

# Pneumorama

Rivista trimestrale per professionisti dell'area pneumologica - Anno XXIV - Numero 90 | Primavera 2018 | [www.sintexservizi.it](http://www.sintexservizi.it) | Poste Italiane S.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale 70% - LO/BG



ISSN 1970-4925

**5 Pneumorama 2.0: l'evoluzione della specie**  
E.M. Clini, G. Insalaco

**20 Inibitori della pompa protonica ed effetti collaterali:  
molti dati, poche certezze**  
A. Sacchetta

**22 Trattamento del carcinoma polmonare  
in stadio avanzato**  
D. Rocco, S. Novello

**43 La responsabilità degli operatori sanitari e il ruolo  
delle linee guida**  
M. Quacinella

**47**  **Commenti della letteratura internazionale**  
M. Romagnoli, A. Verduri, L. Tabbi



**Da oggi la fisioterapia respiratoria  
ha un nuovo alleato: Flaem ProLine®.  
Solo per professionisti.**



### **Vibroflow®**

Unico dispositivo polifunzionale che garantisce una rimozione rapida ed efficace delle secrezioni; combina due efficaci tecnologie in ambito di distruzione bronchiale, le vibrazioni e un sistema PEP, alla funzione di nebulizzazione.

(Sviluppato in collaborazione con LINDE)

### **NeoSpire®**

Dispositivo professionale studiato per la rimozione delle secrezioni tracheobronchiali in modo fisiologico: funziona senza stimolare la tosse, senza irritare le vie aeree del paziente e senza richiederne la collaborazione.

### **AspiraGo<sup>30</sup>®**

Aspiratore chirurgico professionale con grande potenza di aspirazione: 30lt/min. Grande autonomia: batteria al Litio e massima praticità: solo 2,5 kg di peso. Grande versatilità: applicazione modulare di un vaso aggiuntivo.

### **AirPro3000Plus®**

Dispositivo aerosol pneumatico professionale elevata potenza compressore: 3,5 Bar granulo metrica certificata TÜV. Filtraggio aria professionale, flusso all'ugello regolabile per una personalizzazione della terapia.

**FLAEM NUOVA S.p.A**  
25015 S. Martino d/Battaglia, BS (ITALY)  
Phone (+39) 030 9910168

**CONTATTI**

Luigi Carani  
Sales & Marketing Mgr. Medical Product Group  
luigi.carani@flaemnuova.it  
[www.flam.it](http://www.flam.it)



# Pneumorama

Periodicità Trimestrale - Numero 90 | Primavera 2018

**Direttore Scientifico** | Enrico M. Clini (MO)

**Vice-Direttore Scientifico** | Giuseppe Insalaco (PA)

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

**Direttore Responsabile** | Antonio Schiavulli (TS)

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

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

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

**Stampa** | Roto3 Industria Grafica, Castano Primo (MI)

**Pubblicazione di SINTEX SERVIZI S.r.l. - Milano**  
© 2018 SINTEX SERVIZI S.r.l. - Tutti i diritti riservati.

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

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

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

**Abbonamenti** | Abbonamento annuale: € 70,00  
Modalità bonifico: Banca INTESA SANPAOLO S.p.A. di Milano  
Filiale 01894, piazza De Angeli 2  
IBAN: IT52 P030 6909 5151 0000 0009 885  
Prezzo copia: € 20,00

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, scrivendo a [privacy@sintexservizi.it](mailto:privacy@sintexservizi.it).

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

*Chiuso in Redazione nel mese di maggio 2018*

**[www.sintexservizi.it](http://www.sintexservizi.it)**



**sintex**

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

# Apnee Ostruttive nel Sonno

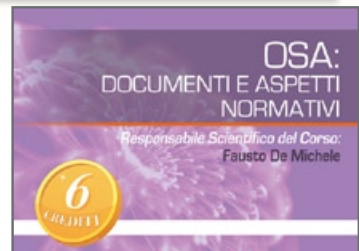
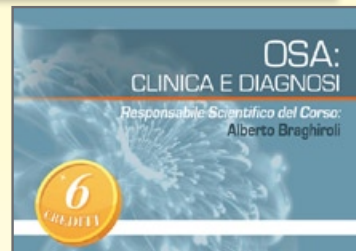
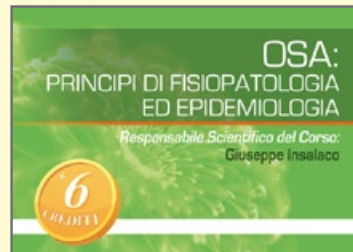
Attivazione dal 15 Giugno 2018 al 14 Giugno 2019 su <http://fad.aiponet.it>

**Obiettivo formativo:** Linee guida, protocolli, procedure  
**Attività di tutoraggio**  
**Partecipazione gratuita**

**Figure professionali:**  
 Medico Chirurgo, Odontoiatra



**Figure professionali:**  
 Fisioterapista, Infermiere,  
 Tecnico di neurofisiopatologia



*Eventi realizzati grazie al contributo volontario non vincolante di*



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

**A I P O  
RICERCHE**

Via Antonio da Recanate, 2 – 20124 MILANO

Tel. +39 02 36590350 r.a. – Fax +39 02 67382337 - [segreteria@aiporicerche.it](mailto:segreteria@aiporicerche.it) - [www.aiporicerche.it](http://www.aiporicerche.it)

<b>EDITORIALE</b>	Pneumorama 2.0: l'evoluzione della specie E.M. Clini, G. Insalaco.....	5
<b>SCHEDA</b>	Collegare risorse diverse C. Zerbino.....	6
<b>CHIRURGIA TORACICA</b>	L'aumento d'incidenza delle patologie infettive polmonari. Il ruolo crescente della terapia chirurgica M. Torre, R. Romano .....	8
<b>PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA</b>	La Pneumologia Interventistica L. Zuccatosta .....	11
<b>MALATTIE INFETTIVE</b>	Malattia polmonare da micobatteri non tubercolari: una patologia emergente. Quando sospettarla, come diagnosticarla e quali sono le maggiori criticità P. Faverio, R. Parrella.....	17
<b>MEDICINA INTERNA</b>	Inibitori della pompa protonica ed effetti collaterali: molti dati, poche certezze A. Sacchetta.....	20
<b>ONCOLOGIA</b>	Trattamento del carcinoma polmonare in stadio avanzato. Dall'approccio classico alla medicina di precisione e prospettive future D. Rocco, S. Novello .....	22
<b>RADIOLOGIA ECOGRAFIA</b>	M-mode: cos'è, come si usa, miti e leggende in ecografia toracica A. Zanforlin.....	26
<b>DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO</b>	Conseguenze delle apnee del bambino sul sonno e le sue funzioni A. Lo Bue, A. Salvaggio.....	30
<b>PEDIATRIA</b>	La pneumologia pediatrica 2.0: la sfida della transizione all'età adulta M.E. Di Cicco, R. Cutrera.....	34
<b>LA VOCE DELL'INFERMIERE</b>	Il contributo del nursing per una corretta esecuzione di un esame polisonnografico A. Toccaceli, S. Bellagamba, E. Lauretani.....	38
<b>POLITICA ED ECONOMIA SANITARIA</b>	Servizio Sanitario Nazionale in prognosi riservata: il piano di salvataggio GIMBE N. Cartabellotta..... La responsabilità degli operatori sanitari e il ruolo delle linee guida M. Quacinella.....	40 43
<b>PNEUMORAMA IN FAD</b>	Commenti della letteratura internazionale a cura di E.M. Clini e G. Insalaco..... Malattie rare e fibrosanti del polmone M. Romagnoli..... Malattie delle vie aeree A. Verduri..... Terapia intensiva e NIV L. Tabbi .....	47 48 51 54
<b>I COMMENTI</b>	CHEST, una storia condivisa A. Schiavulli.....	58
<b>CHEST PHYSICIAN News from the College</b>	Un trattamento fisioterapico preoperatorio riduce il rischio di complicanze polmonari post-operatorie T.L. Kamps .....	59
	Presentiamo il President-Designate di CHEST.....	60



Società Italiana di Tabaccologia

# XIV CONGRESSO NAZIONALE

FIRENZE  
8-9 NOVEMBRE 2018  
Hotel AC Firenze

# T A B A G I S M O

## SCENARI IN MOVIMENTO

SEGRETERIA SCIENTIFICA



COORDINAMENTO SCIENTIFICO E PROVIDER ECM



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



# Pneumorama 2.0: l'evoluzione della specie

Enrico M. Clini<sup>1</sup>  
Giuseppe Insalaco<sup>2</sup>

Il nuovo anno editoriale di *Pneumorama* inizia con una epocale “rivoluzione”. Dopo oltre un quarto di secolo il passaggio di mano fra *Midia* e *Sintex* suggella tuttavia solo formalmente il cambiamento. La sostanza e la natura di questa rivista di divulgazione si mantiene vigorosamente e rigorosamente allineata al passato da cui proviene e proiettata verso un futuro al quale uno stile manageriale nuovo “di collegamento delle risorse”, con una diversa impronta, saprà condurre i lettori.

Accanto al collaudato impianto degli approfondimenti scientifici e alle voci dei professionisti che operano nell’ambito della nostra disciplina troveranno nuovo spazio altre rubriche e approfondimenti fra i quali segnaliamo lo spazio che si vuole dare con continuità alle aziende *partner* di impresa scientifica e agli esperti che disserteranno sui temi di politica sanitaria, richiami questi ultimi ai quali i nuovi professionisti della pneumologia moderna non potranno essere più sordi.

In buona parte per tutti questi motivi di premessa il Comitato redazionale ha subito un sostanziale rinnovamento, operando scelte più giovani (tanto per seguire il coraggioso esempio della società calcistica milanese di sponda rossonera...), ma non per questo meno competenti e attente alle segnalazioni di temi attuali e di comune interesse.

Lo scopo del nuovo *working group* sarà quello di raggiungere con sintonia e condivisione una programmazione efficace ed efficiente proiettata sui quattro numeri dell’anno solare.

In questo primo numero del 2018 non mancherà la riconfermata rubrica, che ha cambiato nome, *Pneumorama in FAD*, con i suoi contributi aggiornati e “collegati” al progetto FAD interdisciplinare. Nemmeno mancherà il *report* dai principali congressi di area specialistica che, per questa volta, sarà tracciato seguendo un *fil rouge* diverso, quello del ricordo, a cura del mitico Antonio Schiavulli che ha soggiornato lungamente in quel di Paestum per il congresso di CHEST Capitolo Italiano. Delegati e non si sono ritrovati sotto un’acqua torrenziale, un “fastidio” che vogliamo invece considerare l’auspicio fortunato per questo nuovo battesimo di *Pneumorama*.

Chi vi scrive avrà il compito di coordinare tutte le vecchie e nuove iniziative e di condurre la rivista verso la meta indicata dalla linea editoriale. Un attestato di stima molto apprezzato e un ulteriore stimolo per cercare di dare il meglio possibile come opportunità di servizio.

Insomma non resta che iniziare la lettura di questo fascicolo, rinnovato anche nella sua veste grafica. Il segno tangibile di un tempo che avanza ma che, per dirla come la direbbe il nostro Editore, rimane **co-llegato** alla tradizione della testata e in **co-ntinuità** con il fulgido passato. L’auspicio, naturalmente, è quello di sperare di fare sempre meglio e di più.

Buon lavoro a tutti NOI.

<sup>1</sup> Università degli Studi di Modena, U.O.C. di Malattie Apparato Respiratorio, AOU Policlinico di Modena [enrico.clini@unimore.it](mailto:enrico.clini@unimore.it)

<sup>2</sup> Medicina del Sonno, IBIM - CNR, Palermo [giuseppe.insalaco@ibim.cnr.it](mailto:giuseppe.insalaco@ibim.cnr.it)

# Collegare risorse diverse

**Carlo Zerbino<sup>1</sup>**

A forza di essere *connessi* si è persa la capacità di *collegare*: forse è il caso di analizzare un “co” sbagliato.

La **co-nnessione** riguarda gli strumenti. Il **co-llegamento**, invece, le persone e le idee.

Da questa prospettiva nasce invece la nostra bellissima avventura di Sintex Editoria, un viaggio diverso, con un team meraviglioso composto da persone diverse tra loro, del quale invitiamo ciascun lettore a far parte e, di conseguenza, a vivere meglio la propria esperienza di vita.

La nostra vita è fatta di risorse: reputazione, tempo, denaro, ma soprattutto salute.

Dobbiamo utilizzarle al meglio, interagendo con il mondo circostante e sempre ricordando che noi siamo al centro.

Con le nostre scelte e responsabilità. Quando siamo instabili infatti anche quanto ci circonda è debole.

Tanti gli obiettivi da raggiungere! Il mio invito è quello di salire a bordo della nostra esperienza per vederli e cercarli. Senza dare nulla per scontato.

Il viaggio che inizia con questo numero ci porterà a toccare diverse esperienze e ne visiteremo molte altre. Sempre, come Stella Polare, la capacità di collegare le risorse ma, al tempo stesso, di guardare oltre lo spazio della nostra quotidianità: un porto tranquillo, certo, ma che limita il nostro desiderio di salpare verso nuove scoperte. Nuovi collegamenti.

«Sono nato “genetista, affascinato dalla scienza e dalla biologia degli esseri umani”, ma ho scelto ed esplorato altre strade.

Dopo la laurea, ho cercato di addentrarmi nelle scienze che regolano le Società, fondando diverse società per capirne nascita e sviluppo. Infine sono diventato investitore, a capo anche di una office company.

La profonda conoscenza degli strumenti e della gestione di impresa mi ha fatto comprendere che il ritorno finanziario è solo una parte del valore di un investimento: la concretizzazione di questa idea è parte del mio lavoro attuale».

Io stesso rappresento un esempio: mai avrei pensato di diventare editore, al comando di questa esperienza. Una esperienza straordinaria che vi esorto a conoscere e nella quale vi invito a starci vicini. Potevo continuare a fare il mio lavoro, ma avrei perso le molteplici opportunità che un uso intelligente e diverso delle risorse che si sono aperte all’orizzonte determina.

Ancora una riflessione: un altro **co** è quello di **co-ndividere**. Fare qualcosa con gli altri: esiste qualcosa di più bello?

C’è una gioia enorme nel trasferimento di conoscenza, esperienze e sapere: permettetemi di affermarlo con tranquillità qui.

Andiamo dunque! Partiamo insieme verso gli orizzonti che vi proporremo e lasciatevi tentare da quanto ancora non avete esplorato. Con grande emozione auguro a tutti noi: Buon viaggio!

<sup>1</sup> Editore per caso, Sintex Servizi S.r.l., Milano  
azienda@sintexservizi.it





## UPCOMING CHEST ANNUAL MEETINGS

Connecting a Global Community in Clinical Chest Medicine

[chestmeeting.chestnet.org](http://chestmeeting.chestnet.org)



 **CHEST**  
Annual Meeting  
2018

  
**SAN ANTONIO**  
TEXAS  
OCTOBER 6-10



2019

NEW  ORLEANS

October 19-23  
New Orleans, LA



2020

CHICAGO

October 17-21  
Chicago, IL

# L'aumento d'incidenza delle patologie infettive polmonari. Il ruolo crescente della terapia chirurgica

**Massimo Torre<sup>1</sup>**  
**Rosalia Romano<sup>1</sup>**

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un incremento dell'incidenza delle patologie polmonari di natura infettivologica. Di queste, l'Aspergilloma polmonare, rappresenta l'entità con maggior interesse terapeutico. Allo stato attuale la sua incidenza è in aumento in tutto il mondo in virtù della sua ubiquitarietà, dell'aumento di malattie predisponenti quali la TBC, l'immunodepressione (funzionale e iatrogena) e le malattie degenerative polmonari (fibrosi e BPCO).

L'Aspergillo è un fungo saprofito, praticamente ubiquitario, le cui spore (conidi) sono inalate in forma di aerosol e successivamente eliminate attraverso il sistema muco-ciliare dell'apparato respiratorio normalmente efficiente nell'ospite immunocompetente. In caso di inefficienza del meccanismo difensivo, il fungo può colonizzare il parenchima polmonare, causando, in base al quadro clinico, un'Aspergillosi o l'Aspergilloma.

L'Aspergilloma polmonare è caratterizzato dalla formazione di un conglomerato di masse di miceli, fibrina, cellule infiammatorie, muco ed elementi del sangue,

che vanno ad occupare cavità formatesi precedentemente nel parenchima polmonare. Queste derivano nel 70% dei casi da patologie tubercolari, seguite da sarcoidosi, pneumoconiosi, cavità tumorali, bronchiectasie, cisti, ascessi polmonari, cavità post-irradiazione, lesioni da fibrosi cistica ed enfisema polmonare bolloso e proprio l'aumento di tali patologie polmonari è verosimilmente strettamente associato al ritorno delle infezioni da Aspergillo.

La manifestazione clinica più caratteristica è l'emottisi, presente nell'80% dei casi, associata occasionalmente a perdita di peso, tosse cronica, comparsa di pneumotorace, dispnea, dolore toracico, malesere generalizzato o più raramente febbre. Ricordando che la clinica è spesso silente, la diagnosi è radiologica (TC torace), di laboratorio e microbiologica (ricerca del galattomannano e ricerca dell'antigene aspergillare ematico o nel lavaggio broncoalveolare, esame colturale da escreato o da lavaggio broncoalveolare) o cito-istologica (biopsia polmonare o endobronchiale).

Nei primi anni '70, a causa di un forte incremento della morbilità per Aspergilloma associata ad un'elevata mortalità post-operatoria, si iniziarono a ricercare approcci chirurgici più conservativi e parallelamente si intraprese la via farmacologica. Purtroppo, sebbene siano state provate diverse vie di somministrazione, dalla paren-

<sup>1</sup> Divisione di Chirurgia Toracica "A. De Gasperis" ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Milano. [massimo.torre@ospedaleniguarda.it](mailto:massimo.torre@ospedaleniguarda.it)

terale, all'intracavitaria all'endobronchiale, i diversi farmaci antimicotici utilizzati in esclusiva si sono dimostrati deludenti, verosimilmente a causa della morfologia e della struttura stessa dell'aspergilloma che, essendo incluso all'interno di una capsula fibrotica, rende la loro penetrazione nelle cavità insufficiente. Ad oggi il *gold standard* terapeutico diffusamente accettato rimane quindi il trattamento chirurgico, rappresentato da resezioni parenchimali più o meno estese, anatomiche e non<sup>1</sup>. Dati recenti, ottenuti da studi di casi clinici a partire dagli anni 2000, mostrano una mortalità variabile tra lo 0,9% e il 3,3%, nettamente inferiore ai precedenti valori del 60%; la morbilità è mediamente del 28%<sup>2</sup>. In base alle caratteristiche radiologiche l'Aspergilloma può essere classificato come semplice o complesso. Nei casi di Aspergilloma semplice, in pazienti in buone condizioni cliniche generali e con buona riserva respiratoria, il trattamento di elezione è rappresentato dalla lobectomia polmonare, che assicura un minor tasso di recidive, mentre nei soggetti più fragili si predilige la semplice resezione atipica o la segmentectomia. L'Aspergilloma complesso è invece trattato mediante lobectomia solo in pazienti a basso rischio, cioè con una buona funzionalità respiratoria e con un buon *performance status* a causa della possibilità di un maggior numero di complicanze intra e post-operatorie. La pneumonectomia sappiamo dover essere limitata a casi estremamente selezionati. Al contrario, nei pazienti ad alto rischio si preferisce ricorrere a procedure meno invasive come l'embolizzazione delle arterie bronchiali e soltanto nei casi di insuccesso, ricorrere a procedure secondarie come il confezionamento di cavernostomie, toracostomie o toracoplastiche. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti sottoposti



Credito: Rattiya Thongkumhyu

a resezione polmonare è intorno all'80% e i due principali fattori prognostici negativi risultano essere la pneumonectomia e gli aspergillomi complessi<sup>3</sup>.

Stimolati dal sempre maggior riscontro di Aspergilloma polmonare presso la nostra Divisione di Chirurgia Toracica "A. De Gasperi" dell'Ospedale Niguarda di Milano, abbiamo analizzato in modo retrospettivo i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di resezione polmonare e abbiamo osservato come dal 2002 al 2017, il loro numero sia esponenzialmente aumentato, passando da 2 pazienti in media all'anno nei primi anni 2000 a 6 pazienti in media l'anno dal 2015. I nostri pazienti sono stati trattati esclusivamente con resezioni polmonari anatomiche, in particolare lobectomia polmonare o segmentectomia; la morbilità, il tasso di recidiva, la sopravvivenza e la mortalità da noi osservate sono state in linea con i dati presenti in letteratura.

In conclusione, la nostra esperienza ci permette di concludere che la terapia elettiva per l'Aspergilloma polmonare è rappresentata dal trattamento chirurgico, sia per consentire una risoluzione immediata e definitiva della sintomatologia caratteristica, come l'emoftoe, sia per un'eradicazione completa della patologia infettiva con un

rischio di recidiva che varia dal 5 al 7% dei casi, con maggiore frequenza nei pazienti con forme complesse<sup>4</sup> e con tassi più che accettabili di morbilità e di mortalità.

Riteniamo opportuno quindi sottolineare il ruolo fondamentale della chirurgia e sensibilizzare l'attenzione dei clinici sul percorso diagnostico e terapeutico alla luce dell'incremento dell'incidenza dell'Aspergilloma polmonare, dovuta alla sua attuale ubiquitarietà in sinergia con l'aumento delle comorbidità polmonari predisponenti. È opportuno inoltre considerare che questa entità entrerà sempre più frequentemente in diagnosi differenziale con altre patologie polmonari di interesse chirurgico come la patologia neoplastica.

Fino agli inizi degli anni 2000 l'Aspergilloma polmonare era particolarmente frequente nella popolazione cinese e in quella indiana. Alla luce del trend attuale,

che coinvolge tutti i Paesi europei, crediamo che il futuro della chirurgia toracica, oltre ad essere rappresentato dal progresso della tecnica con l'introduzione delle metodiche mini-invasive, sia caratterizzato da un cambiamento del trend, con l'aumento delle indicazioni a resezioni parenchimali per la patologia infettiva polmonare.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) MASSARD G, ROESLIN N, WIHLM JM, ET AL. *Pleuropulmonary aspergilloma: clinical spectrum and results of surgical treatment.* Ann Thorac Surg 1992; 54: 1159-64.
- 2) AHMAD T, AHMED SW, HUSSAIN N, RAIS K. *Clinical profile and postoperative outcome in patients with simple and complex aspergilloma of lung.* J Coll Physicians Surg Pak 2010; 20: 190-3. doi: 03.2010/JCPSP.190193. Erratum in: J Coll Physicians Surg Pak 2010; 20: 292.
- 3) PASSERA E, RIZZI A, ROBUSTELLINI M, ET AL. *Pulmonary aspergilloma: clinical aspects and surgical treatment outcome.* Thorac Surg Clin 2012; 22: 345-61. doi: 10.1016/j.thor-surg.2012.04.001.
- 4) KIM YT, KANG MC, SUNG SW, KIM JH. *Good long-term outcomes after surgical treatment of simple and complex pulmonary aspergilloma.* Ann Thorac Surg 2005;79:294-8.



**VIVISOL**  
Home Care Services

**VIVISOL Home Care Services per una migliore qualità della vita.**

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

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

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

MARR/STL/IT/REV00.2015

# La Pneumologia Interventistica

**Lina Zuccatosta<sup>1</sup>**

## **Introduzione**

Con la definizione di Pneumologia Interventistica si intende l'insieme di procedure invasive o semi-invasive di pertinenza pneumologica volte alla diagnosi, alla stadiazione e alla terapia di processi patologici dell'albero tracheobronchiale, del polmone, del mediastino, della pleura e della parete toracica.

In particolare la broncoscopia e tutte le tecniche correlate, la toracoscopia medica, le agobiopsie percutanee, le biopsie pleuriche e l'inserzione di drenaggi toracici costituiscono il corredo di metodiche che fanno della Pneumologia Interventistica un settore divenuto di importanza fondamentale nella gestione della maggior parte delle patologie dell'apparato respiratorio.

Negli ultimi decenni i progressi tecnologici hanno ampliato enormemente le potenzialità degli strumenti endoscopici e l'avvento di metodiche ancillari utilizzabili attraverso il broncoscopio hanno consentito l'impiego delle procedure interventisti-

che in campi di patologia respiratoria che in passato erano esclusivamente di pertinenza chirurgica o in malattie, come l'asma e la BPCO, in cui la broncoscopia era addirittura considerata controindicata.

Scopo di questa breve revisione è quello di illustrare le principali procedure di Pneumologia Interventistica e i loro campi di applicazione, con particolare riguardo alle nuove tecnologie broncoscopiche e alle nuove prospettive che tali metodiche hanno aperto dal punto di vista diagnostico e terapeutico.

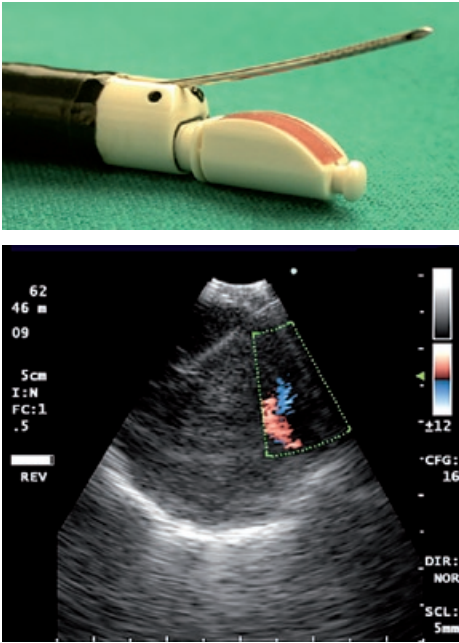
## **Broncoscopia diagnostica**

In campo diagnostico le innovazioni più importanti della broncoscopia sono prevalentemente incentrate nella possibilità di campionare strutture patologiche del distretto mediastinico (linfonodi, processi espansivi) e nell'approccio bioptico di lesioni polmonari periferiche.

### *Patologia mediastinica*

L'avvento dell'ecobroncoscopio, strumento broncoscopico dotato di sonda ecografica radiale alla sua estremità distale

<sup>1</sup> SOD di Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona  
[linazuccatosta@tiscali.it](mailto:linazuccatosta@tiscali.it)



**Figura 1.** Ecobroncoscopia. **A)** la punta dell'ecobroncoscopio dotata di sensore ultrasonografico lineare con l'ago da prelievo che fuoriesce dal canale di lavoro dello strumento; **B)** immagine ecografica di un linfonodo peribronchiale con l'ago da campionamento all'interno del bersaglio (EBUS-TBNA).

(Figura 1A), ha completamente rivoluzionato le modalità di diagnosi e stadiazione del cancro del polmone consentendo la visualizzazione ultrasonografica di strutture patologiche situate al di fuori della parete bronchiale e nel mediastino e permettendone nel contempo il campionamento mediante agoaspirazione transbronchiale sotto controllo ecografico in tempo reale (Figura 1B). L'elevata sensibilità diagnostica di questa tecnica (nota con l'acronimo di EBUS-TBNA: *Endo Bronchial Ultra Sound - Trans Bronchial Needle Aspiration*), superiore al 90%, ha determinato l'inserimento della stessa nelle linee guida quale primo *step* nella stadiazione dei linfonodi mediastinici nel cancro del polmone. La

mediastinoscopia, che in passato costituiva il *gold standard* in questo settore, deve essere riservata ai casi in cui l'EBUS-TBNA non fornisca risultati conclusivi, persistendo il sospetto di coinvolgimento metastatico linfonodale. L'EBUS-TBNA può inoltre essere impiegato per il campionamento di lesioni polmonari peribronchiali (ad esempio noduli o masse adiacenti ai bronchi di diametro superiore ai 5 mm, in grado di contenere la punta dell'ecobroncoscopio). Un ulteriore vantaggio dell'ecoendoscopia è costituito dalla possibilità di inserire lo strumento anche in esofago, con la possibilità di campionare i linfonodi paraesofagei non adiacenti alle vie aeree (es. stazioni 8 e 9) e perfino di visualizzare e biopsiare lesioni epatiche e del surrene sinistro.

Numerosi lavori della letteratura dimostrano che il materiale campionato con questa tecnica, se adeguatamente trattato, è quantitativamente e qualitativamente idoneo per poter eseguire tutte le metodiche di immunohistochimica e di biologia molecolare oggi indispensabili per una completa tipizzazione del cancro del polmone ai fini di una corretta impostazione terapeutica<sup>1</sup>.

#### *Patologia polmonare periferica*

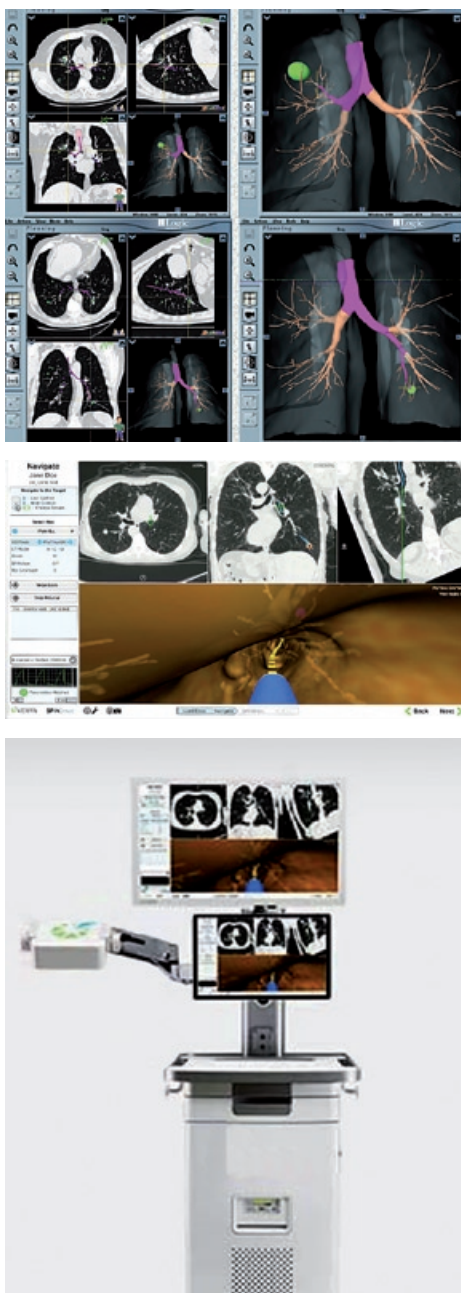
Nel campo della patologia polmonare periferica (ad origine nei bronchi più distali non raggiungibili con i comuni broncoscopi o interessante il parenchima polmonare), i progressi sono essenzialmente legati allo sviluppo di nuovi sistemi di guida e all'introduzione della criobiopsia.

Con la diffusione della TC, il riscontro di noduli polmonari è divenuto sempre più frequente ponendo problemi di diagnostica differenziale a volte non risolvibili con le metodiche di *imaging* (TC e/o PET/TC). La possibilità di campionare per via transbronchiale noduli situati nella periferia del

polmone è nota da tempo e si basa sulla introduzione attraverso il canale di lavoro del broncoscopio di aghi flessibili o pinze biopistiche che sono spinte in periferia nel bronco tributario della lesione, oltre il limite della visione endoscopica. A tal fine è necessario uno strumento di guida che consenta di indirizzare lo strumento di prelievo nel *target* da biopsiare. La fluoroscopia è a tutt'oggi la tecnica di guida più utilizzata, con il limite dato dalla difficoltà di visualizzazione di lesioni di piccole dimensioni o situate in aree di polmone coperte dalle strutture del mediastino. Negli ultimi anni si sono affermati nuovi sistemi di guida come le minisonde ecografiche e gli strumenti di navigazione elettromagnetica. Le minisonde ecografiche sono sottili cateteri con in punta un trasduttore di ultrasuoni, introducibili nel canale di lavoro del broncoscopio e capaci di fornire un'immagine ecografica della lesione nodulare una volta che la stessa sia stata raggiunta. Dopo aver localizzato la lesione la sonda viene retratta lasciando in situ la guaina che la avvolge, attraverso la quale si possono introdurre gli strumenti di prelievo.

I sistemi di navigazione elettromagnetica sono tecnologie estremamente sofisticate che si avvalgono di un campo elettromagnetico creato attorno al paziente, in grado di individuare la posizione di una sonda introdotta attraverso il broncoscopio nelle vie aeree. Un software dedicato è in grado di ricostruire dalla TC del paziente la struttura delle vie aeree e la localizzazione della lesione da biopsiare (Figura 2). La posizione della sonda elettromagnetica è quindi proiettata sulla mappa delle vie aeree consentendo di navigare nell'albero tracheobronchiale fino al raggiungimento del *target* da campionare<sup>2</sup>.

L'approccio transbronchiale alle lesioni periferiche, con l'impiego di queste nuo-



**Figura 2.** Sistema di navigazione elettromagnetica. Ricostruzione 3D dell'albero tracheobronchiale, il bersaglio e il percorso da seguire per il raggiungimento dello stesso. A SuperDimension (Medtronic) B Veran.

ve tecnologie, può raggiungere sensibilità diagnostiche del 75-80%, vicine a quelle ottenibili con l'approccio percutaneo che per contro è gravato da una maggiore incidenza di complicanze, in particolare di pneumotorace.

Accanto ai nuovi sistemi di guida, negli ultimi anni si è andata affermando una tecnica nota con il nome di criobiopsia che consente di ottenere frammenti biotipici del parenchima polmonare di dimensioni notevolmente superiori a quelli ottenibili con le tradizionali pinze broncoscopiche. La criobiopsia si basa sull'inserimento nella periferia del polmone di una sonda attraverso cui esce un gas ( $\text{CO}_2$  o ossido nitrico) in grado di congelare il parenchima circostante ( $-89^\circ\text{C}$ ) che aderisce alla sonda stessa. Estraendo nel contempo il broncoscopio e la sonda con il frammento di tessuto adeso alla stessa, si ottengono campioni biotipici di dimensioni che possono arrivare a 8-10 mm. Numerose pubblicazioni dimostrano l'importanza che questa tecnica ha nel percorso diagnostico delle pneumopatie infiltrative diffuse, potendosi ottenere diagnosi istologiche anche di patologie, come la fibrosi polmonare idiopatica o la polmonite da ipersensibilità cronica, difficilmente identificabili su piccoli frammenti biotipici ottenibili con la tradizionale biopsia polmonare transbronchiale e che in passato richiedevano per la qualificazione diagnostica una biopsia chirurgica. La criobiopsia, non essendo esente da complicanze (in particolare pneumotorace e sanguinamento), deve comunque essere effettuata in centri selezionati con esperienza nella gestione di tali eventi avversi<sup>3</sup>.

### **Broncoscopia terapeutica**

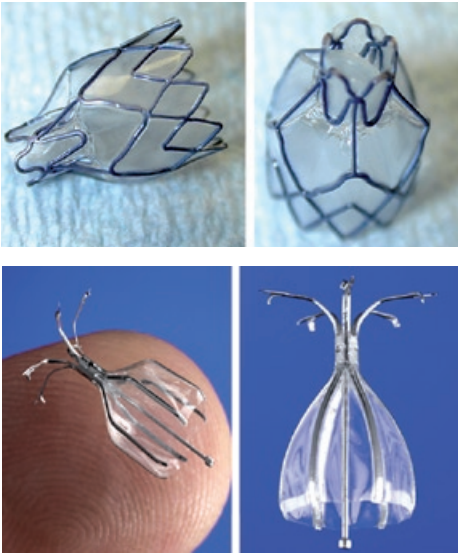
Anche in campo terapeutico la broncoscopia ha avuto negli ultimi decenni un notevole sviluppo. Mentre le tecniche di

disostruzione broncoscopica (laser, elettrocoagulazione, brachiterapia, protesi, impiegate nel trattamento di stenosi tracheo-bronchiali neoplastiche e non) sono divenute ormai metodiche acquisite nell'uso routinario, si può affermare che le novità tecnologiche di maggiore interesse riguardano il trattamento broncoscopico delle broncopneumopatie ostruttive, in particolare dell'enfisema e dell'asma bronchiale.

Uno dei meccanismi fisiopatologici per cui il paziente con enfisema polmonare accusa dispnea è l'iperinsufflazione del parenchima che condiziona una situazione meccanica sfavorevole alla dinamica respiratoria. Tale fenomeno si accentua nell'esercizio fisico ed è causa di dispnea da sforzo. In pazienti selezionati (enfisema eterogeneo prevalente ai lobi superiori) un buon risultato in termini di riduzione della dispnea e miglioramento dei parametri ventilatori si ottiene con la riduzione di volume chirurgica (asportazione di un'area di parenchima all'apice del polmone). Tale tecnica è però gravata da un'elevata incidenza di complicanze, da una discreta mortalità e da una prolungata ospedalizzazione.

Negli ultimi anni si è assistito ad un fiorire di nuove tecnologie broncoscopiche con l'intento di ottenere lo stesso risultato della riduzione di volume chirurgica nell'enfisema, riducendo i rischi, le giornate di degenza ed i costi legati alle procedure chirurgiche. Oggi sono essenzialmente disponibili tre metodiche broncoscopiche che trovano indicazione in pazienti affetti da enfisema con cospicua iperinflazione polmonare (volume residuo > 180% del teorico). La tecnica che è stata maggiormente utilizzata e per la quale esiste un'ampia casistica in letteratura è quella della valvole unidirezionali endobronchiali. Tali dispositivi (Figura 3), che impediscono l'ingres-

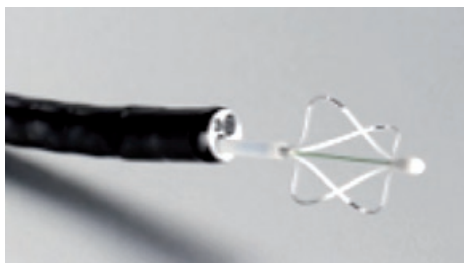




**Figura 3.** Valvole endobronchiali per la riduzione di volume. La valvola è composta da un telaio in nitinol e da una membrana interna in silicone. Sopra: ZEPHYR Valve (Pulmonx); sotto: IBV Valve (Spiration/Olympus).

so dell'aria consentendo nel contempo la fuoriuscita dell'aria stessa e delle secrezioni, sono posizionati in numero variabile (in base all'anatomia bronchiale) attraverso un broncoscopio flessibile, con lo scopo di occludere un bronco lobare e determinare l'atelettasia del lobo *target* che in genere è quello maggiormente interessato dalle alterazioni enfisematose. L'atelettasia determina una riduzione del volume migliorando la dinamica respiratoria e di conseguenza riducendo la dispnea e aumentando la capacità di esercizio. Il limite principale delle valvole endobronchiali è legato alla presenza, in una elevata percentuale di pazienti enfisematosi, di un fenomeno chiamato ventilazione collaterale che consiste nella presenza di fori a livello delle scissure interlobari, con il conseguente passaggio di aria dai lobi adiacenti. È ovvio che in presenza questa situazione la chiusura dei

bronchi tributari del lobo *target* perde efficacia e l'atelettasia non si genera in quanto aria continua a rifornire il lobo attraverso la ventilazione collaterale. Esiste la possibilità di verificare se è presente o meno la ventilazione collaterale sia valutando con metodiche di *imaging* (TC) l'integrità delle scissure interlobari, sia con un dispositivo (Chartis) costituito da un catetere con un palloncino in grado di chiudere un bronco e di misurare l'aria che ne fuoriesce. Se, nonostante la chiusura del bronco, l'aria continua ad uscire, significa che è presente ventilazione collaterale e che il paziente non è idoneo ad una terapia di riduzione di volume polmonare con valvole. Quando, a causa di questo fenomeno, non è possibile utilizzare le valvole, esistono altri due metodi di riduzione volumetrica broncoscopica che agiscono direttamente sul parenchima e non sono influenzati dalla ventilazione collaterale. Il primo utilizza dei filamenti di nitinol (noti con il nome di *coils* o "spiral") che si inseriscono nella periferia dell'albero bronchiale e che, una volta rilasciati, assumono una forma spiroidale che distorce e aggomitola il tessuto polmonare. Si utilizzano un numero variabile di *coils* (in genere da 10 a 14 per lobo) ed il trattamento può essere eseguito sequenzialmente anche nel polmone controlaterale. Un'alternativa alle *coils* (controindicate se il tessuto polmonare è eccessivamente rarefatto), di recente introduzione (il primo caso in Italia è stato trattato alla fine del novembre 2017 nel nostro Servizio di Pneumologia Interventistica), è il trattamento con vapore. Si tratta di iniettare in due segmenti del lobo *target* del vapore ad alta temperatura che determina un danno termico del polmone, a cui il parenchima reagisce con la formazione di una cicatrice che ne retrae le strutture riducendone il volume.



**Figura 4.** Termoplastica bronchiale: sonda con cestello costituito da coppia di elettrodi (sopra). Generatore di radiofrequenze (sotto): controlla temperatura, potenza e tempo di erogazione dell'energia termica erogata.

Le procedure suddette richiedono un'attenta selezione dei casi al fine di validare l'indicazione al trattamento di riduzione volumetrica broncoscopica, di decidere la sede da trattare e la tecnica migliore da impiegare per ogni singolo paziente<sup>4,5</sup>.

Accanto alle procedure di riduzione di volume per il trattamento dell'enfisema, il bagaglio terapeutico della broncoscopia si è di recente arricchito con l'introduzione di una tecnica per il trattamento dell'asma non controllato con la terapia medica. Si tratta della termoplastica bronchiale, metodica che ha lo scopo di distruggere le fibre muscolari lisce delle vie aeree, principali effettrici della broncoostrizione, e ridurre i fenomeni di broncospasmo. La termoplastica si avvale di sonde che, tramite radiofrequenze, riscaldano le vie aeree a 65° producendo la selettiva perdita delle cellule muscolari lisce presenti nella parete

bronchiale. Studi randomizzati e controllati hanno evidenziato che la termoplastica è ben tollerata e che gli eventi avversi sono modesti ed in genere limitati al periodo immediatamente successivo alla procedura. La termoplastica appare in grado di ridurre i sintomi di asma, l'uso di broncodilatatori all'occorrenza, di diminuire le riacutizzazioni e l'utilizzo degli steroidi sistemici e, in definitiva, di migliorare la qualità di vita dei pazienti asmatici<sup>6</sup>.

## Bibliografia

- 1) RINTOUL R, TOURNOY KG, EL DALY H, ET AL. *EBUS-TBNA for the clarification of PET positive intrathoracic lymph nodes. An international lymph nodes. An international multi center experience.* J Thorac Oncol 2009; 4: 44-8.
- 2) KHANDHAR SJ, BOWLING MR, FLANDES J, ET AL. *Electromagnetic navigation bronchoscopy to access lung lesions in 1,000 subjects: first results of the prospective multicenter NAVIGATE study.* BMC Pulm Med 2017; 17: 59.
- 3) TOMASSETTI S, WELLS AU, COSTABEL U, ET AL. *Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med 2016; 193: 745-52.
- 4) NINANE V, GELTNER C, BEZZI M, ET AL. *Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves.* Eur Respir J 2012; 39: 1319-25.
- 5) SLEBOS DJ, HARTMAN JE, KLOOSTER K, ET AL. *Bronchoscopic coil treatment for patients with severe emphysema: a meta-analysis.* Respiration 2015; 90: 136-45.
- 6) PRETOLANI M, BERGGVIST A, THABUT G, ET AL. *Effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma: clinical and histopatologic correlations.* J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 1176-85.

# Malattia polmonare da micobatteri non tubercolari: una patologia emergente

## Quando sospettarla, come diagnosticarla e quali sono le maggiori criticità

**Paola Faverio<sup>1</sup>**  
**Roberto Parrella<sup>2</sup>**

Negli ultimi anni si è assistito a un incremento degli isolamenti di Micobatteri Non Tubercolari (NTM), tuttavia la significatività clinica di tali isolamenti è spesso difficile da determinare in quanto possono essere causa di uno spettro molto ampio di manifestazioni cliniche: dalla colonizzazione silente a una e vera e propria malattia polmonare distruttiva e invalidante. In una *survey* svolta nel 2008 dal *Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group* (NTM-NET), gli NTM più frequentemente isolati a livello mondiale risultavano essere il *Mycobacterium avium complex* (MAC) che comprende *M. intracellulare* e *M. avium*, seguito da *M. gordonae* e *M. xenopi*, con tuttavia delle significative differenze regionali anche da Paese a Paese all'interno dello stesso continente<sup>1</sup>. È inoltre da segnalare che non tutti gli NTM hanno la stessa patogenicità e rilevanza clinica, collegata probabilmente sia alla distribuzione micobatterica ambientale

che alla prevalenza locale di fattori di rischio legati al paziente. Il *M. gordonae* infatti, sebbene frequentemente isolato, è quasi sempre considerato un contaminante.

Elementi che, in aggiunta alla sintomatologia respiratoria, dovrebbero far sospettare l'infezione da NTM sono: caratteristiche radiologiche compatibili quali presenza di noduli, fibrocavitazioni, bronchiectasie inclusa la presenza di un *pattern a tree-in-bud* (albero in fiore) con localizzazione delle bronchiectasie al lobo medio e alla lingua, calo ponderale, emottisi e peggioramento dei sintomi infettivi respiratori in assenza di risposta alle terapie antibiotiche standard<sup>2,3</sup>.

Classicamente con l'eponimo "sindrome di Lady Windermere" si identifica un particolare fenotipo di pazienti con infezione da MAC, facilmente identificabile e comune nei Paesi europei, caratterizzato da donne caucasiche di mezza età, con *habitus* longilineo che cronicamente sopprimono il riflesso della tosse. In questo fenotipo, che spesso si associa a prollasso mitralico, petto scavato e scoliosi, le bronchiectasie sono di solito cilindriche, associate a *tree-in-bud* e localizzate a lobo medio e lingua<sup>4</sup>. Recentemente, altri autori hanno provato a meglio fenotipizzare i

<sup>1</sup> Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Università Milano Bicocca, Clinica Pneumologica, Ospedale San Gerardo, ASST Monza, Monza, [paola.faverio@gmail.com](mailto:paola.faverio@gmail.com)

<sup>2</sup> UOC Malattie infettive ad indirizzo respiratorio, Ospedale Cotugno, AORN dei Colli, Napoli

pazienti con infezione e/o colonizzazione da NTM. Kartalija e colleghi hanno comparato le caratteristiche antropometriche di 103 pazienti con malattia polmonare da NTM a 101 soggetti non infetti con simili caratteristiche demografiche. I pazienti con NTM presentavano un *body mass index* (BMI) e una componente grassa corporea significativamente minori rispetto ai soggetti non infetti, ed erano significativamente più alti<sup>5</sup>. Inoltre, malattie polmonari pre-esistenti (bronchiectasie, fibrosi cistica, broncopneumopatia cronica ostruttiva, fibrosi polmonare idiopatica, deficit di alfa-1 antitripsina) e altri fattori di rischio (anormalità scheletriche, artrite reumatoide, terapie immunomodulanti, difetti nei sistemi difensivi legati a IL-12 e interferon-gamma, trapiantati) possono predisporre i pazienti ad acquisire l'infezione respiratoria da NTM<sup>6</sup>.

Il momento del sospetto diagnostico non

è tuttavia il solo aspetto difficile nel percorso diagnostico-terapeutico di questi pazienti. Infatti anche l'accertamento della malattia polmonare da NTM e l'inizio del trattamento presuppongono il verificarsi di una serie di criteri diagnostici che includono, oltre all'isolamento del micobatterio stesso (con diversa significatività a seconda del campione su cui viene isolato), la presenza contemporanea delle alterazioni radiologiche compatibili e delle manifestazioni cliniche.

Le più recenti linee guida pubblicate dalla British Thoracic Society nel 2017 riguardo la gestione della malattia polmonare da NTM consigliano di orientare la scelta relativa all'inizio del trattamento in base alla gravità del quadro clinico-radiologico, il rischio di progressione della malattia, la presenza di comorbilità e l'obiettivo del trattamento<sup>7</sup>. Riguardo al rischio di progressione della malattia in alcuni casi può

**XXII Congresso Nazionale SIMRI**

**PISA, 27-29 settembre 2018**

Per maggiori informazioni contatta la Segreteria Organizzativa:

**center**  
comunicazione & congressi

ALBO NAZIONALE AGEMIS-1729

Via G. Quagliariello, 27 • 80131 Napoli • tel 081.19578490 • info@centercongressi.com  
[www.centercongressi.com/simri2018](http://www.centercongressi.com/simri2018)

essere utile un periodo di monitoraggio clinico, radiologico e microbiologico prima di decidere di iniziare un trattamento.

Questa “cautela” consigliata prima di iniziare la terapia antibiotica è principalmente motivata dal tipo di regime terapeutico previsto per questo tipo di infezioni (nella maggior parte dei casi triplice terapia antibiotica trisettimanale o giornaliera per un periodo di almeno 12-18 mesi) e dall'alto numero di recidive o re-infezioni dopo la fine del trattamento. Infatti, data la lunga durata della terapia e l'elevato rischio di effetti collaterali, i reali benefici devono essere attentamente soppesati con i rischi di scarsa *compliance*, recidive di malattia ed effetti avversi.

Gli antibiotici più spesso utilizzati nel trattamento della malattia polmonare da NTM sono claritromicina o azitromicina, etambutolo e rifampicina o rifabutina, non esenti da effetti collaterali principalmente di natura gastroenterica<sup>7</sup>. Per quanto riguarda poi l'etambutolo è consigliato eseguire un test di acuità visiva e di visione dei colori (test di Ishihara) prima di iniziare il trattamento e di porre attenzione a eventuali alterazioni della vista durante la terapia<sup>7</sup>.

Il regime terapeutico va anche personalizzato sulla base della gravità del quadro, del tipo di micobatterio e del *pattern* di resistenza.

Per quanto riguarda l'*outcome* del trattamento, recidive o re-infezioni sono state descritte in percentuali di pazienti anche fino al 50% a seconda della casistica<sup>2</sup>. Un recente lavoro pubblicato da Boyle e colleghi ha valutato le recidive di malattia polmonare da MAC in una popolazione di 190 pazienti che avevano completato la terapia<sup>8</sup>. In questa casistica gli autori hanno osservato comparsa di recidiva di malattia nel 25% dei casi: le analisi genetiche sul

batterio hanno consentito di identificare una vera recidiva di malattia nel 54% dei casi e una re-infezione nel restante 46%. Da notare che con maggiore probabilità le minime concentrazioni inibenti (MIC) per i macrolidi (il principale agente antibiotico nello schema terapeutico) incrementavano nel gruppo con recidiva vera rispetto a re-infezione (80 vs 33%, rispettivamente), anche se questo dato fortunatamente non era correlato a *outcome* peggiori.

In conclusione, se da un lato stiamo assistendo a un incremento degli isolamenti di NTM su campioni respiratori, dall'altro la gestione della malattia polmonare da NTM è particolarmente complessa e comporta, necessariamente: una attenta valutazione polispecialistica pneumologica, infettivologica, radiologica e microbiologica per la corretta definizione diagnostico/terapeutica.

## Bibliografia

- 1) HOEFSLOOT W, VAN INGEN J, ANDREJAK C, ET AL. *The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study.* Eur Respir J 2013; 42: 1604-13.
- 2) FAVERIO P, STAINER A, BONAÏTI G, ET AL. *Characterizing non-tuberculous mycobacteria infection in bronchiectasis.* Int J Mol Sci 2016; 17: 1913.
- 3) POLVERINO E, GOEMINNE PC, McDONNELL MJ, ET AL. *European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis.* Eur Respir J 2017; 50: 700629; DOI: 10.1183 / 13993003.00629-2017.
- 4) CHICK JFB, CHAUHAN NR, BAIR RJ, CHAUHAN VR. *The Lady Windermere syndrome.* Intern Emerg Med 2013; 8: 83-5.
- 5) KARTALIJA M, OVRUTSKY AR, BRYAN CL, ET AL. *Patients with nontuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes.* Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 197-205.
- 6) LOEBINGER MR, WELTE T. *Current perspectives in the diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease.* Eur Respir & Pulm Dis 2016; 2: 54-7.
- 7) HAWORTH CS, BANKS J, CAPSTICK T, ET AL. *British Thoracic Society guideline for the management of no-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD).* BMJ Open Respir Res 2017; 4: e000242.
- 8) BOYLE DP, ZEMBOWER TR, QI C. *Relapse versus reinfection of Mycobacterium avium complex pulmonary disease. Patient characteristics and macrolide susceptibility.* Ann Am Thorac Soc 2016; 13: 1956-61.

# Inibitori della pompa protonica ed effetti collaterali: molti dati, poche certezze

**Antonio Sacchetta<sup>1</sup>**

Ricordate quando si cominciò a parlare delle interferenze dell'omeprazolo con il clopidogrel, dei rischi che correivano i pazienti affetti da cardiopatia ischemica, per la perdita di efficacia dell'antiaggregante piastrinico con l'utilizzo del primo farmaco di una classe che poi ha avuto enorme fortuna, quello degli inibitori della pompa protonica (IPP)? L'omeprazolo diminuisce infatti in modo significativo l'effetto inibitorio del clopidogrel sul P2Y12 piastrinico come valutato dal test di fosforilazione della *vasodilator-stimulated phosphoprotein* (VASP). Anche la Food and Drug Administration (FDA) aveva emanato un'allerta a tale proposito.

Sicuramente tali farmaci hanno tolto molte volte il bisturi di mano al chirurgo e sono fondamentali nella medicina clinica, prescritti anche da molti specialisti: oltre a internisti, anche cardiologi e pneumologi, questi spesso per contrastare i sintomi da reflusso e iperacidità nei pazienti respiratori cronici, in cui è noto l'aumento di patologia peptica gastro-duodenale. Essendo però così potentemente attivi nell'inibire l'acidità gastrica e utilizzati da milioni di persone come sintomatici, sono diventati, banalizzati spesso con la nostra complici-

tà, dei "gastroprotettori", utilizzati anche per la dispepsia funzionale<sup>1</sup>. Anche le note AIFA 1 e 48, di per sé restrittive, vengono spesso glissate e l'introduzione come farmaci da banco dei loro dosaggi inferiori («ma se ne possono prendere due pastiglie, così evitiamo di andare dal dottore!») hanno portato al loro abuso.

Nella letteratura scientifica è in corso da anni "la saga degli IPP". Recentemente il dibattito si è riaperto per lo studio di Shah e coll.<sup>2</sup> con l'analisi di più di "16 milioni di documenti clinici di 2,9 milioni di individui" riscontrando un piccolo [1,16 (95% CI 1,09-1,24)] ma significativo aumento di infarto del miocardio in coloro che assumono gli IPP. In effetti un'analisi di sopravvivenza in una coorte prospettica ha trovato un aumento di 2 volte (HR = 2,00; 95% CI 1,07-3,78; P = 0,031) della mortalità cardiovascolare.

L'utilizzo concomitante di PPI e tienopiridine è risultato associato anche a un significativo incremento del rischio di ictus ischemico. Ciò aggiunge un ulteriore argomento a sostegno dell'invito a ridurre l'utilizzo degli IPP ai casi in cui questi sono strettamente necessari.

Molti potenziali effetti avversi associati alla terapia con gli IPP sono stati descritti

<sup>1</sup> U.O. Medicina, Ospedale San Camillo, Treviso  
antonio.sacchetta@gmail.com



ti nell'ultimo decennio, tra cui infezioni enteriche (da *Clostridium difficile* ad es.) e polmonari, deficit nutritivi (B12, ferro e magnesio), ipersecrezione acida di rimbalzo, nefrite acuta interstiziale, neoplasia gastrica, fratture ossee<sup>3</sup>. La maggioranza dei dati a disposizione proviene da studi retrospettivi che non tengono pienamente conto delle comorbidità o comunque non provano un rapporto diretto di causa/effetto. In generale infatti, i pazienti a cui vengono prescritti gli IPP, soprattutto se ospedalizzati, hanno numerose patologie rispetto a coloro che non li assumono e ciò rappresenta quindi un fattore confondente nei confronti del rischio di esiti sfavorevoli. In particolare qui sottolineo, per l'interesse dei lettori della rivista *Pneumorama*, che con la polmonite acquisita in comunità non è verosimile un rapporto causale, con un rischio molto basso [RR 1,27 (CI 1,11-1,46)] e quindi non ne è derivata nessuna specifica raccomandazione<sup>4</sup>.

Recentissime informazioni di uno studio da una banca dati di Hong Kong hanno evidenziato che nonostante l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, noto fattore di rischio del cancro gastrico, coloro che continuavano con IPP, confrontati con coloro

che continuavano con gli inibitori dei recettori H2 (H2RA), ne avevano una maggiore incidenza. La differenza nel rischio assoluto corretto tra i due gruppi era di un eccesso di cancro gastrico di 4,29 (95% CI 1,25-9,54) per 10.000 anni-persona.

Si è parlato anche del rischio di maggiore incidenza di demenza con l'utilizzo prolungato degli IPP: uno studio del 2016 aveva suggerito tale associazione, ma aveva alcune pecche metodologiche sostanziali, mentre nel corso del 2017 sono stati pubblicati tre nuovi studi, uno finlandese e due americani, prospettici, ancorché osservazionali, con decine di migliaia di soggetti arruolati, che non hanno fornito alcun supporto a una relazione fra l'uso di PPI e demenza o disturbo cognitivo anche lieve.

Affrontando coi pazienti l'argomento ci si offre l'opportunità di rivalutare se l'utilizzo da parte loro degli IPP a lungo termine sia realmente necessario<sup>5</sup>.

In conclusione, allo stato attuale delle nostre conoscenze, la strategia migliore è prescrivere gli IPP alla dose più bassa per un periodo breve quando appropriatamente indicato, cosicché i benefici potenziali superino ogni possibile effetto avverso associato al loro utilizzo.

## Bibliografia

- 1) PINTO-SANCHEZ MI, YUAN Y, HASSAN A, MOAYYEDI P. *Proton pump inhibitors for functional dyspepsia*. Cochrane Database Syst Rev 2017; 3: CD011194.
- 2) SHAH NH, LEPENDU P, BAUER-MEHREN A, ET AL. *Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population*. PLoS One 2015; 10: e0124653.
- 3) EUSEBI LH, RABITTI S, ARTESIANI ML, ET AL. *Proton pump inhibitors: risks of long-term use*. J Gastroenterol Hepatol 2017; 32: 1295-302.
- 4) NEHRA AK, ALEXANDER JA, LOFTUS CG, NEHRA V. *Proton pump inhibitors: review of emerging concerns*. Mayo Clin Proc 2018; 93: 240-6.
- 5) BOGHOSSIAN TA, RASHID FJ, THOMPSON W, ET AL. *Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults*. Cochrane Database Syst Rev 2017; 3: CD011969.

# Trattamento del carcinoma polmonare in stadio avanzato. Dall'approccio classico alla medicina di precisione e prospettive future

Danilo Rocco<sup>1</sup>  
Silvia Novello<sup>2</sup>

Il cancro polmonare in fase avanzata, non ha visto, per lungo tempo, significativi progressi in termini di classificazione morfologica e molecolare, inquadramento diagnostico e approccio terapeutico. Questo è sicuramente afferabile fino all'inizio degli anni 2000, quando l'unica differenza ritenuta utile e significativa era quella tra microcitoma (SCLC) e non microcitoma (NSCLC) e poche altre caratteristiche (per lo più cliniche) risultavano dirimenti nella scelta di cura.

Una svolta importante si è sicuramente avuta grazie ai risultati ottenuti con gli studi che prevedevano l'impiego di cisplatino in combinazione pemetrexed (nuovo antimetabolita) confrontato con il classico regime cisplatino e gemcitabina e con i dati derivanti dall'impiego di un farmaco antiangiogenetico (bevacizumab) associato in prima linea alle classiche doppiette contenenti platino, sempre confrontate con terapie citostatiche convenzionali. Entrambi questi cambiamenti sono stati rivoluzionari in primis perché hanno "sfondato

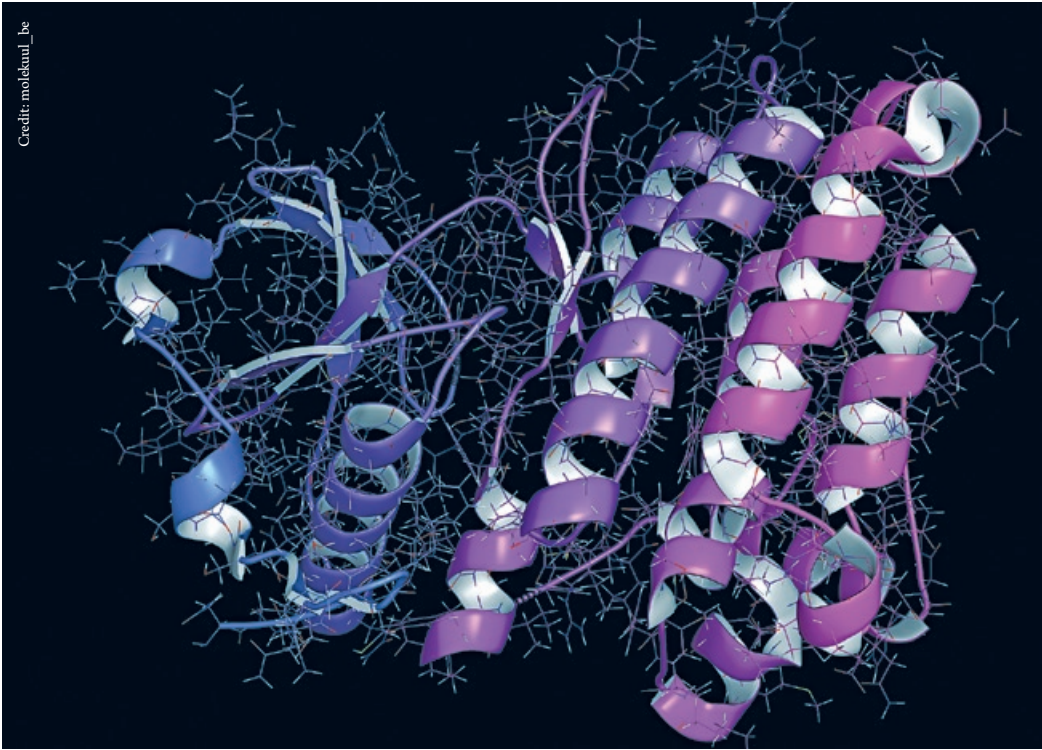
la barriera" della sopravvivenza mediana per questa patologia nello stadio avanzato, garantendo ai pazienti una *overall survival* superiore all'anno, ma anche perché hanno introdotto la assoluta necessità di avere una migliore definizione dell'istotipo, che diventa dirimente nella scelta, essendo questi regimi terapeutici specificatamente registrati e rimborsati per i pazienti con istologia non squamosa<sup>1,2</sup>.

Quasi contemporaneamente, i ricercatori cominciarono ad avere i primi risultati degli studi che investigavano gli inibitori tirosinchinasici (TKI) anti-EGFR e in particolare i dati sui pazienti con mutazione dell'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR, rilevabile nel 10-15% dei pazienti caucasici), che risultarono davvero eclatanti dimostrando all'unisono una netta superiorità di queste molecole rispetto alla combinazione contenente platino. Gli studi in questo contesto hanno fatto sì che l'analisi dello status mutazionale di EGFR divenisse uno standard nelle linee guida internazionali e che l'utilizzo di una prima linea con EGFR TKI (gefitinib, erlotinib, afatinib) fosse la prima scelta in pazienti mutati. Tuttavia, uno dei limiti subito emersi dall'impiego degli EGFR TKI in popolazione selezionata per EGFR

<sup>1</sup> Dipartimento di Pneumologia ed Oncologia AORN dei Colli, Napoli, [danilorocc@yahoo.it](mailto:danilorocc@yahoo.it)

<sup>2</sup> Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, AOU San Luigi, Orbassano (TO)





Credit: molekul\_be

è stato che, a fronte di elevati tassi di risposta e sorprendente tempo alla progressione (*Progression Free Survival*, PFS), i pazienti comunque a un certo punto progredivano. Ciò ha comportato la necessità di studiare i meccanismi di resistenza che sottendono a questa progressione e, nello specifico per EGFR, questa è dovuta (in circa il 60% dei casi) alla comparsa di una mutazione di resistenza (T790M) per la quale esiste oggi già un farmaco (osimertinib) dimostratosi attivo e già disponibile nella pratica clinica quotidiana. Lo stesso farmaco ha in realtà anche un'elevata attività fin dalla prima linea terapeutica se paragonato agli inibitori di prima generazione sopra citati e questo porterà verosimilmente ad un cambiamento dell'algoritmo terapeutico per i pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato e con mutazione di EGFR<sup>3</sup>.

L'identificazione della mutazione di EGFR, così come la rilevazione della mutazione di resistenza, vengono effettuate su tessuto tumorale o su materiale citologico, ma va segnalato che per la valutazione di EGFR è già possibile l'impiego della cosiddetta "biopsia liquida" (valutazione dello stato mutazionale di EGFR su DNA tumorale circolante - ctDNA), che, tuttavia, è ancora da considerarsi complementare alla biopsia tissutale e non sostitutiva per la stessa.

Il secondo *target* molecolare a guadagnare rilevanza clinica, dopo EGFR, è stato ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*): riarrangiamenti cromosomici di ALK sono stati riscontrati nel 3-7% dei pazienti affetti da NSCLC e sono rappresentati principalmente dalla fusione dei geni EML4-ALK. Questi riarrangiamenti sono responsivi alla terapia

con ALK TKI, che riportano efficacia superiore alla chemioterapia sia in termini di intervallo libero da progressione di malattia (PFS) sia di risposte obiettive (ORR)<sup>4</sup>.

Attualmente, sono disponibili diversi ALK TKI: in prima linea in Italia è registrato e rimborsato crizotinib, mentre, a fallimento di questo, sono approvati dalla Food and Drug Administration ceritinib, alectinib, brigatinib e per i primi due si attende la rimborsabilità nei prossimi mesi anche in Italia. Per i pazienti con riarrangiamento di ALK i meccanismi di resistenza sono più eterogenei rispetto a quanto non avvenga per EGFR e la scelta terapeutica al momento viene fatta su base empirica e non guidata da una specifica alterazione molecolare. Anche in questo settore, gli inibitori che hanno già un ruolo in successive linee terapeutiche hanno dimostrato anche un'attività in prima linea

facendo presupporre per ALK un cambiamento dell'algoritmo terapeutico nei prossimi anni.


Se da un lato EGFR e ALK sono ormai bersagli ben consolidati nella terapia del NSCLC, così chiamato, oncogene *addicted*, dall'altro la conoscenza di ulteriori alterazioni molecolari (tra le più studiate citiamo ROS1, BRAF, KRAS, RET e MET) si sta – nel tempo – accrescendo e, con questa, l'arsenale di farmaci per questi nuovi *drivers* oncogenici.

Dopo quella dei farmaci a bersaglio molecolare, la rivoluzione che ha investito il mondo dell'oncologia polmonare è stata quella dell'immunoterapia e, nello specifico, quella degli immuno-*checkpoint* inibitori, molecole coinvolte nei meccanismi che permettono al tumore di evadere il controllo del sistema immunitario. Queste molecole possono diventare bersaglio di anticorpi

prisma VENT  
e JOYCEclinic FF



LÖWENSTEIN  
medical



Ventilazione sicura e affidabile sempre.  
Maschera oronasale JOYCEclinic FF e apparecchio di ventilazione prisma VENT con umidificatore dell'aria prismaAQUA nell'uso clinico.

monoclonali che, inibendole, riattivano la risposta immunitaria antitumorale<sup>5</sup>.

In questo contesto i primi *trials* positivi e con rilevanza clinica sono stati il CheckMate-017 e il CheckMate-057, in cui il nivolumab, un anticorpo monoclonale anti PD1, veniva confrontato con il docetaxel in seconda linea in pazienti con istotipo rispettivamente squamoso e non squamoso: i risultati si sono rivelati senza ombra di dubbio a favore della terapia immunologica in termini di sopravvivenza mediana e di percentuale di pazienti sopravvissuti a un anno, cosa che ha portato il nivolumab a essere approvato in seconda linea, al fallimento di una classica chemioterapia a base di platino, in entrambi gli istotipi. Anche il pembrolizumab, un altro inibitore PD1 ha dimostrato efficacia superiore al docetaxel nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato, già pretrattati. In questo caso lo sviluppo della molecola è stato disegnato con un approccio “selettivo”, ossia andando a valutare il farmaco sulla base dell’espressione di PDL1 (il ligando di PD1). Ancora nella seconda linea terapeutica, più di recente è stato approvato anche il primo anticorpo monoclonale anti PDL1 (atezolizumab).

Successivamente ai risultati conseguiti nella seconda linea, anche la prima linea di trattamento vede l’avvento dell’immunoterapia: lo studio KEYNOTE-024, che confrontava il pembrolizumab con una chemioterapia a base di platino in pazienti *naïve* affetti da NSCLC in stadio avanzato con un’elevata espressione di PDL1 (TPS  $\geq$  50%), ha descritto un netto vantaggio dell’immunoterapia in termini di risposta e di dati di sopravvivenza. Il farmaco è già disponibile in questo *setting* e questo significa che anche PDL1 (insieme quindi ad una corretta definizione istologica e all’analisi

di EGFR e di ALK per l’istotipo non-squamoso) è diventato parte integrante delle analisi che vanno richieste per i pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato.

I cambiamenti occorsi negli ultimi 15 anni nell’approccio e nel trattamento del NSCLC in stadio avanzato sono indubbiamente di impatto nella pratica clinica, ma soprattutto nella qualità e quantità di vita dei pazienti. La definizione molecolare e l’introduzione di nuove molecole hanno comportato e comporteranno la necessità di un aggiornamento costante degli specialisti che afferiscono all’oncologia toracica. Contemporaneamente, il paziente affetto da questa patologia necessita di una stretta collaborazione fra chi maggiormente contribuisce alla parte diagnostica e chi invece maggiormente si fa carico della fase terapeutica.

Nuovi *target* molecolari e una migliore definizione delle indicazioni per quanto riguarda l’immunoterapia sono le implementazioni future più vicine a noi e alle quali dovremo far fronte nella pratica quotidiana molto presto.

## Bibliografia

- 1) SCAGLIOTTI GV, PARIKH P, VON PAWEL J, ET AL. *Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51.
- 2) SANDLER A, GRAY R, PERRY MC, ET AL. *Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2006; 355: 2542-50.
- 3) PROTO C, LO RUSSO G, CORRAO G, ET AL. *Treatment in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: how to block the receptor and overcome resistance mechanisms*. Tumori 2017; 103: 325-37.
- 4) ADDEO A, TABBÒ F, ROBINSON T, ET AL. *Precision medicine in ALK rearranged NSCLC: a rapidly evolving scenario*. Crit Rev Oncol Hematol 2018; 122: 150-6.
- 5) JUNG CY, SCOTT JA. *Tumor immunology and immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer*. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2018; 81: 29-41.

# M-mode: cos'è, come si usa, miti e leggende in ecografia toracica

**Alessandro Zanforlin<sup>1</sup>**

Tra le molteplici funzioni in dotazione alla maggior parte degli ecografi (se non tutti) troviamo l'M-mode (*motion mode*). Questa applicazione consiste nell'analisi di una sola linea verticale della scansione ecografica e mostra come i punti all'interno di questa linea si spostano in verticale in funzione del tempo. Si crea quindi un'immagine non anatomica, ma un grafico in cui le misure verticali rappresentano una distanza, le orizzontali un tempo, le oblique una velocità (Figura 1).

Sono molti i lavori in letteratura che esaltano questa metodica testandone applicazioni non convenzionali.

È utile quindi conoscere bene le potenzialità di questa funzione per poter interpretare in modo critico la validità o l'effettiva utilità di questi lavori scientifici.

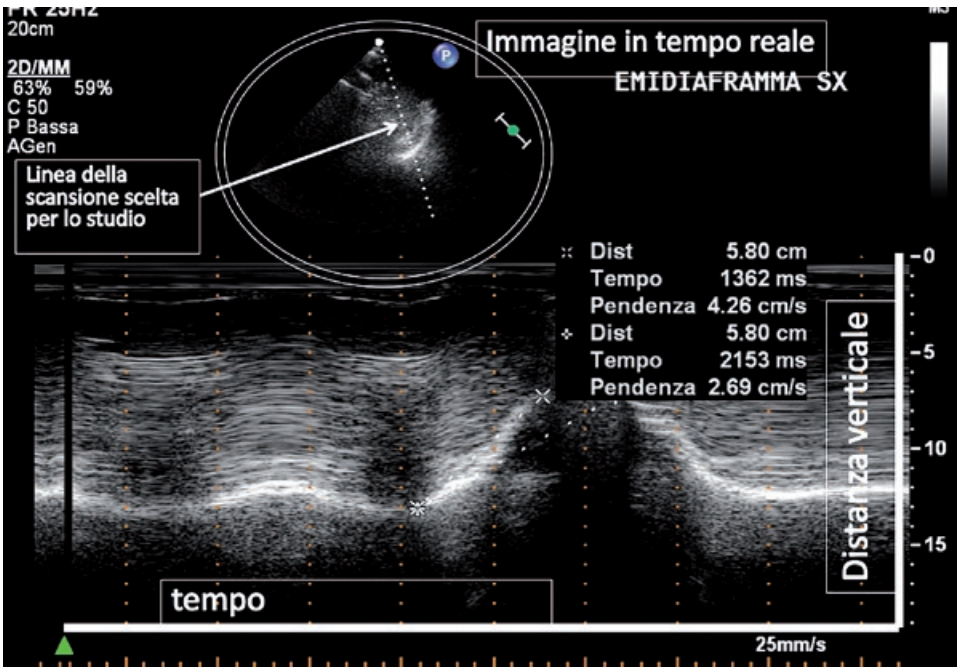
Analizziamo quindi una per una le sue applicazioni all'ecografia toracica in letteratura.

1) Distinguere il parenchima polmonare normale dallo pneumotorace. Il principio è che il polmone normale, scor-

rendo sotto la sonda, visto in M-mode mostra un'immagine granulare, detta "a spiaggia", mentre l'aria fissa dello pneumotorace, non muovendosi e quindi rimanendo sempre uguale nel tempo, produce in M-mode un'immagine a linee orizzontali regolari ("codice a barre")<sup>1</sup>. Tale metodica, oltre che essere operatore dipendente (vibrazioni della mano possono "sporcare" l'immagine del codice a barre generando un falso negativo; se per errore eseguita su una superficie ossea viene prodotta un'immagine a codice a barre, generando un falso positivo), passa in secondo piano quando utilizziamo in B-mode il *lung point* (la coesistenza di polmone che scorre e aria ferma in torace nella stessa scansione) per fare diagnosi di pneumotorace in modo inequivocabile<sup>2</sup>.

2) Distinguere la sindrome interstiziale cardiogenica (SIC) da quella pneumogenica (SIP). Con l'M-mode si ottiene una linea pleurica continua nella SIC e discontinua nella SIP<sup>3</sup>. Anche questa applicazione può essere ridondante poiché è nota e ben consolidata l'ana-

<sup>1</sup> Medicina Interna, Ospedale Centrale di Bolzano  
alessandro.zanforlin@gmail.com



**Figura 1.** M-mode: la parte superiore mostra una linea tratteggiata sull'immagine in b-mode da cui viene generata l'immagine sottostante. Nello specifico dell'esempio, il diaframma, che appare come una linea bianca, diviene un punto che sale con l'inspirazione e scende con l'espirazione generando un grafico distanza/tempo.

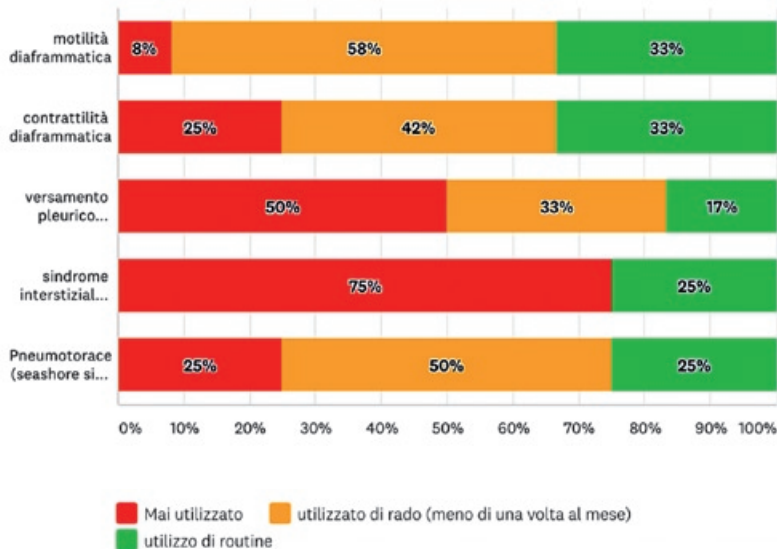
lisi in B-mode proposta da Copetti, Soldati e coll. che distingue una linea pleurica regolare nella SIC e una irregolare nella SIP, questo con immagini con una maggiore connotazione anatomica rispetto all'M-mode<sup>4</sup>.

- 3) Identificare un versamento pleurico con il *sinusoid sign*. Il parenchima polmonare che fluttua nel versamento pleurico visto in M-mode genera un'immagine a curva sinusoidale<sup>1</sup>. Metodica superata dalla visione in B-mode. Qualunque operatore con una rapida curva di apprendimento è in grado di riconoscere un versamento pleurico.
- 4) La valutazione della motilità diaframmatica. Il diaframma, che appare in scansione sottocostale transepatica

come una linea curva bianca (iperecogena), viene intercettato dall'M-mode generando una curva sinusoidale che si muove in fase inspiratoria ed espiratoria in modo simile rispetto alla curva volume-tempo della spirometria. Questo permette di valutare se il diaframma si muova normalmente (con escursioni massimali in media di circa 7-8 cm) oppure presenti un'ipocinesia o una paralisi. Il limite di questa metodica è che permette spesso la valutazione dell'emidiaframma destro, raramente quella dell'emidiaframma sinistro, in genere mascherato dalla flessura splenica del colon. Anche la manualità dell'operatore può essere un limite, dato che la misura dell'escursione può non essere

## Applicazioni dell'M-mode e loro utilizzo

Answered: 12 Skipped: 0



**Figura 2.** Utilizzo dell'M-mode da parte di esperti.

precisa se il diaframma non viene intercettato perpendicolarmente<sup>5</sup>.

- 5) La valutazione della contrattilità diaframmatica. Osservando il diaframma nelle zone di apposizione è possibile visualizzare la variazione di calibro del muscolo in fase inspiratoria (contrandosi diviene più spesso) ed espiratoria (rilassandosi si assottiglia). Misurando gli spessori massimo (TDI) e minimo (TDE) è possibile calcolare un indice utile a valutare la contrattilità  $[(TDI-TDE)/TDE]$  permettendo di identificare un diaframma poco contrattile ( $<0,20$ ) o normalmente contrattile ( $>0,20$ ). Il ruolo dell'M-mode è quello di identificare con maggiore facilità lo spessore massimo e lo spessore minimo, documentandoli in un'immagine<sup>5</sup>.

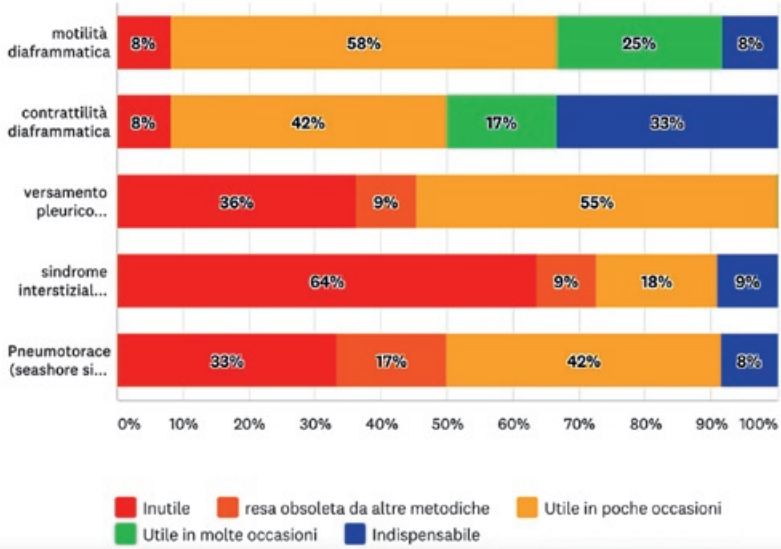
Ma cosa ne pensano gli esperti riguardo a queste applicazioni? Abbiamo sottoposto una breve *survey* a un *panel* di esperti dell'Accademia di Ecografia Toracica (AdET), chiedendo se utilizzassero (mai, meno di una volta al mese, di routine) queste 5 applicazioni dell'M-mode e infine quale sia il loro giudizio su ciascuna di esse (inutile, obsoleta, utile in poche occasioni, utile in molte occasioni, indispensabile).

Quello che è emerso è che nessuna di queste applicazioni è utilizzata di routine da più del 33% dei *responders*, sono utilizzate prevalentemente di rado le applicazioni diaframmatiche e la diagnosi di pneumotorace, mentre nel versamento pleurico e nella sindrome interstiziale prevale il non utilizzo.

Le applicazioni diaframmatiche sono state ritenute le più utili, mentre versamento, pneumotorace e sindrome interstiziale

## Applicazioni dell'M-mode: giudizio

Answered: 12 Skipped: 0



**Figura 3.** Giudizio degli esperti sulle applicazioni dell'M-mode.

sono ritenute dalla maggior parte inutili o obsolete (Figure 2-3).

In conclusione, le uniche applicazioni dell'M-mode nell'ecografia toracica che si dimostrano utili sono quelle impiegate per lo studio funzionale del diaframma. Come interpretare quindi eventuali lavori scientifici futuri su questa metodica? L'M-mode nasce per lo studio di un movimento verticale, quindi tutti gli studi riguardanti misure quantitative come contrazioni muscolari o movimenti verticali sono potenzialmente validi. Questo quando la metodologia è univoca e a prova di errore, riducendo il più possibile l'operatore-dipendenza (il movimento va osservato nella sua piena verticalità, se osservato in obliquo o in posizione indefinita può non risultare una valutazione oggettiva). Se gli studi si basano sulla produzione di valutazioni qualitative

(come lo studio sulla sindrome interstiziale) per quanto veridici possono non apportare una significativa innovazione.

Ecco come dalla approfondita conoscenza di una metodica possiamo ottimizzarne l'apprendimento e l'applicazione, tralasciando nozioni superflue e fuorvianti.

### Bibliografia

- 1) LICHTENSTEIN DA. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann Intensive Care* 2014; 4:1.
- 2) ZANFORLIN A, GIANNUZZI R, NARDINI S, ET AL. The role of chest ultrasonography in the management of respiratory diseases: document I. *Multidiscip Respir Med* 2013; 8:54.
- 3) SINGH AK, MAYO PH, KOENIG S, ET AL. The use of M-mode ultrasonography to differentiate the causes of B lines. *Chest* 2018; 153: 689-96.
- 4) COPETTI R, SOLDATI G, COPETTI P. Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc Ultrasound* 2008; 6:16.
- 5) SFERRAZZA PAPA GF, PELLEGRINO GM, DI MARCO F, ET AL. A review of the ultrasound assessment of diaphragmatic function in clinical practice. *Respiration* 2016; 91:403-11.

# Conseguenze delle apnee del bambino sul sonno e le sue funzioni

**Anna Lo Bue<sup>1</sup>**  
**Adriana Salvaggio<sup>1</sup>**

Durante il sonno, che in età pediatrica occupa da circa il 90% nel neonato a circa un terzo delle 24 ore nel bambino in età scolare, si determina il processo di sviluppo e apprendimento.

In età prescolare, dai 2 ai 5 anni, si assiste a una riduzione del tempo totale di sonno nell'arco delle 24 ore; la lunghezza dei cicli di sonno aumenta da 50'-60', a 2 anni, fino a 65'-90' a 5 anni; il REM gradualmente si riduce dal 50% del tempo totale di sonno dei primi mesi di vita, al 30-35% dai 2 ai 5 anni circa, al 20% circa in età adulta. Il sonno è molto stabile in età pediatrica, con un ridotto numero di variazioni di stadio per ora di sonno. In età scolare, tra i 6 e i 12 anni, si verifica una graduale riduzione dello stadio NREM-3, un aumento dello stadio NREM-2. In età adolescenziale si assiste a una ulteriore riduzione del sonno profondo NREM-3 e a un progressivo ritardo della fase di addormentamento. Il sonno REM in particolare avrebbe un ruolo determinante nella maturazione del SNC per la sua funzione di sviluppo di *network* neuronali attraverso la sinaptogenesi che è alla base della formazione di nuove mappe corticali indispensabili per assimilare nuo-

vi comportamenti appresi in veglia.

L'OSA (Apnee Ostruttive nel Sonno) è un disturbo respiratorio caratterizzato dalla ricorrenza durante il sonno di episodi di ostruzione parziale (ipopnee) o completa (apnee ostruttive) delle alte vie respiratorie che alterano la normale architettura del sonno e determinano episodi di ipossiemia e ipercapnia. L'OSA pediatrica si verifica in tutte le età, dall'epoca neonatale a quella adolescenziale. I tassi di prevalenza dei disturbi respiratori nel sonno variano in base ai criteri di inclusione dei pazienti e ai criteri diagnostici strumentali utilizzati oscillando tra il 2 e il 5,7% per le apnee ostruttive nel sonno e tra il 3,5 e il 27% per il russamento non associato ad apnee. I fattori di rischio principali dell'OSA in età evolutiva sono l'ipertrofia adeno-tonsillare, le malformazioni cranio-facciali e l'obesità.

I disturbi respiratori durante il sonno possono essere associati ad alterazioni nella corteccia frontale, area cerebrale più suscettibile agli insulti mediati dall'OSA, con secondaria disfunzione delle funzioni superiori che corrispondono a questo *network* neuronale: funzioni esecutive, apprendimento e memoria. L'ipotesi patogenetica alla base del deficit neuro-cognitivo vede la compartecipazione di due possibili fattori causali: da una parte la destrutturazione ip-

<sup>1</sup> Consiglio Nazionale delle Ricerche - Istituto di Biomedicina ed Immunologia Molecolare "A. Monroy", [anna.lobue@ibim.cnr.it](mailto:anna.lobue@ibim.cnr.it)



Credit: Olesia Bilkei

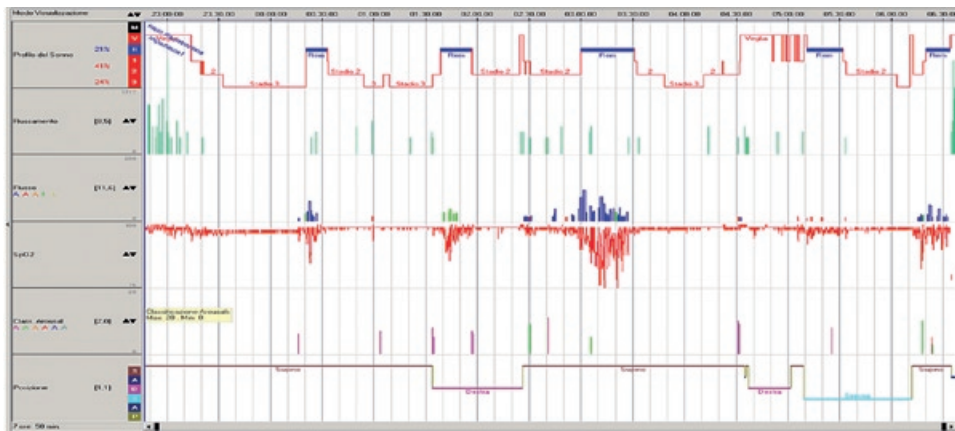


nica provocata dagli *arousal* (micro-risvegli) associati agli eventi apnoici, dall'altra l'ipossia/ipercapnia intermittente; l'OSA inoltre è accompagnata da un'inflamazione sistemica con rilascio di radicali liberi, citochine pro-infiammatorie e attivazione del sistema nervoso simpatico.

I sintomi più tipici di OSA sono il russamento abituale e persistente, sovente con pause respiratorie, la respirazione notturna paradossa o comunque difficoltosa, la presenza di apnee osservate dal genitore, il sonno agitato con frequenti risvegli notturni, la sudorazione notturna eccessiva, talora enuresi secondaria (in un bambino che abbia acquisito da almeno 6 mesi la continenza urinaria). Altri segni e sintomi notturni possono essere gli incubi, il *pavor*, l'assunzione di posizioni anomale quale l'iperestensione del collo. Il bambino con OSA associata all'ipertrofia adeno-tonsillare può presentare disturbi del comportamento quali iperattività, deficit di apprendimento e di concentrazione, disturbi

dell'attenzione, irritabilità, scarso rendimento scolastico, oltre a cefalea al risveglio e compromissione dell'accrescimento staturale-ponderale ed eccessiva sonnolenza diurna, più frequentemente riscontrabile nell'adolescente obeso. Se non diagnosticata e adeguatamente trattata l'OSA può portare a quadri di morbilità che coinvolgono il sistema nervoso centrale, cardiovascolare, endocrino e metabolico.

Una recente revisione della letteratura sull'OSA nell'infanzia ha portato alla conclusione che i disturbi respiratori nel sonno hanno una probabilità di associarsi ad alterazioni neuro-cognitive e comportamentali 3 volte maggiore rispetto a bambini che non soffrono di tale disturbo, confermando una relazione fra le problematiche riguardanti il sonno e comportamenti disadattivi in età evolutiva. L'impatto dell'OSA sulle funzioni cognitive nei bambini risulta essere più grave rispetto all'età adulta in quanto, agendo su strutture cerebrali plastiche ovvero in grado di modificare la struttu-



**Figura 1.** Predominanza di eventi respiratori con profonde desaturazioni ossiemoglobiniche in corso di sonno REM.

ra e la funzionalità in risposta a stimoli dell'ambiente esterno, lesioni traumatiche o stimoli endogeni, determina lo sviluppo neuro-psichico del bambino, le capacità di apprendimento e le interazioni sociali.

Fino all'età di circa 3 anni la respirazione è prevalentemente di tipo addominale e con il progressivo sviluppo dei muscoli intercostali diventa sempre più di tipo toracico. La massa muscolare nei neonati e nei bambini piccoli è inferiore rispetto ai bambini più grandi e agli adulti. Pertanto, se richieste maggiori pressioni inspiratorie, il diaframma lavora a un livello vicino alla soglia di fatica. Questo ha delle importanti ripercussioni in quanto nei bambini l'ostruzione delle vie aeree superiori si verifica prevalentemente durante il sonno REM, fase in cui viene meno il tono dei muscoli intercostali e persiste soltanto l'attività del diaframma.

È noto che la maggior parte degli eventi respiratori patologici nei bambini affetti da OSA si verifica durante il sonno REM tanto da portare a definirla come patologia associata al sonno REM, di contro, il sonno a onde lente sembra essere protettivo; la malattia REM-dominante (Figura 1) è infatti di gran

lunga la forma più comune di OSA in età pediatrica, interessando oltre l'80% dei casi.

Ci sono una serie di motivi per cui il sonno REM predispone alle apnee tra cui l'ipotonia muscolare, una più alta soglia di *arousal* in risposta all'apnea e una maggiore riduzione dell'attività dei muscoli dilatatori del faringe. In studi su bambini in età scolare con OSA gli eventi respiratori hanno una probabilità circa 4 volte maggiore di verificarsi in sonno REM piuttosto che in sonno NREM. Gli studi attribuiscono funzioni diverse al sonno REM e NREM e la loro perturbazione quindi potrebbe tradursi in risultati clinici differenti.

Il sonno NREM avrebbe una funzione di recupero attraverso diversi meccanismi tra i quali la riduzione dell'attività metabolica e la secrezione di ormoni, tra cui l'ormone della crescita; durante il sonno NREM prevale il sistema parasimpatico su quello simpatico, si assiste a una diminuzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, specie durante il sonno profondo. Nel sonno profondo, durante il quale si registrano i livelli più bassi di acetilcolina (neurotrasmettitore necessario per captare informazioni in sta-

to di veglia), avviene l'archiviazione delle informazioni apprese di giorno, ovvero il consolidamento della memoria esplicita, memoria che consente di ricordare nomi di cose, di persone e luoghi; questo tipo di memoria è anche detta dichiarativa perché le informazioni in essa contenute possono essere rievocate volontariamente.

Durante il sonno REM prevale invece il sistema simpatico, si registra un aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca e una riduzione della temperatura corporea, il respiro è irregolare. Il sonno REM avrebbe un ruolo determinante per la maturazione del sistema nervoso centrale facilitando l'incorporazione di nuovi comportamenti appresi in veglia. Ad esso sarebbe infatti affidato il consolidamento della memoria implicita o procedurale che non dipende da processi consci, per cui ad essa non si può accedere consapevolmente. Si tratta di una memoria che si instaura lentamente ed è il tipo di memoria che si ricollega ai processi di apprendimento, fondamentali per lo sviluppo neuropsichico.

In circa il 20% di bambini con OSA vi è una prevalenza degli eventi respiratori patologici nel sonno NREM, osservata prevalentemente in epoca puberale, nei bambini con indice di *arousal* più elevati e con desaturazioni ossiemoglobiniche meno severe associate agli eventi notturni. Quando gli eventi si verificano maggiormente nel sonno NREM si possono avere meno deficit neuro-cognitivi rispetto ai casi con una concentrazione di eventi ostruttivi nel sonno REM.

È molto probabile che diversi meccanismi fisiopatologici operino in queste due categorie di bambini con OSA ed è anche plausibile che i cambiamenti ormonali puberali e il progredire dell'età portino alla inversione di OSA REM in OSA NREM.

Altro aspetto emerso da studi sull'OSA

in età pediatrica e sulle sue conseguenze sull'architettura del sonno è il peggioramento dell'apnea ostruttiva nel corso della notte, indipendentemente dalle mutevoli quantità di sonno REM.

I dati della letteratura non sono univoci nell'indicare le manifestazioni cliniche nei bambini con disturbi respiratori nel sonno. La presenza di differenti meccanismi patogenetici quali geni, ambiente, frammentazione del sonno, infiammazione sistemica, preponderanza di eventi respiratori in sonno REM o in sonno NREM è probabilmente alla base della variabilità fenotipica descritta nei bambini OSA. Inoltre, la conoscenza dell'importanza del sonno REM nella fisiopatologia dell'OSA in età pediatrica, l'individuazione di un modello di predominanza REM, la conoscenza di un tipo di OSA prevalente nel sonno NREM associato a un alto indice di *arousal* e a desaturazioni meno profonde, più tipico dell'età pre-puberale, ha delle importanti implicazioni sulla valutazione diagnostica di tale disturbo respiratorio nel sonno nelle diverse fasi dell'età evolutiva e sui risvolti terapeutici.

### Bibliografia di riferimento

- BRIEN LM, MERVIS C, HOLBROOK C, BRUNER J. *Neurobehavioral correlates of sleep disordered breathing in children.* J Sleep Rev 2004; 13: 165-72.
- GOH DY, GALSTER P, MARCUS CL. *Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 682-6.
- MASKI K, STEINHART E, HOLBROOK H, KATZ ES, ET AL. *Impaired memory consolidation in children with obstructive sleep disordered breathing.* PLoS One 2017; 12: e0186915.
- SPRUYT K, GOZAL D. *REM and NREM sleep-state distribution of respiratory events in habitually snoring school-aged community children.* Sleep Med 2012; 13: 178-84.
- VERGINIS N, JOLLEY D, HORNE RS, DAVEY MJ, ET AL. *Sleep state distribution of obstructive events in children: is obstructive sleep apnoea really a rapid eye movement sleep-related condition?* J Sleep Res 2009; 18: 411-4.
- WALTER LM, NIXON GM, DAVEY MJ, ANDERSON V, ET AL. *Differential effects of sleep disordered breathing on polysomnographic characteristics in preschool and school aged children.* Sleep Med 2012; 13: 810-5.

# La pneumologia pediatrica 2.0: la sfida della transizione all'età adulta

**Maria Elisa Di Cicco**<sup>1,2</sup>  
**Renato Cutrera**<sup>1,3</sup>

«Il progresso è quello che succede quando l'impossibilità si piega alla necessità»: questo aforisma di Arnold Glasgow illustra perfettamente quanto avvenuto nell'ambito della Medicina negli ultimi decenni, soprattutto in ambito pediatrico. Infatti, i continui progressi scientifici e tecnologici hanno permesso e permettono sempre più spesso a bambini affetti da patologie pediatriche gravi e, più in generale, a bambini ad alta complessità assistenziale, di raggiungere l'età adulta. La gestione di questi pazienti, pertanto, ha reso evidente a pediatri e specialisti dell'adulto la necessità di affrontare una fase assistenziale estremamente delicata, che è quella relativa alla transizione: con questo termine la *Society for Adolescent Health and Medicine* ha definito il "passaggio proposto, programmato e schedulato da un'assistenza sanitaria pediatrica centrata sul bambino e sulla famiglia a un'assistenza sanitaria centrata sul paziente e orientata sul paziente

adulto"<sup>1</sup>. Questa definizione sottolinea come tale passaggio non debba avvenire in modo passivo, consistendo nel mero trasferimento di una cartella clinica dal pediatra all'adultologo, bensì dovrebbe rappresentare un processo attivo e multidisciplinare, in cui il pediatra di libera scelta, il medico di medicina generale, gli specialisti pediatri e dell'adulto dovrebbero svolgere un ruolo di primo piano, coinvolgendo attivamente anche il paziente e la famiglia, senza dimenticare lo psicologo. Ad oggi questo processo è ancora ostacolato da un lato, dall'assenza di protocolli condivisi e dalla scarsa preparazione dei medici dell'adulto su malattie che, fino a poco tempo fa, erano appannaggio esclusivo del pediatra e, dall'altro, dalla riluttanza del pediatra a lasciare il paziente e della famiglia ad abbandonare un ambiente assistenziale pediatrico. Se non esiste consenso sul momento ideale per attuare la transizione, è però evidente che si tratta di un processo particolarmente delicato ed insidioso dovendosi necessariamente attuare durante l'adolescenza, ovvero un periodo a rischio, come dimostrano i casi di morte per crisi d'asma in ragazzi adolescenti, che purtroppo si continuano a registrare anche nel nostro Paese.

<sup>1</sup> Per la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

<sup>2</sup> Sezione di Pneumologia ed Allergologia Pediatrica, U.O. di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, [melisa.dicicco@for.unipi.it](mailto:melisa.dicicco@for.unipi.it)

<sup>3</sup> UOC Broncopneumologia, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS, Roma

Di questi temi si discute nella comunità scientifica ormai da quasi vent'anni: già nei primi anni del nuovo millennio, infatti, l'*American Academy of Pediatrics* ha cercato di porre l'attenzione su queste tematiche realizzando una serie di incontri e conferenze in collaborazione con le Società di Adolescentologia, le Autorità sanitarie americane e i medici di famiglia, che hanno portato alla pubblicazione di *position paper* e documenti relativi alla transizione di pazienti pediatrici con malattie croniche<sup>2,3</sup>. Sebbene in ritardo rispetto al resto del mondo, anche nel nostro Paese comincia a crescere l'interesse per la cosiddetta Medicina di Transizione. In ambito pneumologico le principali criticità sono l'asma (che rappresenta la principale malattia cronica dell'età pediatrica), l'insufficienza respiratoria cronica (ad esempio, il paziente in ventilazione domiciliare a lungo termine), i pazienti affetti da malattie respiratorie rare e la prevenzione della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

I modelli transizionali attuabili nel nostro Paese potrebbero essere di due tipi:

- 1) il centro pediatrico segue il paziente dall'età pediatrica fino all'età adulta, trasformando i pediatri in medici dell'adulto o cooptando specialisti di medicina dell'adulto (pneumologi, gastroenterologi, ecc);
- 2) il centro pediatrico, mediante protocolli condivisi, passa il soggetto a un centro specialistico per l'adulto.

La Fibrosi Cistica è la patologia respiratoria cronica con maggiore storia, per la quale è stato già realizzato qualcosa in termini di transizione: in Regioni come Lombardia e Lazio, infatti, è stato possibile creare centri per adulti, ma nel resto d'Italia, in molti centri regionali, già da anni convivono e collaborano proficuamente le figure



Credit: Monkey Business Images

dello specialista pediatra e dell'adultologo. Invece, per altre malattie respiratorie croniche, in particolare per quelle rare, siamo ancora in alto mare, a eccezione di alcune strutture di quarto livello. Non va meglio negli States: in ambito di ventilazione a lungo termine, ad esempio, una recente survey che ha coinvolto 50 centri statunitensi che seguivano pazienti ventilati ha messo in evidenza come il 78,1% non utilizza un protocollo standard di transizione, nessun centro abbia identificato un responsabile della transizione e solo il 58% consegna la cartella clinica al team della pneumologia dell'adulto e i record radiografici al medico dell'adulto<sup>4</sup>.

Nell'ambito della prevenzione della BPCO, senza dubbio il pediatra di famiglia ha un ruolo centrale nel nostro Paese, rappresentando a volte l'unico medico delle famiglie giovani, che, a fronte di visite molto poco frequenti presso il proprio medico di medicina generale, frequentano assiduamente lo studio del pediatra che, pertanto, può intercettare situazioni a rischio e intervenire, oltre a poter istruire i genitori rispetto ai rischi connessi a stili di vita non salubri, quali la sedentarietà, l'errata

alimentazione e il tabagismo. Purtroppo, però, il pediatra continua a peccare nell'ambito della transizione: ad esempio, è ormai assodato che le origini della BPCO vanno ricercate già nell'età pediatrica, indagando e registrando la storia della gravidanza e quella perinatale, così come gli episodi infettivi e/o di *wheezing* prescolare. Sappiamo che un bambino su quattro va incontro a *wheezing* in età prescolare e che alcuni di questi diventeranno bambini asmatici. Quello che si tende a dimenticare e a non comunicare all'adultologo, è che i bambini con *transient early wheezing* (ovvero che fischiano quando sono molto piccoli, ma già a 6 anni non manifestano più alcun sintomo) hanno una funzione respiratoria ridotta, e manterranno tale riduzione anche in età adulta<sup>5</sup>, con il rischio che possa ridursi ulteriormente e molto rapidamente nel momento in cui questi stessi soggetti siano esposti a inquinanti ambientali o al fumo di sigaretta. Appare quindi evidente che la storia clinica del paziente debba essere trasmessa e illustrata nel dettaglio al collega di medicina generale affinché non vengano trascurati fattori di rischio importanti.

Per richiamare ulteriormente l'attenzione su questi temi, lo scorso anno, la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI - [www.simri.it](http://www.simri.it)) ha organizzato a Napoli, insieme all'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO - [www.ai-ponet.it](http://www.ai-ponet.it)), il primo convegno interamente dedicato alla transizione nell'ambito delle malattie respiratorie croniche, dal titolo "La medicina di transizione in pneumologia: la gestione dello stesso paziente in età diverse della vita", a cui hanno partecipato pneumologi pediatri, pneumologi dell'adulto, pediatri di famiglia e medici di medicina generale. Nella seconda giornata dei lavori congressuali sono intervenuti

anche il Presidente della Società Italiana di Pediatria, Alberto Villani, la dr.ssa Paola Pisanti del Ministero della Salute, nonché i rappresentanti delle associazioni dei pazienti e i presidenti della Federazione Italiana Medici Pediatri e della Federazione Italiana Medici di Medicina Generale, sottolineando come il dialogo tra i diversi attori della *care* del paziente con malattia respiratoria debba iniziare precocemente (già durante l'età pediatrica) in modo da garantire continuità di cura e come si debba prendere in carico globalmente il paziente, non dimenticando i bisogni sociali e la qualità di vita sua e della sua famiglia. Gli esperti di SIMRI e AIPO si sono impegnati a guidare e a suggerire alle Autorità politiche regionali e nazionali le necessità tecniche e a collaborare nella fase di stesura e attuazione di eventuali protocolli dedicati. Non sarà secondaria la strutturazione di percorsi culturali e formativi per gli operatori sanitari, così come avrà un ruolo fondamentale il fascicolo sanitario elettronico che, sebbene, lentamente, comincia a diventare una realtà in diverse parti del nostro Paese.

## Bibliografia

- 1) BLUM RW, GARELL D, HODGMAN CH, ET AL. *Transition from childcentered to adult health care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper.* J Adolesc Health 1993; 14: 570-6.
- 2) AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS; AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS-AMERICAN SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE. *A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs.* Pediatrics 2002; 110 (6 Pt 2): 1304-6.
- 3) ROSEN DS, BLUM RW, BRITTO M, ET AL; Society for Adolescent Medicine. *Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the Society for Adolescent Medicine.* J Adolesc Health 2003; 33: 309-11.
- 4) AGARWAL A, WILLIS D, TANG X, ET AL. *Transition of respiratory technology dependent patients from pediatric to adult pulmonology care.* Pediatr Pulmonol 2015; 50: 1294-300.
- 5) DUCHARME F, TSE SM, CHAUHAN B. *Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze.* Lancet 2014; 383: 1593-604.



Promosso da



SOCIETÀ ITALIANA DI PNEUMOLOGIA



# 2018

## XIX CONGRESSO NAZIONALE DELLA PNEUMOLOGIA

1<sup>st</sup> INTERNATIONAL CONFERENCE ON  
RESPIRATORY MEDICINE  
NEW HORIZONS FROM THE BRIDGE OF SIGHS

- Aderenza alla terapia
- Allergologia respiratoria
- Asma e Asma Grave
- Aspetti legali in pneumologia
- BPCO
- Bronchiectasie
- Cancro del polmone
- Comorbidity
- Disturbi respiratori sonno correlati
- Epidemiologia
- Gestione del paziente cronicamente critico e cure di fine vita

- Infettivologia respiratoria
- Inquinamento atmosferico e salute respiratoria
- Interstiziopatie (ILD)
- Ipertensione polmonare
- Malattie polmonari rare
- Micobatteriosi non tubercolare
- Novità in fisiopatologia respiratoria
- Personalizzazione delle terapie nella patologia respiratoria
- Pneumologia interventistica
- Pneumologia riabilitativa

- Raccomandazioni e linee guida in pneumologia
- Registri e database italiani in pneumologia
- Terapia antifumo personalizzata
- Tosse: aspetti pratici
- Tubercolosi polmonare
- Urgenze in pneumologia
- Ventilazione non invasiva
- Vaccini in ambito respiratorio

# TOPICS



13-15 Ottobre

CENTRO CONGRESSI VENICE CONVENTION

VENEZIA LIDO



**Segreteria Organizzativa  
in&fo&med srl**

Via S. Gregorio 12 • 20124 MILANO (Italy)  
Tel. +39 02 84146459 • Fax +39 02 87036090  
segreteria@sipfip2018.org

Per ulteriori informazioni  
[www.sipfip2018.org](http://www.sipfip2018.org)

# Il contributo del nursing per una corretta esecuzione di un esame polisonnografico

**Andrea Toccaceli<sup>1</sup>**  
**Silvia Bellagamba<sup>2</sup>**  
**Elisa Lauretani<sup>2</sup>**

I disturbi respiratori del sonno (DRS) comprendono una serie di condizioni caratterizzate da respirazione anormale durante il sonno; in molti casi questa condizione è associata al restringimento o all'ostruzione delle vie aeree superiori (faringe). I disordini del sonno variano dall'ostruzione parziale, intermittente delle vie aeree senza disturbi del sonno (russamento), fino alle apnee frequenti associate con ripetuti episodi di ipossiemia e risvegli che conducono alla destrutturazione del sonno e alla sonnolenza diurna<sup>1</sup>.

I DRS sono spesso associati a un aumento della morbilità e mortalità correlate a problematiche di natura cardiovascolare (aritmie cardiache, ipertensione arteriosa, insufficienza ventricolare destra e sinistra, cardiopatia ischemica, morte improvvisa), neurologica (depressione, ansia, ischemia cerebrale, *defaillances* attentive), metabolica (diabete e sue conseguenze)<sup>2</sup>.

Considerando i criteri stabiliti dall'American Academy of Sleep Medicine<sup>3</sup>, la prevalenza di DRS nella popolazione generale (nu-

mero di apnee o ipo-apnee superiori a 5 per ora) è stimabile nell'83% negli uomini e nel 60% nelle donne, mentre la presenza di DRS di grado moderato-severo (numero di apnee o ipo-apnee superiori a 15 per ora) è del 50% negli uomini e del 23% nelle donne<sup>2</sup>.

La polisonnografia (PSG) è il *gold standard* per l'intercettazione e la diagnosi dei DRS in quanto permette di codificare la numerosità di apnee e ipo-apnee: consiste nel monitoraggio di molteplici parametri fisiologici. La PSG può essere eseguita secondo due principali modalità: *attended* (con supervisione, realizzata generalmente in un *setting* clinico) e *unattended* (senza supervisione, realizzata generalmente in un *setting* domestico).

La PSG deve essere eseguita e valutata in centri specialistici e con un'*équipe* di clinici con specifica formazione<sup>4</sup>.

È interessante analizzare quali sono le indicazioni presenti in letteratura per comprendere lo specifico contributo che il *nursing* può apportare alla corretta realizzazione di un PSG. Una corretta esecuzione dell'esame concorre a produrre infatti *outcomes* di salute (minor tempo di latenza tra esecuzione del PSG e diagnosi) e di soddisfazione per la persona assistita (aumento della fiducia nell'*équipe*, aumento dell'aderenza terapeutica e dell'alleanza terapeutica, maggiore predisposizione e coinvolgimento all'educazione sanitaria).

Una prima evidenza, che emerge dalla letteratura, è la necessità della presenza di infermieri esperti e competenti all'interno di un

<sup>1</sup> Coordinatore infermieristico SOD Pneumologia, AOU Ospedali Riuniti di Ancona  
toccaceli1969@gmail.com

<sup>2</sup> Infermiera Fisiopatologia Respiratoria SOD Pneumologia, AOU Ospedali Riuniti di Ancona



servizio di fisiopatologia respiratoria e quindi in grado di conoscere il corretto utilizzo dei presidi per la registrazione di una PSG<sup>4</sup>.

Il concetto di *expertise* è legato ai vissuti esperienziali formativi, clinici, relazionali, educativi, organizzativi. All'interno del *nursing*, la teoria di Patricia Benner individua alti livelli di *expertise* (infermieri abili ed esperti) a partire da almeno tre anni di esperienza lavorativa accumulata in uno specifico *setting* clinico-assistenziale.

Il concetto di competenza è invece da intendersi come una «[...] caratteristica intrinseca individuale causalmente collegata ad una *performance* efficace o superiore in una mansione o in una situazione, che è misurata sulla base di un criterio predefinito».

Alla luce dell'esplicazione di questi due concetti, risulta maggiormente comprensibile il contributo della letteratura descritto.

Una seconda evidenza riguarda l'aspetto educativo per la corretta realizzazione di una PSG, con particolare riferimento a quella *unattended*. È necessario infatti che la persona assistita o un suo *caregiver* apportino il loro contributo diretto per la corretta conduzione di una PSG<sup>4,5</sup>. L'educazione pre procedurale riveste perciò un ruolo chiave. Il raggiungimento dell'*outcome* relativo alla corretta esecuzione di una PSG si costruisce all'interno del terreno dell'aderenza e dell'alleanza terapeutica: il coinvolgimento e la responsabilizzazione diretta della persona assistita o di chi se ne fa carico aumenta la fiducia nell'*équipe* assistenziale e migliora il livello di *performance* atteso<sup>5</sup>. L'educazione deve essere ovviamente condotta preferibilmente da infermieri o tecnici esperti: non è quindi ravvisabile la situazione in cui il presidio per l'esecuzione di una PSG possa essere consegnato senza un colloquio con gli interessati. La letteratura suggerisce anche l'utilizzo di materiale alternativo e complementare in forma scritta (*brochure*) o multi-

mediale (video o altro materiale interattivo).

Un ultimo contributo della letteratura fa riferimento alla *compliance* della persona assistita. Questo aspetto è successivo alla fase educativa e rappresenta un ulteriore obiettivo del *nursing*: sta ad indicare il gradimento e lo spirito collaborativo verso la procedura da realizzare. La lettura e interpretazione di un PSG sono infatti fortemente condizionati dal grado di *compliance* raggiunta. La *compliance* è correlata alla maggiore affidabilità dei dati registrati e quindi a una maggiore rapidità della definizione della diagnosi e del percorso clinico-assistenziale successivo. Il suo conseguimento ha nella maggioranza dei casi un valore di squadra, di *équipe*: solo attraverso azioni comuni e specifiche per ogni profilo professionale coinvolto la persona assistita può essere condotta verso una efficace esecuzione di una PSG.

Secondo la letteratura consultata, le tre aree evidenziate (*expertise*, educazione, *compliance*) rappresentano un contributo specifico del *nursing* all'interno di un servizio di fisiopatologia respiratoria.

## Bibliografia

- 1) GIBSON GJ, LODDENKEMPER R, LUNDBÄCK B, SIBILLE Y. *Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book*. Eur Respir J 2013; 42: 559-63.
- 2) HEINZER R, VAT S, MARQUES-VIDAL P, ET AL. *Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study*. Lancet Respir Med 2015; 3: 310-8.
- 3) 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.
- 4) COLLOP NA, ANDERSON WM, BOEHLECKE B, ET AL; Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine*. J Clin Sleep Med 2007; 3: 737-47.
- 5) IBER C, REDLINE S, KAPLAN GILPIN AM, ET AL. *Polysomnography performed in the unattended home versus the attended laboratory setting. Sleep Heart Health Study methodology*. Sleep 2004; 27: 536-40.

# Servizio Sanitario Nazionale in prognosi riservata: il piano di salvataggio GIMBE

**Nino Cartabellotta<sup>1</sup>**

La XVII legislatura appena conclusa è stata segnata da un insolito paradosso che testimonia uno scollamento tra esigenze di finanza pubblica e programmazione sanitaria. Da un lato, un'intensa attività legislativa e programmatica ha posto numerose pietre miliari: dal decreto sui nuovi LEA alla legge sulla responsabilità professionale, dal decreto sull'obbligo vaccinale all'albo nazionale per i direttori generali, dal patto per la sanità digitale ai fondi per i farmaci innovativi, dal Piano Nazionale della Cronicità a quelli della Prevenzione e della Prevenzione vaccinale, dagli standard ospedalieri al decreto sui piani di rientro degli ospedali, dal biotestamento all'approvazione al *photo-finish* del D.d.L. Lorenzin. Dall'altro, la legislatura è trascorsa sotto il segno di un imponente defianziamento che, oltre a determinare una progressiva retrocessio-

ne rispetto ad altri Paesi europei, sta mettendo seriamente a rischio l'erogazione dei livelli essenziali di assistenza. Inoltre, dopo la bocciatura del referendum costituzionale, nessun passo in avanti è stato fatto per migliorare la *governance* di 21 differenti sistemi sanitari e sono già stati definiti accordi preliminari per la maggiore autonomia da parte di alcune Regioni.

Nel giugno 2017 il 2° Rapporto GIMBE sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) aveva concluso che "non esiste un piano occulto di smantellamento e privatizzazione del SSN, ma nemmeno un preciso programma politico per il suo salvataggio". Questa affermazione è stata confermata dai risultati del recente monitoraggio indipendente dell'Osservatorio GIMBE sui programmi elettorali in occasione delle ultime consultazioni. Il *fact checking* ha restituito un'attenzione molto variegata dei partiti per i temi della sanità e della ricerca con numerose proposte valide

<sup>1</sup> Presidente della Fondazione GIMBE, Bologna; [nino.cartabellotta@gimbe.org](mailto:nino.cartabellotta@gimbe.org)



Figura 1. Piano di salvataggio della Fondazione GIMBE per il SSN

ma frammentate, alcune non sostenibili, altre poco attuabili o superflue. In altre parole, considerato che la prossima legislatura sarà determinante per il destino della sanità pubblica, dal monitoraggio GIMBE è emerso un quadro poco rassicurante: per una variabile combinazione di ideologie partitiche, scarsa attenzione per la sanità e limitata visione di sistema, nessuna forza politica è riuscita a elaborare un “piano di salvataggio” per il SSN coerente con le principali criticità che ne hanno messo a dura prova la sostenibilità: definanziamento pubblico, “paniere” LEA troppo ampio, deregulation della sanità integrativa, sprechi e inefficienze. Inoltre, dal punto di vista etico, sociale ed economico è inaccettabile che il diritto costituzionale alla tutela della salute,

affidato a una leale quanto utopistica collaborazione tra Stato e Regioni, continui a essere condizionato da politiche sanitarie regionali e decisioni locali che generano disuguaglianze nell’offerta di servizi e prestazioni, influenzano gli esiti di salute della popolazione e condizionano i “prelievi” dalle tasche dei cittadini (ticket, addizionali IRPEF). In tal senso, l’universalismo, fondamento del nostro SSN, si sta inesorabilmente disgregando sotto gli occhi di tutti, anche di una politica miope che non intende restituire agli Italiani un diritto fondamentale sancito dalla Costituzione, oggi invece legato al CAP di residenza.

Dal punto di vista economico, secondo le stime della Fondazione GIMBE nel 2025 serviranno almeno € 210 miliardi

per mantenere il SSN, pari a una spesa pro-capite di € 3.500. Rispetto ai € 150 miliardi di spesa totale del 2016, stando alle previsioni attuali d'incremento della spesa pubblica e privata e al potenziale recupero da sprechi e inefficienze, è indispensabile un forte rilancio del finanziamento pubblico per raggiungere la cifra stimata, peraltro in maniera estremamente prudente e inferiore alla media OCSE del 2013.

Considerato che non potrà essere il futuro a prendersi cura del SSN, al fine di salvaguardare la più grande conquista sociale dei cittadini italiani la Fondazione GIMBE ha elaborato un dettagliato "piano di salvataggio" (Figura 1), la cui attuazione sarà strettamente monitorata dal proprio Osservatorio.

Senza l'attuazione di un programma di tale portata la progressiva e silente tra-

sformazione (già in atto) di un servizio sanitario pubblico, equo e universalistico verso un sistema misto sarà inesorabile, consegnando alla storia la più grande conquista sociale dei cittadini italiani. Ma se anche questo fosse il destino del SSN, il prossimo esecutivo non potrà esimersi dall'avviare una rigorosa *governance* della fase di privatizzazione, al fine di proteggere le fasce più deboli della popolazione e ridurre le diseguaglianze.

20-23 OTTOBRE

# AAIITO ROMA 2018

## Congresso dell'Allergologia: tra Scienza e Società



Dal 20 al 23 ottobre p.v. si svolgerà a Roma il **Congresso Nazionale dell'Associazione Allergologi Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri (AAIITO)**. Il meeting sarà un'occasione importante per uno scambio di idee tra ricercatori e clinici e per una messa a punto delle principali problematiche allergo-immunologiche quali l'allergia alimentare, le allergie respiratorie, l'immunoterapia specifica, l'asma bronchiale, l'allergia a farmaci, al veleno di imenotteri e allergie cutanee, patologie che colpiscono circa un quarto della popolazione generale nei paesi occidentali. È prevista la partecipazione di diversi esperti di rilevanza internazionale e due importanti sessioni di aggiornamento

sulle immunodeficienze congenite e acquisite e sul ruolo del microbioma nelle patologie respiratorie e della cute. Al congresso faranno da corollario diversi corsi monotematici per la formazione continua in medicina che rappresenteranno una occasione di apprendimento e aggiornamento per specializzandi, e specialisti giovani e meno giovani. L'incontro rappresenterà anche una importante opportunità per la presentazione "in diretta" del progetto "Allergicamente", recentemente lanciato su scala nazionale a mezzo stampa dall'AAIITO, al mondo della politica e delle istituzioni.

[www.aaito.it](http://www.aaito.it)

# La responsabilità degli operatori sanitari e il ruolo delle linee guida

**Martina Quacinella<sup>1</sup>**

L'esigenza di disincentivare l'atteggiamento aggressivo verificatosi negli ultimi anni a carico delle strutture e del personale sanitario, per mezzo della promozione di innumerevoli cause giudiziarie, ha spinto il legislatore nazionale verso una ormai inevitabile presa di coscienza della dimensione della questione che attualmente permea il sistema sanitario nazionale circa l'assistenza genericamente intesa, sia nel relativo esercizio che nei costi; problema, quest'ultimo, che già la *legge Balduzzi*, n. 189 del 2012, si era riproposta di risolvere, senza però infine riuscirci.

Infatti, proprio le problematiche, tanto interpretative quanto applicative, sorte in seguito all'entrata in vigore della citata legge hanno acceso quel campanello d'allarme dinanzi al quale il legislatore non poteva più restare inerme.

È sulla scorta di tali urgenze, che si è così intervenuti con il varo della nuova Legge n. 24 del 2017, c.d. *legge Gelli*, madre di numerose novità circa la materia in esame.

La legge del 2017, recante "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti

le professioni sanitarie", ha innovato sensibilmente la disciplina della responsabilità degli operatori sanitari, sia sul piano civile, che su quello penale.

Così, riguardo la responsabilità civile, in concreto risarcitoria, se, da un lato, nulla cambia per quanto riguarda la responsabilità delle strutture sanitarie, che continueranno a rispondere a titolo di responsabilità contrattuale ai sensi degli artt. 1218 e 1228 cod. civ., dall'altro, il singolo operatore è ora chiamato a rispondere ex art. 2043 c.c., e cioè secondo le regole proprie della responsabilità aquiliana, indubbiamente in controtendenza rispetto ai precedenti orientamenti che da tempo ormai si rifacevano piuttosto alla teoria del c.d. "contatto sociale"<sup>1</sup>. Sul punto, come ha avuto modo di evidenziare anche la giurisprudenza di merito<sup>2</sup>, l'opzione per la responsabilità extracontrattuale contribuisce a realizzare la finalità di contrasto alla medicina difensiva perseguita dal legislatore, considerato che, in tal modo, è alleggerito l'onere probatorio del medico, e gravato il paziente dall'onere di dimostrare in giudizio la sussistenza dell'elemento soggettivo di imputazione della responsabilità; oltre a ciò, chiamando l'operatore a rispondere ex art. 2043 c.c., sono conseguentemente dimidiati i termini di prescrizione, che da dieci anni diventano cinque.

<sup>1</sup> Specializzanda in professioni legali  
quacinella.martina@virgilio.it

A ben vedere, se già palesemente originali appaiono le scelte legislative sul piano civilistico, indubbiamente altrettanto interessanti sono le novità che riguardano il diverso piano della responsabilità penale degli operatori sanitari.

Su tale diverso fronte, infatti, la *legge Gelli* ha optato per soluzioni diverse da quelle a cui era approdata la previgente *legge Balduzzi*. Nodo cruciale è quello concernente la portata dell'art. 6 della legge del 2017, che introduce nel nostro codice penale l'art. 590-sexies, rubricato "Responsabilità colposa per morte o lesioni personali in ambito sanitario"<sup>3</sup>: è proprio attraverso tale norma che il legislatore revisiona la configurazione della colpa grave – derivante da condotte imperite – e prescrive ai professionisti il rispetto delle linee guida dell'arte o, in loro assenza, delle buone pratiche, richiedendone tuttavia l'adeguatezza al singolo caso concreto clinico-assistenziale, e sancendo soprattutto il valore di esimente di un simile adempimento posto in essere dal professionista. Più nel dettaglio, la norma in questione, discostandosi dalla disciplina previgente, se da un lato decriminalizza le condotte mediche detta-

te esclusivamente da imperizia, dall'altro manca di ogni riferimento al grado della colpa, cosicché anche in presenza di colpa grave ben potrebbe dubitarsi della responsabilità del sanitario che abbia rispettato diligentemente le linee guida.

È evidente allora la preminenza del ruolo svolto dalle anzidette linee e la conseguente necessità di una indagine circa la loro natura giuridica, soprattutto a fronte dell'urgenza di riportare l'elemento della colpa entro i canoni di determinatezza legislativamente richiesti.

Le linee guida, di cui si discute, sono documenti che forniscono raccomandazioni di comportamento clinico. Nel dibattito circa la loro natura giuridica, dirimente può considerarsi la presa di posizione della Corte di Cassazione<sup>4</sup>, la quale, rispondendo alle suddette istanze di determinatezza della fattispecie colposa, ha evidenziato come queste ultime mantengano «un contenuto orientativo, simile a quello proprio delle raccomandazioni, proponendo così generali istruzioni di massima, da applicarsi senza automatismi, ma da adeguarsi piuttosto alle peculiarità del caso clinico concreto».



Alla luce di tali considerazioni, quindi, deve prospettarsi una diversa lettura della norma di cui all'art. 590-sexies c.p., volta precipuamente a ridimensionarne la natura di esimente automaticamente applicabile al professionista, nel caso di commissione di un illecito.

Ai fini dell'esclusione della responsabilità, sarà dunque necessario che, beninteso nel solo caso in cui l'evento si sia verificato a causa di imperizia, siano state seguite pedissequamente linee guida accreditate, sulla base di quanto disposto dall'art. 5 della legge n. 24 del 2017, e appropriate rispetto all'evenienza concreta, in assenza di ragioni che suggeriscono di discostarsene radicalmente; d'altro canto, non saranno giustificabili quelle condotte che, sebbene poste in essere nell'ambito di relazione terapeutica governata da linee guida pertinenti, non risultino affatto applicabili adeguatamente in quel contesto clinico-assistenziale. Deve ancora aggiungersi che il catalogo delle linee guida non esaurisce il novero dei parametri di valutazione, ben potendo l'operatore invocare nuove e atipiche raccomandazioni, atte a essere applicate nella fattispecie concreta; considerazione quest'ultima supportata tra l'altro dalla lettera dell'art. 590-sexies c.p., laddove si fa esplicito riferimento, seppur in via sussidiaria, al rispetto delle "buone pratiche clinico-assistenziali".

Come è evidente allora il neonato art. 590-sexies c.p. non può non conciliarsi con l'anzi citato art. 5, *legge Gelli*<sup>5</sup>, al quale implicitamente rinvia lo stesso articolo. La portata della disposizione in esame è indubbiamente integratrice della fattispecie penale, avendo cura di selezionare le condotte astrattamente non punibili, che dovranno essere preordinate al perseguimento di alcune finalità individuate dalla stessa norma: e cioè, specificatamente, «preven-

tive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale», le quali impongono l'osservanza delle linee guida. Tuttavia, il profilo di maggiore novità, di cui all'art. 5, attiene alla previsione dei requisiti, rilevanti sul piano penale, delle linee guida e precisamente in ordine all'iniziativa e alla ratifica delle stesse. Per quel che riguarda l'iniziativa, si prescrive invero che, affinché le linee guida assumano rilevanza penale, è necessario che le stesse siano elaborate da «enti e istituzioni pubblici e privati nonchè dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministero della Salute»; sotto il profilo della ratifica, d'altro canto, la norma in questione statuisce la necessità di intergrazione delle linee medesime nel "Sistema nazionale per le linee guida (SNLG)", disciplinato da un decreto ministeriale da adottare previa intesa con la Conferenza permanente Stato-Regioni, e fermo restando che la pubblicazione delle predette linee è attribuita all'Istituto superiore di sanità «previa verifica della conformità della metodologia adottata a standard definiti e resi pubblici dallo stesso Istituto, nonchè della rilevanza delle evidenze scientifiche dichiarate a supporto delle raccomandazioni».

Alla luce delle sovra esposte considerazioni, può affermarsi che una simile lettura delle norme in esame, previste e disciplinate dalla novella legislativa del 2017, è doverosa, sebbene non sia esente da critiche: non può, infatti, non paventarsi il rischio che, così facendo, si giunge ad affermare una "medicina di Stato", volta a disincentivare il progresso scientifico. D'altro canto, diversamente opinando, cioè considerando le linee guida come automaticamente escludenti la responsabilità pe-

nale dell'operatore scientifico, risulterebbe gravemente compromesso il diritto alla salute, invece adeguatamente garantito dalla Carta costituzionale all'art. 32, stabilendo tra l'altro un regime normativo ingiustificatamente differente rispetto a quello di altre professioni altrettanto rischiose e difficili, e così ponendosi, la disciplina in esame, fortemente a rischio di incostituzionalità.

Da ultimo, deve considerarsi che in attuazione del discusso art. 5, *legge Gelli*, è stato, dopo una lunga attesa, emanato il Decreto del Ministero della Salute, 2 agosto 2017, atto a selezionare, attraverso l'uso di criteri determinati, le Società Scientifiche a cui oggi spetta l'arduo compito di individuare le linee guida in oggetto. Invero un simile compito non è affidato indiscriminatamente a tutte le Società scientifiche presenti ad oggi in Italia, ma tra queste, ai sensi del citato D.M., solo quelle iscritte regolarmente nell'elenco del Ministero della Salute svolgeranno un ruolo attivo nella definizione della buona pratica clinica. Ai fini della necessaria iscrizione è necessario che le società *de quibus* abbiano rilevanza nazionale (presenza in almeno 12 regioni); che abbiano una rappresentatività di almeno il 30% dei professionisti non in quiescenza nella specializzazione o disciplina previste dalla normativa vigente o nella specifica area o settore di esercizio professionale; e, infine, che l'atto costitutivo e lo statuto delle predette società siano formalizzati in atto pubblico. Dunque, rispettati siffatti requisiti, spetterà alle Società Scientifiche predisporre efficaci linee guida, utili a guidare la categoria degli operatori sanitari nella scelta della terapia più adatta al caso concreto. È, dunque, in ossequio alla novella legislativa dello scorso anno che può oggi ritenersi in atto un vero e proprio *revirement* del ruolo delle Società Scientifiche.

## Note

- 1) Si tratta della nota teoria, oggi appunto disattesa, secondo cui l'operatore sanitario veniva chiamato a rispondere ai sensi dell'art. 1218 c.c., seppure in mancanza di un contratto vero e proprio, ma sulla scorta invece di un obbligo legale oppure come conseguenza di un altro rapporto contrattuale instauratosi tra soggetti diversi rispetto a quelli del "contatto sociale".
- 2) Tribunale di Varese, sentenza del 26 novembre 2012, n. 1406.
- 3) La norma recita che «se i fatti di cui agli articoli 589 e 590 sono commessi nell'esercizio della professione sanitaria, si applicano le pene ivi previste salvo quanto disposto dal secondo comma. Qualora l'evento si sia verificato a causa di imperizia, la punibilità è esclusa quando sono rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida come definite e pubblicate ai sensi di legge ovvero, in mancanza di queste, le buone pratiche clinico-assistenziali, sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alle specificità del caso concreto».
- 4) Si fa riferimento in particolare alla sentenza di Cass. Pen., del 20 aprile 2017, n. 28187.
- 5) L'art. 5, della legge n. 24 del 2017, così recita: «Gli esercenti le professioni sanitarie, nell'esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale, si attengono, salve le specificità del caso concreto, alle raccomandazioni previste dalle linee guida pubblicate ai sensi del comma 3 ed elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della Salute, da emanare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, e da aggiornare con cadenza biennale. In mancanza delle suddette raccomandazioni, gli esercenti le professioni sanitarie si attengono alle buone pratiche clinico-assistenziali. Nel regolamentare l'iscrizione in apposito elenco delle società scientifiche e delle associazioni tecnico-scientifiche di cui al comma 1, il decreto del Ministro della Salute stabilisce: a) i requisiti minimi di rappresentatività sul territorio nazionale; b) la costituzione mediante atto pubblico e le garanzie da prevedere nello statuto in riferimento al libero accesso dei professionisti aventi titolo e alla loro partecipazione alle decisioni, all'autonomia e all'indipendenza, all'assenza di scopo di lucro, alla pubblicazione nel sito istituzionale dei bilanci preventivi, dei consuntivi e degli incarichi retribuiti, alla dichiarazione e regolazione dei conflitti di interesse e all'individuazione di sistemi di verifica e controllo della qualità della produzione tecnico-scientifica; c) le procedure di iscrizione all'elenco nonché le verifiche sul mantenimento dei requisiti e le modalità di sospensione o cancellazione dallo stesso. Le linee guida e gli aggiornamenti delle stesse elaborati dai soggetti di cui al comma 1 sono integrati nel Sistema nazionale per le linee guida (SNLG), il quale è disciplinato nei compiti e nelle funzioni con decreto del Ministro della Salute, da emanare, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, con la procedura di cui all'articolo 1, comma 28, secondo periodo, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, e successive modificazioni, entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge. L'Istituto superiore di sanità pubblica nel proprio sito internet le linee guida e gli aggiornamenti delle stesse indicati dal SNLG, previa verifica della conformità della metodologia adottata a standard definiti e resi pubblici dallo stesso Istituto, nonché della rilevanza delle evidenze scientifiche dichiarate a supporto delle raccomandazioni. Le attività di cui al comma 3 sono svolte nell'ambito delle risorse umane, finanziarie e strumentali già disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica».



# Commenti della letteratura internazionale

a cura di

Enrico M. Clini

Giuseppe Insalaco



## MALATTIE RARE E FIBROSANTI DEL POLMONE

An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study

*Biomarcatore epiteliale come impronta della Fibrosi Polmonare Idiopatica: analisi tratta dallo studio di coorte multicentrico PROFILE*

LANCET RESPIR MED 2017; 5: 946-55

Commento di Micaela Romagnoli

## MALATTIE DELLE VIE AEREE

Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

*Tripla terapia inalatoria in formulazione extra-fine verso doppia broncodilatazione nella BPCO (TRIBUTE): trial clinico randomizzato in doppio cieco per gruppi paralleli*

LANCET 2018; 391: 1076-84

Commento di Alessia Verduri

## TERAPIA INTENSIVA E NIV

Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial

*Sospensione della NIV a seguito di grave riacutizzazione della BPCO: trial clinico randomizzato e controllato*

EUR RESPIR J 2017; 50. pii: 1601448

Commento di Luca Tabbi

Questa sezione fa parte di una FAD ECM attiva dal 1 giugno al 31 dicembre 2018.

**Responsabili Scientifici:** Enrico M. Clini, Giuseppe Insalaco

**ID ECM:** 229867

**ID Provider:** 4921

**Figure Professionali:** Medico Chirurgo, Fisioterapista, Infermiere

**Discipline:** Allergologia ed Immunologia clinica, Anestesia e Rianimazione, Cardiologia, Chirurgia toracica, Geriatria, Malattie dell'Apparato Respiratorio, Medicina del lavoro e sicurezza degli ambienti di lavoro, Medicina di comunità, Medicina fisica e riabilitazione, Medicina generale (medici di famiglia), Medicina interna, Pediatria

**Obiettivo formativo:** Documentazione clinica, percorsi clinico-assistenziali diagnostici e riabilitativi, profili di assistenza - profili di cura

**Crediti formativi ECM:** 3

[www.fad.sintexservizi.it](http://www.fad.sintexservizi.it)

## Malattie rare e fibrosanti del polmone

An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study

*Biomarcatore epiteliale come impronta della Fibrosi Polmonare Idiopatica: analisi tratta dallo studio di coorte multicentrico PROFILED*

MAHER TM, OBALLA E, SIMPSON JK, PORTE J, HABGOOD A, FAHY WA, FLYNN A, MOLYNEUX PL, BRAYBROOKE R, DIVYATEJA H, PARFREY H, RASSL D, RUSSELL AM, SAINI G, RENZONI EA, DUGGAN AM, HUBBARD R, WELLS AU, LUKEY PT, MARSHALL RP, JENKINS RG

*LANCET RESPIR MED* 2017; 5: 946-55

### L'ABSTRACT ORIGINALE

**Background:** Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive, fatal disorder with a variable disease trajectory. The aim of this study was to assess potential biomarkers to predict outcomes for people with IPF.

**Methods:** PROFILE is a large prospective longitudinal cohort of treatment-naive patients with IPF. We adopted a two-stage discovery and validation design using patients from the PROFILE cohort. For the discovery analysis, we examined 106 patients and 50 age and sex matched healthy controls from Nottingham University Hospitals NHS Trust and the Royal Brompton Hospital. We did an unbiased, multiplex immunoassay assessment of 123 biomarkers. We further

investigated promising novel markers by immunohistochemical assessment of IPF lung tissue. In the validation analysis, we examined samples from 206 people with IPF from among the remaining 212 patients recruited to PROFILE Central England. We used the samples to attempt to replicate the biomarkers identified from the discovery analysis by use of independent immunoassays for each biomarker. We investigated the predictive power of the selected biomarkers to identify individuals with IPF who were at risk of progression or death. The PROFILE studies are registered on ClinicalTrials.gov, numbers NCT01134822 (PROFILE Central England) and NCT01110694 (PROFILE Royal Brompton Hospital).

**Findings:** *In the discovery analysis, we identified four serum biomarkers (surfactant protein D, matrix metalloproteinase 7, CA19-9, and CA-125) that were suitable for replication. Histological assessment of CA19-9 and CA-125 suggested that these proteins were markers of epithelial damage. Replication analysis showed that baseline values of surfactant protein D (46.6 ng/mL vs 34.6 ng/mL,  $p=0.0018$ ) and CA19-9 (53.7 U/mL vs 22.2 U/mL;  $p<0.0001$ ) were significantly higher in patients with progressive disease than in patients with stable disease, and rising concentrations of CA-125 over 3 months were associated with increased risk of mortality (HR 2.542, 95% CI 1.493-4.328,  $p=0.00059$ ).*

**Interpretations:** *We have identified serum proteins secreted from metaplastic epithelium that can be used to predict disease progression and death in IPF.*

## L'ABSTRACT TRADOTTO

**Background:** La Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) è una malattia fatale con traiettoria clinica variabile. Scopo di questo studio era quello di valutare il potere predittivo sulla prognosi della IPF di alcuni biomarker potenziali.

**Metodi:** PROFILE è un progetto clinico prospettico di coorte in pazienti IPF mai trattati farmacologicamente. Abbiamo effettuato su questa coorte (PROFILE *Central England*) un'analisi di validazione a due fasi nella quale abbiamo considerato 106 pazienti e 50 individui sani di controllo, età e sesso correlati, forniti dal Nottingham University Hospitals NHS Trust dal Royal Brompton Hospital (PROFILE *Royal Brompton Hospital*). Lo studio verteva sulla valutazione multipla mediante analisi immunologica di 123 biomarcatori di malattia. Oltre a ciò abbiamo considera-

to nuovi marcatori derivati da una analisi immunocistochemica su tessuto polmonare dei pazienti con IPF. Nello studio di validazione abbiamo esaminato campioni di 206 pazienti sui 212 reclutati nello studio PROFILE *Central England*. Successivamente abbiamo tentato di replicare la evidenza dei biomarcatori attraverso una ricerca immunologica indipendente per ciascuno dei marcatori identificati nell'analisi di validazione. Infine abbiamo testato il valore predittivo di ciascuno dei biomarcatori al fine di identificare quei pazienti IPF a più elevato rischio di progressione di malattia o morte. Gli studi PROFILE sono registrati su ClinicalTrials.gov con codice NCT01134822 (PROFILE *Central England*) e NCT01110694 (PROFILE *Royal Brompton Hospital*).

**Risultati:** Nell'analisi iniziale abbiamo identificato 4 biomarcatori plasmatici (surfactant protein D, matrix metalloproteinase 7, CA19-9, and CA-125) adatti per la successiva identificazione/validazione. La ricerca immunocistochemica di CA19-9 e CA-125 ha suggerito che queste protein rappresentano marcatori di danno epiteliale. La analisi di replicazione ha mostrato che i livelli di surfactant protein D (46.6 ng/mL rispetto a 34.6 ng/mL,  $p=0.0018$ ) e di CA19-9 (53.7 U/mL rispetto a 22.2 U/mL;  $p<0.0001$ ) erano maggiori nei pazienti con rapida progressione di malattia rispetto a quelli stabili, e che l'aumento di concentrazione plasmatica di CA-125 entro 3 mesi era associato ad un aumentato rischio di mortalità (HR 2.542, IC 95% 1,493-4,328,  $p=0.00059$ ).

**Interpretazione:** Il nostro studio ha identificato siero-proteine secrete da epitelio metaplastico che possono essere indicative quali predittori di progressione e morte nei pazienti con IPF.

## IL COMMENTO EDITORIALE

di *Micaela Romagnoli*<sup>1</sup>

La Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) è una malattia progressiva e fatale, con andamento variabile ed imprevedibile. La ricerca di biomarcatori validi allo scopo di anticipare la diagnosi di IPF e quindi di intervenire precocemente per confermare la diagnosi e avviare le possibili terapie è un ambito di studio affascinante ed emergente negli anni più recenti. Cionondimeno questo sforzo non è ancora stato in grado di produrre risultati soddisfacenti e ripetibili, oltre che affidabili. Infatti, nel corso degli anni diversi biomarcatori sono stati proposti come *fingerprint* di malattia, dalle siero-proteine del surfattante alveolare, alle biomolecole circolanti di matrice extra-cellulare (laminina, pro-collagene, acido ialuronico, osteopontina, periostina), ai composti volatili nell'aria espirata (p-cymene, acetone, isoprene, etil-benzene), ai progenitori delle cellule endoteliali circolanti espressione del rimodellamento dei vasi polmonari e hanno affollato gli studi pubblicati nella letteratura scientifica di riferimento. Le risposte ottenute non sono state univoche e soprattutto i due principali problemi che riguardano la validità clinica del singolo marcatore sono la riproducibilità del dato raccolto trasversalmente e, soprattutto, le variazioni nel tempo dei livelli del marcatore stesso in funzione della evoluzione clinica e funzionale della malattia.

Soprattutto i tempi sembrano ancora lontani dal potere identificare un singolo biomarcatore in grado di individuare il meccanismo principalmente coinvolto nella patogenesi della IPF (che molto ve-

rosimilmente è più di uno) e di suggerire quindi il migliore e più specifico approccio terapeutico.

## IL MESSAGGIO CLINICO

Lo scopo dello studio di Maher TM et al., era quello di individuare nuovi potenziali biomarcatori in soggetti affetti da IPF, collegati al danno epiteliale e in grado di prevedere l'andamento della malattia. In questo studio condotto nel Regno Unito su una coorte clinica di pazienti con IPF non ancora trattati farmacologicamente, sono state identificate quattro siero-proteine (proteina surfattante D, metalloproteinase matrice 7, CA19-9, and CA-125) associate a danno epiteliale polmonare e, cosa più interessante, alcune di queste (proteina surfattante D e CA19-9) hanno evidenziato livelli plasmatici più elevati nelle forme a rapida evoluzione. Inoltre, si è evidenziato che l'aumento del CA-125 entro 3 mesi si associa a cattiva prognosi.

Ancora lontani dall'aver una definitiva dimostrazione scientifica sulla utilità e specificità dei biomarcatori plasmatici per la diagnosi precoce di IPF, questo studio offre in maniera convincente una ulteriore prospettiva di ricerca che merita di essere esplorata nei prossimi anni.

<sup>1</sup> UOC Pneumologia Interventistica, AOU Policlinico S. Orsola Malpighi - SSR Emilia Romagna, Bologna, [micaela.romagnoli@aosp.bo.it](mailto:micaela.romagnoli@aosp.bo.it)

## Malattie delle vie aeree

Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

*Tripla terapia inalatoria in formulazione extra-fine verso doppia broncodilatazione nella BPCO (TRIBUTE): trial clinico randomizzato in doppio cieco per gruppi paralleli*

PAPI A, VESTBO J, FABBRI L, CORRADI M, PRUNIER H, COHUET G, GUASCONI A, MONTAGNA I, VEZZOLI S, PETRUZZELLI S, SCURI M, ROCHE N, SINGH D.

*LANCET* 2018; 391: 1076-84

### L'ABSTRACT ORIGINALE

**Background:** Evidence is scarce on the relative risk-benefit of inhaled triple therapy, consisting of inhaled corticosteroid, long-acting muscarinic antagonist, and long-acting  $\beta_2$ -agonist, versus dual bronchodilation for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We aimed to compare a single-inhaler triple combination of beclometasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium (BDP/FF/G) versus a single-inhaler dual bronchodilator combination of indacaterol plus glycopyrronium (IND/GLY) in terms of the rate of moderate-to-severe COPD exacerbations over 52 weeks of treatment.

**Methods:** This randomised, parallel-group, double-blind, double-dummy study was done at 187 sites across 17 countries. Eligible patients had symptomatic COPD, severe or very severe airflow limitation, at least one moderate or severe exacerbation in the previous year, and were receiving inhaled maintenance medication. After a 2 week run-in period with one inhalation per day of IND/

GLY (85  $\mu$ g/43  $\mu$ g), patients were randomly assigned (1:1), via an interactive response technology system, to receive 52 weeks of treatment with two inhalations of extrafine BDP/FF/G (87  $\mu$ g/5  $\mu$ g/9  $\mu$ g) twice per day or one inhalation of IND/GLY (85  $\mu$ g/43  $\mu$ g) per day. Randomisation was stratified by country and severity of airflow limitation. The primary endpoint was the rate of moderate-to-severe COPD exacerbations across 52 weeks of treatment in all randomised patients who received at least one dose of study drug and had at least one post-baseline efficacy assessment. Safety was assessed in all patients who received at least one dose of study drug. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02579850.

**Findings:** Between May, 29 2015, and July 10, 2017, 1532 patients received BDP/FF/G (n=764) or IND/GLY (n=768). Moderate-to-severe exacerbation rates were 0.50 per patient per year (95% CI 0.45-0.57) for BDP/FF/G and 0.59 per patient per year (0.53-0.67) for IND/GLY, giving a rate ratio

of 0.848 (0.723-0.995,  $p=0.043$ ) in favour of BDP/FF/G. Adverse events were reported by 490 (64%) of 764 patients receiving BDP/FF/G and 516 (67%) of 768 patients receiving IND/GLY. Pneumonia occurred in 28 (4%) patients receiving BDP/FF/G versus 27 (4%) patients receiving IND/GLY. One treatment-related serious adverse event occurred in each group: dysuria in a patient receiving BDP/FF/G and atrial fibrillation in a patient receiving IND/GLY.

**Interpretazioni:** In patients with symptomatic COPD, severe or very severe airflow limitation, and an exacerbation history despite maintenance therapy, extrafine BDP/FF/G significantly reduced the rate of moderate-to-severe exacerbations compared with IND/GLY, without increasing the risk of pneumonia.

## L'ABSTRACT TRADOTTO

**Background:** L'evidenza scientifica sulla efficacia della triplice terapia inalatoria per la BPCO basata su steroide broncodilatatore antimuscarinico e  $\beta_2$ -agonista a lunga durata di azione è ancora scarsa. Obiettivo dello studio era confrontare l'efficacia della triplice terapia con beclometasone dipropionato, formoterolo fumarato, e glicopirronio (BDP/FF/G) combinati in un unico inalatore rispetto alla terapia con doppia broncodilatazione mediante indacaterolo e glicopirronio (IND/GLY) anche essa in unico inalatore, in termine di tasso di riacutizzazioni moderate-gravi entro 52 settimane di trattamento.

**Metodi:** Questo studio clinico controllato e randomizzato a gruppi paralleli è stato effettuato in 187 centri di 17 differenti nazioni. I pazienti eligibili erano BPCO sintomatici con ostruzione grave o molto grave con storia di almeno una riacutizzazione moderata-grave nell'anno precedente, già in trattamento con farmaci per via inalatoria. Dopo

run-in di 2 settimane nel quale assumevano una dose giornaliera di IND/GLY (85  $\mu\text{g}$ /43  $\mu\text{g}$ ), i pazienti erano assegnati random (con rapporto 1:1) mediante sistema elettronico, per ricevere trattamento della durata di 52 settimane con due inalazioni/die in formulazione extra-fine di BDP/FF/G (87  $\mu\text{g}$ /5  $\mu\text{g}$ /9  $\mu\text{g}$ ) oppure una inalazione di IND/GLY (85  $\mu\text{g}$ /43  $\mu\text{g}$ ). La sequenza random era stratificata per nazione e per gravità della ostruzione bronchiale. Obiettivo primario era il tasso di riacutizzazioni moderate-gravi nel follow-up di 52 settimane in tutti i pazienti arruolati e che avevano assunto almeno una dose di farmaco in studio e almeno una verifica di efficacia successiva al tempo di ingresso. La sicurezza del trattamento veniva valutata in tutti i pazienti che avevano assunto almeno una dose di farmaco in studio. Lo studio è stato registrato in ClinicalTrials.gov, con codice NCT02579850.

**Risultati:** Nel periodo compreso fra il 29 maggio 2015 e il 10 luglio 2017, 1.532 pazienti BPCO hanno ricevuto BDP/FF/G ( $n=764$ ) o IND/GLY ( $n=768$ ). Il tasso di riacutizzazioni moderate-gravi è stato pari a 0.50 paziente/anno (IC 95% 0.45-0.57) nel gruppo BDP/FF/G e 0.59 paziente/anno (IC 95% 0.53-0.67) nel gruppo IND/GLY, con un rapporto pari a 0.848 (IC 95% 0.723-0.995,  $p=0.043$ ) in favore dei pazienti che assumevano BDP/FF/G. Eventi avversi sono stati registrati in 490/764 pazienti (64%) del gruppo BDP/FF/G e in 516/768 casi (67%) trattati con IND/GLY. Le polmoniti si sono registrate in 28 pazienti (4%) trattati con BDP/FF/G rispetto ai 27 (4%) trattati con IND/GLY. In entrambi i gruppi si è registrato un singolo caso di evento avverso grave: disuria nel gruppo BDP/FF/G e fibrillazione atriale in quello IND/GLY.

**Interpretazione:** Nei pazienti BPCO sintomatici con ostruzione grave delle vie

aeree e storia di riacutizzazioni nonostante la terapia già in atto, il trattamento con triplice combinazione BDP/FF/G in formulazione extra-fine riduce il tasso di nuove acuzie moderate-gravi rispetto a quanto occorre in caso di trattamento con doppia broncodilatazione IND/GLY, senza incidere negativamente sul rischio di polmonite.

## IL COMMENTO EDITORIALE

di *Alessia Verduri*<sup>1</sup>

La doppia broncodilatazione inalatoria con farmaco beta-agonista associato a antimuscarinico a lunga durata di azione (LABA/LAMA) si è di recente mostrata una terapia efficace per il controllo del rischio clinico futuro (riacutizzazioni) nei pazienti BPCO gravi-moderati con sintomi. Rispetto alle più recenti raccomandazioni sulla gestione della malattia questo approccio appare “competitivo” rispetto alla combinazione di farmaco beta-agonista a lunga durata d’azione associato a steroide inalato (LABA/ICS).

Da diverso tempo il ruolo della associazione LABA/ICS, e in particolare la presenza e attività della componente antinfiammatoria ICS, aveva trovato ampio spazio come indicazione terapeutica in presenza di pazienti con più elevato rischio di riacutizzazioni nel tempo, con il chiaro obiettivo di prevenirle efficacemente. Ciò nondimeno la presenza di ICS nel trattamento della BPCO è stata associata, in generale, a un maggiore rischio di nuovi eventi infettivi maggiori (polmoniti) nei pazienti utilizzatori.

L’avvento degli studi che hanno confermato la validità della associazione LABA/

LAMA per gli stessi scopi per pazienti che ricadevano in una gravità funzionale (ostruzione delle vie aeree) simile, ha spostato l’interesse di un approccio iniziale che comprendesse il farmaco steroideo (ICS appunto), riservandolo ad un ruolo alternativo in caso di presenza di un profilo biologico sensibile (ipereosinofilia), ovvero di step-up in caso di fallita efficacia da parte di LABA/LAMA o anche ove preesistessero nel singolo paziente delle condizioni di maggiore gravità funzionale.

Di fatto non era stato ancora testato il confronto fra LABA/LAMA e una strategia più aggressiva con triplice farmaco (LABA/LAMA/ICS) nei pazienti con caratteristiche di gravità funzionale ( $FEV_1 < 50\%$  del valore predetto) e clinica (riacutizzazioni documentate frequenti che hanno condotto il paziente a ricovero ospedaliero) per i quali esiste una raccomandazione di uso ab initio con LABA/LAMA.

## IL MESSAGGIO CLINICO

Nello studio multicentrico internazionale TRIBUTE, che mette a confronto diretto di efficacia la strategia terapeutica di riferimento LABA/LAMA con quella che prevede l’utilizzo di una combinazione triplice (LABA/LAMA/ICS) in formulazione extra-fine, si dimostra la superiorità di questo ultimo approccio in termini di incidenza annuale di successive riacutizzazioni moderate-gravi in pazienti BPCO con livello di ostruzione grave, e senza aumentare i rischi potenziali derivanti dall’uso a lungo termine di ICS.

Nel contesto della caratterizzazione clinica, utile nella popolazione dei pazienti BPCO in previsione di una appropriata terapia di mantenimento, la triplice formulazione LABA/LAMA/ICS appare un possibile approccio valido ed efficace.

<sup>1</sup> SC Malattie dell’Apparato Respiratorio, A.O.U. di Modena, Policlinico di Modena - SSR Emilia Romagna, Modena, [alessia.verduri@unimore.it](mailto:alessia.verduri@unimore.it)

## Terapia intensiva e NIV

### Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial

#### *Sospensione della NIV a seguito di grave riacutizzazione della BPCO: trial clinico randomizzato e controllato*

SELLARES J, FERRER M, ANTON A, LOUREIRO H, BENCOSME C, ALONSO R, MARTINEZ-OLONDRIS P, SAYAS J, PEÑACOBIA P, TORRES A.

*EUR RESPIR J* 2017; 50. pii: 1601448

#### L'ABSTRACT ORIGINALE

We assessed whether prolongation of nocturnal noninvasive ventilation (NIV) after recovery from acute hypercapnic respiratory failure (AHRF) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with NIV could prevent subsequent relapse of AHRF.

A randomised controlled trial was performed in 120 COPD patients without previous domiciliary ventilation, admitted for AHRF and treated with NIV. When the episode was resolved and patients tolerated unassisted breathing for 4 h, they were randomly allocated to receive three additional nights of NIV (n=61) or direct NIV discontinuation (n=59). The primary outcome was relapse of AHRF within 8 days after NIV discontinuation.

Except for a shorter median (interquartile

range) intermediate respiratory care unit (IRCU) stay in the direct discontinuation group (4 (2-6) versus 5 (4-7) days,  $p=0.036$ ), no differences were observed in relapse of AHRF after NIV discontinuation (10 (17%) versus 8 (13%) for the direct discontinuation and nocturnal NIV groups, respectively,  $p=0.56$ ), long-term ventilator dependence, hospital stay, and 6-month hospital readmission or survival.

Prolongation of nocturnal NIV after recovery from an AHRF episode does not prevent subsequent relapse of AHRF in COPD patients without previous domiciliary ventilation, and results in longer IRCU stay. Consequently, NIV can be directly discontinued when the episode is resolved and patients tolerate unassisted breathing.



## L'ABSTRACT TRADOTTO

In questo studio abbiamo valutato se la prosecuzione con ventilazione meccanica non-invasiva notturna (NIV) dopo recupero del compenso respiratorio a seguito di insufficienza respiratoria ipercapnica (AHRF) da BPCO fosse efficace nel prevenire le recidive.

Abbiamo disegnato perciò uno studio clinico randomizzato controllato che ha incluso 120 pazienti BPCO (non in trattamento con NIV domiciliare) ricoverati a seguito di AHRF e trattati mediante approccio elettivo con NIV. Dopo la risoluzione dell'episodio acuto con dimostrazione di indipendenza ventilatoria per almeno 4 ore consecutive, i pazienti sono stati collocati con sequenza random per ricevere 3 giornate con NIV notturna (n=61) oppure indicati a sospendere la NIV (n=59). Obiettivo primario dello studio era la recidiva di AHRF entro 8 giorni dalla sospensione della NIV.

Tranne che per una lieve differenza in termini di mediana di permanenza nella area di terapia intermedia a vantaggio del gruppo che sospendeva la NIV (4 (interquartile 2-6) giorni verso 5 (4-7) giorni,  $p=0.036$ ), non sono state osservate differenze dopo sospensione della NIV in termini di recidive (10 (17%) verso 8 (13%) rispettivamente nel gruppo che sospendeva NIV o proseguiva con NIV notturna,  $p=0.56$ ), dipendenza da ventilazione, durata della degenza in ospedale, incidenza di ri-ospedalizzazione e mortalità nei successivi 6 mesi.

La prosecuzione con NIV notturna dopo recupero clinico-funzionale in episodi di AHRF legati a BPCO non previene recidive e determina un prolungamento della degenza in area intensiva. Pertanto, la NIV può essere sospesa direttamente una

volta accertata la risoluzione dell'episodio acuto con il raggiungimento di autonomia ventilatoria da parte del paziente.

## IL COMMENTO EDITORIALE di Luca Tabbi<sup>1</sup>

La NIV è un trattamento efficace e di approccio prioritario nelle riacutizzazioni gravi di BPCO con scompenso respiratorio acidotico. L'utilizzo di questo presidio come intervento di prima linea, quando si presenta questa situazione clinica, rappresenta dunque una buona regola di trattamento a disposizione del medico.

Al di fuori delle aree intensive la grande diffusione di questo presidio (soprattutto nei reparti di Pneumologia) ha permesso di ottenere negli ultimi 20 anni risultati clinici di grande effetto sulla popolazione dei pazienti BPCO acuti, prevenendo la intubazione delle vie aeree e riducendo quindi il rischio globale di mortalità collegato nel breve e nel lungo termine a questi eventi. Una delle conseguenze legate all'utilizzo della NIV nelle corsie ospedaliere è stato anche quello di favorire un accorciamento dei tempi di degenza.

Nella pratica corrente accade che il paziente trattato venga "accompagnato" verso la dimissione continuando a utilizzare il presidio di supporto alla ventilazione anche nel periodo in giorni che segue il raggiungimento del compenso respiratorio e della omeostasi acido-base. Al di fuori delle situazioni in cui la prognosi peggiore del paziente (peggioramento, intubazione delle vie aeree, decesso) è suggerita dalle caratteristiche individuali del paziente stesso all'accesso (gravità complessiva,

<sup>1</sup> SC Malattie dell'Apparato Respiratorio, A.O.U. di Modena, Policlinico di Modena - SSR Emilia Romagna, Modena, [lucatabbi@gmail.com](mailto:lucatabbi@gmail.com)

comorbidità, ritardo di intervento, denutrizione, ecc.), nei casi di positiva risposta al trattamento accade di fatto che il clinico riduca progressivamente il numero di ore di utilizzo NIV prescritte al paziente, fino al mantenimento di supporto nelle sole ore notturne, senza di fatto che esistano chiare indicazioni o raccomandazioni in letteratura su quale sia la modalità migliore per gestire lo svezzamento dal presidio meccanico.

### IL MESSAGGIO CLINICO

In questo studio clinico progettato su pazienti BPCO acuti in scompenso acido-tossico e ricoverati in 3 centri spagnoli specialistici, si dimostra che subito dopo avere raggiunto l'obiettivo di ricondurre il paziente ad una situazione di indipendenza ventilatoria con recupero del compenso respiratorio è superfluo proseguire la NIV notturna fino alla dimissione. In particolare non condiziona esiti clinici e funzionali anche dopo la dimissione dal reparto ed entro i successivi 6 mesi.

I risultati indicano quindi che l'utilizzo continuativo di NIV nel paziente BPCO acuto scompensato anche al di fuori della indicazione clinica e funzionale non ha alcuna finalità protettiva né migliorativa sull'*outcome* a breve e lungo termine.

Questa sezione fa parte di una FAD ECM attiva dal 1 giugno al 31 dicembre 2018.

**Responsabili Scientifici:** Enrico M. Clini, Giuseppe Insalaco

**ID ECM:** 229867

**ID Provider:** 4921

**Figure Professionali:** Medico Chirurgo, Fisioterapista, Infermiere

**Discipline:** Allergologia ed Immunologia clinica, Anestesia e Rianimazione, Cardiologia, Chirurgia toracica, Geriatria, Malattie dell'Apparato Respiratorio, Medicina del lavoro e sicurezza degli ambienti di lavoro, Medicina di comunità, Medicina fisica e riabilitazione, Medicina generale (medici di famiglia), Medicina interna, Pediatria

**Obiettivo formativo:** Documentazione clinica, percorsi clinico-assistenziali diagnostici e riabilitativi, profili di assistenza - profili di cura

**Crediti formativi ECM:** 3

[www.fad.sintexservizi.it](http://www.fad.sintexservizi.it)

# HELP SHAPE THE FUTURE OF RESPIRATORY SCIENCE AND MEDICINE

*take part in*



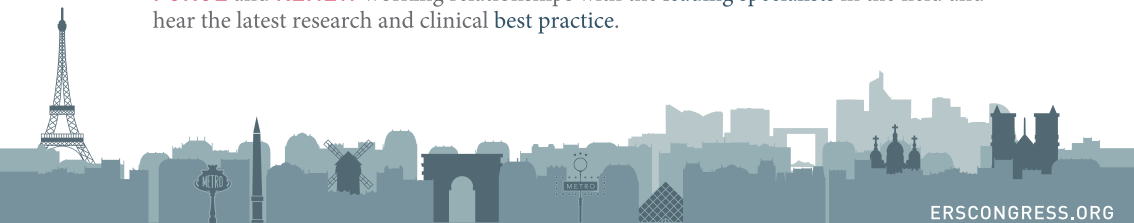
## INTERNATIONAL CONGRESS 2018

PARIS France, 15-19 September

**ATTEND** the ERS International Congress: the largest respiratory meeting in the world.

**PRESENT** your work in a learning environment at the highest level, to a wide and influential audience of respiratory professionals.

**FORGE** and **RENEW** working relationships with the leading specialists in the field and hear the latest research and clinical best practice.



# CHEST, una storia condivisa

**Antonio Schiavulli<sup>1</sup>**

Siamo a Paestum, alla cena del 21 marzo scorso, alla fine della prima giornata di CHEST Congresso Nazionale 2018, quando alle mie spalle mi raggiunge un terzetto americano (con spruzzata di sangue italiano). Ognuno di loro ha in mano un bicchiere di ottimo bianco campano.

Si tratta di John E. Studdard (Jackson, MS-USA), Presidente di CHEST, Gerard A. Silvestri (Charleston, SC-USA), Past President di CHEST e Stephen J. Welch (Glenview, IL-USA), Executive Vice President e CEO di CHEST.

Per quanto amici, grande è la mia sorpresa nel trovarmeli alle spalle, senza permettermi di alzarmi dalla sedia e invitandomi soltanto ad alzare il mio bicchiere di rosso per unirlo al loro brindisi. Mi rivolgono pubblicamente un grazie per il lavoro svolto per diciassette anni in qualità di editore di *CHEST Edizione Italiana* e per aver trasferito a Sintex Servizi un'attività editoriale alla quale viene oggi assicurato un sicuro e felice sviluppo.

Sotto la spinta dell'amico Francesco de Blasio, iniziai la mia storia con l'American College of Chest Physicians nel 2001. Nel



luglio dello stesso anno mi recai a Chicago, la città americana che amo più di tutte. Da 13 al 15 si teneva all'Hotel Hilton Chicago il 3<sup>rd</sup> Triennial World Asthma Meeting (WAM). Incontrai lì, per la prima volta, Stephen Welch e si firmò il contatto che mi avrebbe legato da quel momento a CHEST. Con l'inizio del 2002, sarei uscito con il primo numero edito da MIDIA. Ci eravamo dati appuntamento per settembre, all'ERS di Berlino, dove per la prima volta ci saremmo presentati insieme. Arrivò il dramma dell'11 settembre, gli amici americani non lasciarono gli USA nel momento terribile della loro e nostra storia.

Mi ritrovai da solo. Arrivarono a Berlino centinaia di copie dell'ultimo numero di CHEST, da omaggiare ai partecipanti. Le disposi su alcuni tavoli che l'organizzazione dell'ERS mi mise a disposizione. Mi ritrovai così a testimoniare il dolore all'inizio di una storia che mi avrebbe riempito di soddisfazioni negli anni successivi. Professionalmente sul piano editoriale, tanti rapporti in Italia con Medici e Aziende, ma soprattutto umanamente, tanti amici nel mondo. In conclusione, più di una semplice relazione professionale, se posso dire, senza esagerare, una storia d'amore.

<sup>1</sup> Direttore Responsabile di Pneumorama  
schiaivulliantonio@gmail.com

## PULMONARY MEDICINE

# Un trattamento fisioterapico preoperatorio riduce il rischio di complicanze polmonari post-operatorie

TERRY L. KAMPS

*Frontline Medical News*

Secondo i risultati di un trial prospettico, una singola sessione di riabilitazione della durata di 30 minuti effettuata da un fisioterapista entro 6 settimane da un intervento chirurgico maggiore sull'addome superiore riduce significativamente le complicanze polmonari post-operatorie (PPC).

Ianthe Boden e coll. hanno reclutato 441 pazienti adulti candidati a un intervento chirurgico maggiore dell'addome superiore al fine di partecipare a uno studio di superiorità prospettico, multicentrico, in doppio cieco, controllato per valutare se l'incidenza delle PPC veniva influenzata dalla fisioterapia preoperatoria. I partecipanti consecutivi sono stati consecutivamente arruolati dagli ambulatori di valutazione pre-ricovero durante il periodo giugno 2013 - agosto 2015; i pazienti sono stati assegnati in maniera casuale in rapporto 1:1 ai gruppi di controllo (219) o di intervento (222). L'età mediana dei pazienti era di 68 anni per il gruppo di controllo e 63 per il gruppo di intervento, e ciascun gruppo era composto per il 31% da donne.

Tutti i partecipanti ammessi nello studio trial ricevevano un libretto con informazioni scritte e

*Iniziare gli esercizi di respirazione entro le prime 24 ore dopo l'intervento chirurgico - al contrario della pratica comune di aspettare 1-2 giorni per iniziare la fisioterapia post-operatoria - potrebbe prevenire che la lieve atelettasia associata con l'anestesia generale si trasformi in atelettasia grave e PPC.*

illustrate sul verificarsi delle PPC, insieme a strategie pre-intervento che consistevano in esercizi che comprendevano la deambulazione precoce e consigli sulla respirazione, edito a cura di Ms Boden e coll. del Launceston General Hospital, Tasmania (Australia).

Immediatamente dopo aver ricevuto le istruzioni, inoltre, ai partecipanti del gruppo di intervento è stata fornita una sessione aggiuntiva educativa di 30 minuti e di allenamento da parte di fisioterapisti preoperatori. Questo addestramento spiegava i fattori che contribuiscono al verificarsi di PPC, le strategie per aiutare la prevenzione degli stessi e tre ripetizioni con istruttore di esercizi di respirazione. Veniva posta enfasi sull'inizio degli esercizi di respirazione prescritti una volta ripresa coscienza dopo l'intervento e nel continuarli ogni ora finché i pazienti non erano pienamente deambulanti.

Il risultato principale veniva valutato da esaminatori anonimi utilizzando i criteri di punteggio del gruppo di Melbourne per stabilire l'incidenza di PPC entro 14 giorni dall'intervento o al momen-

*PNEUMORAMA* offre ai suoi lettori *News from the college* tratto dai numeri di febbraio e marzo 2018 di **CHEST Physician**, pubblicazione mensile dell'American College of Chest Physicians.  
 Traduzione a cura di Stefano Picciolo.

to della dimissione ospedaliera, qualunque evento si verificasse per primo. Nove partecipanti (4 del gruppo di intervento e 5 del gruppo di controllo) hanno abbandonato lo studio. Dei 432 partecipanti totali, 85 (20%) hanno registrato una PPC, compresa la polmonite acquisita in ospedale, entro l'intervallo di tempo post-operatorio specificato, come riportato sul BMJ.

I risultati hanno dimostrato che il gruppo di fisioterapia aveva meno occorrenze di PPC (27/218, 12%) rispetto al gruppo di controllo (58/214, 27%). La riduzione di rischio assoluto calcolata era 15% (P minore di .001). La correzione per tre delle covariate specificate (età, comorbidità respiratoria e procedura chirurgica) ha dimostrato che l'incidenza delle PPC rimaneva la metà (hazard ratio, 0,48; P= .001) per il gruppo di intervento con un numero *needed to treat* di 7 (intervallo di confidenza al 95%, 5-14).

Boden e coll. hanno proposto che il momento in cui i pazienti iniziano gli esercizi di respirazione dopo un intervento di chirurgia maggiore dell'addome superiore può essere critico per ridurre l'incidenza di PPC. Iniziare gli esercizi di respirazione entro 24 ore dopo l'intervento chirurgico – al contrario della pratica comune di aspettare 1-2 giorni per iniziare la fisioterapia post-operatoria – potrebbe prevenire che la lieve atelettasia associata con l'anestesia generale si trasformi in grave atelettasia e PPC.

Gli autori hanno riportato di aver ricevuto finanziamenti dalla Clifford Craig Foundation; Università di Tasmania, Hobart, Australia; e Waitemata District Health Board di Auckland, Nuova Zelanda.

[chestphysiciannews@chestnet.org](mailto:chestphysiciannews@chestnet.org)

**FONTE:** BODEN I ET AL. BMJ. 2018. doi: 10.1136/bmj.j5916.

## NEWS FROM CHEST

# Presentiamo il President-Designate di CHEST

Stephanie M. Levine, MD, FCCP, è una esperta in trapianto polmonare, problemi respiratori, terapia intensiva in gravidanza, salute respiratoria delle donne e patologie polmonari eosinofile. È Professore di Medicina della Divisione di Malattie Respiratorie e Terapia Intensiva dell'Università del Texas Health Science Center di San Antonio, Texas; Direttore del Programma di Fellowship di Pneumologia e Terapia Intensiva dell'Università del Texas Health Science Center; Direttore dell'Unità di Cure Mediche Intensive e Laboratorio di Broncoscopia dell'Ospedale Universitario. È anche dirigente medico presso l'Audie Murphy Veteran Administration Hospital. La Dr.ssa Levine è autrice e coautrice di più di 270 manoscritti, capitoli, *review*, editoriali e *abstract*, principalmente nel suo principale campo di interesse, il

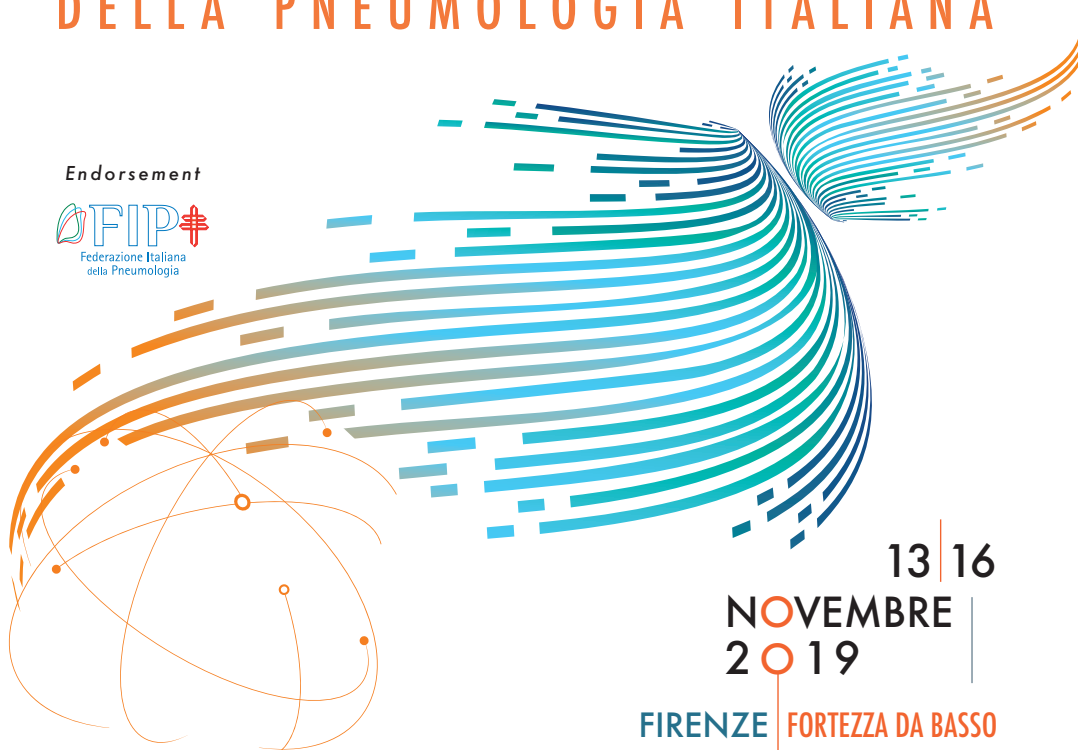


DR. LEVINE

trapianto polmonare. È stata anche *Editor* sia di Critical Care SEEK che di Pulmonary SEEK. Nel 2009, ha ricevuto il CHEST Presidential Citation Award; nel 2010, il CHEST Distinguished Service Award; nel 2017, il Master Clinician Educator Award. La Dr.ssa Levine è stata impegnata nelle attività internazionali di CHEST con i convegni CHEST World Congress, il Congresso Congiunto di Basilea CHEST/SPG del 2017 in collaborazione con la Swiss Lung Association e nei programmi di addestramento ultraspecialistici di pneumologia/terapia intensiva tenutisi in Cina. È stata anche Presidente e Chair della CHEST Foundation dal 2010-2014 ed è attualmente membro del CHEST Board of Regents. Il mandato presidenziale della Dr.ssa Levine comincerà nell'Ottobre 2019.

# LA GLOBALIZZAZIONE E LE NUOVE FRONTIERE IL CONFRONTO E LE PROPOSTE DELLA PNEUMOLOGIA ITALIANA

Endorsement



13 | 16

NOVEMBRE  
2019

FIRENZE FORTEZZA DA BASSO



[WWW.PNEUMOLOGIA2019.IT](http://WWW.PNEUMOLOGIA2019.IT)

AIPO   
RICERCHE

Via Antonio da Recanate, 2 | 20124 MILANO  
Tel. +39 02 36590364 | Fax +39 02 67382337  
[congresso@pneumologia2019.it](mailto:congresso@pneumologia2019.it)



**sintex**  
EDITORIA

editoria@sintexservizi.it



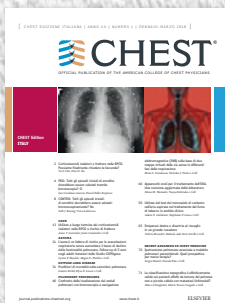
Trimestrale per professionisti dell'area pneumologica, strumento di formazione e aggiornamento multidisciplinare



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



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



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

Una realtà dinamica e qualificata che crede nella sinergia delle competenze

**IL SAPERE SCIENTIFICO  
COME FONTE DI AZIONE  
SINERGICA**

**sintex**

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

Via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano

+39 02 66703640 - azienda@sintexservizi.it - www.sintexservizi.it

SEGUICI SU

