voce, a renderla facilmente comprensibile ai mortali. La funzione educativa della poesia e del teatro consiste nel manifestare,

con gli strumenti che sono loro propri, il pensiero divino. Questa è stata fin dall'inizio la aspirazione anche dei primi filosofi.

Se lo strumento dei poeti è il mito inteso come favola che dice il vero, lo strumento dei filosofi è il *logos* ovvero la ragione.

Affidandosi al *logos* iniziò il cammino *ad veritatem*, primo fra molti, Eraclito (VI-V secolo a.C.) detto "il filosofo oscuro".

Egli argomentava che la ragione umana è capace di raccogliere ogni elemento del reale in un unico insieme (in una visione unitaria, complessiva), che la ragione è in grado di disporre le cose in un ordine tale da portare al principio originale che presiede alla loro distribuzione.

Un esempio applicativo contemporaneo della visione eraclitea lo troviamo nella classificazione delle malattie, nei percorsi fisiopatologici, nei *trial* clinici, nella definizione di accuratezza diagnostica, etc.

Ne consegue che la verità consiste nel sapere il *logos* inteso come legge-regola-disciplina-ordinamento operante nel mantenere la unitarietà del reale lungo il suo divenire. In termini filosofici si dice "operante come immutabile principio unificante di fronte alla molteplicità del divenire".

Per restare nel nostro campo di interesse professionale equivale a dire che la biologica molecolare e la futura intelligenza artificiale applicata alla medicina fanno parte del divenire della scienza medica (*medicine is an ever-*

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

changing science, come si legge nell'Harrison¹⁾ mantenendo il problema della sofferenza e del suo trattamento incentrate sull'uomo sofferente, un essere unico e irripetibile.

L'uomo sofferente è il principio di unificazione di ogni disciplina medica. Non per nulla oggi va tanto di moda la medicina multidisciplinare. Trattasi di un ritorno a Eraclito.

Dopo Eraclito venne Parmenide (anno 550-450 a.C.) di Elea, colonia greca in area campana. Egli sostenne la tesi che l'uomo ha una natura che lo porta alla ricerca della verità e questa attività è tipica dell'umano. La sapienza realizza pienamente la natura umana, apprendola anche al divino.

Egli propone due strade logiche per camminare sul sentiero della verità: la prima dice "la verità è ciò che è e non è possibile che non sia" la seconda dice "la verità è ciò che non è ed è necessario che non sia".

La prima strada logica è detta "via della persuasione" perché segue la verità (detta *alétheia* in lingua greca) che ci porta a conoscere l'essere vero. La ragione per operare nell'area della verità utilizza due principi parmenidei: il principio di identità e il principio di non contraddizione.

La seconda è la via della dispersione perché segue le opinioni, in quali attingono i dati dai sensi (opinione in greco è la *doxa*). La *doxa* ci porta a conoscere tutte le varie apparenze dell'essere.

Noi siamo nella verità se la cosa è come la pensiamo e la diciamo mediante il linguaggio. In altre parole se è pensabile ed esprimibile.

Noi siamo nella falsità se la cosa non è



come pensiamo e come diciamo che sia. Il non-essere infatti è impensabile e inesprimibile. L'essere è, il non essere non è.

In medicina riaffiora il pensiero di Parmenide nella categoria della accuratezza diagnostica: vero positivo, falso positivo, vero negativo, falso negativo, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo.

Quando noi usiamo il verbo essere, senza rendercene conto usiamo un

linguaggio ontologico, pertanto "verità" ed "essere" sono intimamente congiunti.

Allo stesso modo devono essere congiunti "la scienza vera" e la "ontologia". La scienza vera è materia per gli scienziati e per coloro che usano il *logos* per studiare il reale. La ontologia resta purtroppo materia esclusiva per i filosofi e i teologi.

Che sia impossibile pensare ciò che non è, viene reso evidente anche dalle ipotesi scientifiche le quali cercano di anticipare la comprensione di realtà non ancora conoscibili e dicibili, e mai di realtà impensabili e per conseguenza indicibili.

Per Parmenide l'essere è uno e le caratteristiche molteplici dell'essere sono dette opinioni e dunque la via che porta alla verità è quella che consente la comprensione totale dell'essere e la verità consiste nel pensare l'essere come perennemente presente.

La medicina olistica resta fortemente debitrice verso Parmenide.

Bibliografia

- 1) JAMESON JL, FAUCI AS, KASPER DL, ET AL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. New York: McGraw-Hill Education, 2019.

L'evoluzione della polisonnografia: il nuovo dispositivo che permette di stadiare il sonno senza l'utilizzo di elettrodi

Polisonnografia e disturbi del sonno

I disturbi del sonno, se non diagnosticati e adeguatamente trattati in maniera tempestiva, possono avere ripercussioni sul benessere e sulla salute dei pazienti. Per questo è importante rivolgersi a uno specialista per capire la natura del disturbo e individuare il trattamento più adeguato a favorire un corretto riposo.

Uno dei metodi diagnostici utilizzati per analizzare i disturbi del sonno – tra cui OSAS e roncopatia – è la polisonnografia (*Gold Standard*) o la poligrafia (Monitoraggio Cardio-Respiratorio), a cui possono sottoporsi adulti e bambini. Si tratta di un esame non invasivo, senza controindicazioni e completamente indolore, che rileva una serie di parametri fisiologici utili a valutare le condizioni del paziente mentre è addormentato.

Nox T3s, la nuova tecnologia che rivoluziona la polisonnografia

La tecnologia del nuovo dispositivo Nox T3s, ideato da Nox Medical, permette il riconoscimento delle “fasi del sonno” analizzando vari segnali fisiologici. Grazie a questo innovativo algoritmo è possibile avere un *report* della “stadiazione del sonno” diviso in Rem, Non-Rem e Veglia. Il nuovo dispositivo, tramite il software di analisi dati Noxturnal, elabora e analizza i parametri respiratori attraverso un avanzato algoritmo che utilizza la tecnologia Rip, basata sull'acquisizione dello sforzo toraco-addominale tramite fasce a induttanza pletismografica.

Il Nox T3s non richiede i tradizionali elettrodi EEG, EOG, EMG, segnali tipicamente utilizzati per determinare le varie fasi del sonno. Interpreta il mutamento dei parametri fisiologici (frequenza respiratoria), misurati tramite *Nox Rip Technology*. L'algoritmo *Nox Rip Technology*, con una frequenza di campionamento a 200 Hz, grazie a sensori ad altissima risoluzione permette una perfetta definizione dello sforzo toraco-addominale. Attraverso tale tecnologia è possibile ottenere il *Rip Flow* e il *Rip Flow* calibrato, segnali derivati che possono essere utilizzati in alternativa al flusso della cannula, nei casi in cui venga persa durante il sonno (in questo modo è possibile evitare la ripetizione di esami) o eventuali contaminazioni tramite rilevazione diretta del flusso del paziente, di particolare utilità nell'evitare possibili contagi da COVID-19.

MedicAir Italia S.r.l.

via Torquato Tasso, 29
20005 - Pogliano Milanese (MI)
www.medicair.it
comunicazione@medicair.it





LA RETE DI SUPPORTO DOMICILIARE IDEALE PER IL TUO PAZIENTE

Esami e monitoraggio dei parametri vitali a distanza (telemedicina), screening personalizzati, prestazioni socio-sanitarie a domicilio e adattamento alla ventilazione polmonare.

MedicAir garantisce sempre un servizio all'avanguardia rapido ed efficace per offrire le migliori soluzioni nell'ambito dell'Home Care.

www.medicair.it
info@medicair.it

 **MedicAir**
PEOPLE

XXII CONGRESSO
NAZIONALE DELLA
PNEUMOLOGIA ITALIANA

XLVI
I T S A I P O
ITALIAN
THORACIC
SOCIETY  ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOG
OSPEDALIERI

LA SALUTE RESPIRATORIA:

LE RISPOSTE DELLA
PNEUMOLOGIA DEL 21°
SECOLO DI FRONTE
AI NUOVI SCENARI
AMBIENTALI, TECNOLOGICI
ED ORGANIZZATIVI

Endorsement



WWW.PNEUMOLOGIA2021.IT

6-9 Novembre 2021 – Milano, MiCo

A I P O 
RICERCHE

Via Antonio da Recanate, 2 | 20124 MILANO
Tel. +39 02 36590350 | Fax +39 02 66790405
CONGRESSO@PNEUMOLOGIA2021.IT

seguici su 

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

Thomas Alva Edison



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

Visita la sezione
Editoria del sito
www.sintexservizi.it

sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano
☎ +39 02 66790460 - ✉ azienda@sintexservizi.it
🌐 www.sintexservizi.it

SEGUICI SU

