

Volume LXVII - Nuova Serie
ANNO ACCADEMICO 2022-2023 308° DALLA FONDAZIONE

2022-2023

N. 2
Aprile
Giugno
2023

Atti della

Accademia

Lancisiana

*Aspicis eff
Certe si quæ mentem pingeret, ad
Concilio, eloquio medica quantum amaret arte
Dextera ni poterit reddere, scripta docent.*

RIVISTA MEDICO-SCIENTIFICA

www.attidellaaccademialancisiana.it
www.accademia-lancisiana.com



Periodico trimestrale

Anno Accademico 2022-2023: 308° dalla fondazione

Vol. LXVII - n. 2 - Aprile - Giugno 2023

Proprietà

ACCADEMIA LANCISIANA ETS

Borgo Santo Spirito, 3

00193 Roma

lancisi@aruba.it

www.accademia-lancisiana.com

© Accademia Lancisiana

Direttore Responsabile:

Franco Salvati

Comitato Scientifico:

Laura Gasbarrone, Pierluigi Antignani, Raoul Borioni, Giovanni Minardi

Segreteria di Redazione:

Chiara Abruzzini e Valentina Carelli

Redazione

Borgo Santo Spirito, 3

00193 Roma

Telefono 06.68978137 – Fax 06.6867828

Autorizzazione Tribunale di ROMA n. 9191 del 7 maggio 1963

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento anche parziale, con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.

Ai sensi della legge n. 675 (tutela dati personali) e del GDPR UE 2016/679 si garantisce la massima riservatezza dei dati personali forniti e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o la cancellazione, o di opporsi al trattamento dei dati che riguardano, scrivendo a: Accademia Lancisiana, email lancisi@aruba.it

INDICE

Simposio

17 gennaio 2023

Rischio clinico e sicurezza del paziente. Conoscere per prevenire

Moderatore: Mirella Tronci

- La cultura della cura sicura II-103
M. Tronci
- La sinergia fra rischio clinico e rischio infettivo II-108
A. Silvestri
- Il ruolo della Microbiologia nella gestione del rischio infettivo: gestire la resistenza agli antimicrobici (AMR) (Sintesi) II-115
C. Fontana
- Salute, bene comune e Sicurezza II-117
M. C. Federici
-

Simposio

24 gennaio 2023

- Malattie demielinizzanti: nuovi paradigmi di diagnosi e trattamento (Sintesi)** II-122
C. Gasperini, C. Tortorella, L. Prosperini

Moderatore: Claudio Gasperini

Conferenza

31 gennaio 2023

- La sindrome coronarica cronica. La nuova impostazione della malattia coronarica** II-124
A. Boccanelli
-

Corso ECM

7 febbraio 2023

- Percorso multidisciplinare del tumore al seno: dal 'to cure' al 'to care'** II-131
Moderatori: Giuseppe Baccaro, Valeria Fiaschetti
-

Conferenza

14 febbraio 2023

- I processi di valutazione delle tecnologie sanitarie (*Health Technology Assessment* o HTA)** II-132
P. Refolo

Simposio

21 febbraio 2023

Innovazioni tecnologiche per il trattamento e la prevenzione delle malattie respiratorie II-139

L. Di Rienzo Businco, B. Brandimarte, G. Novelli, V. Sacchini, G. Gualdi, S. Sollaku, G. Pellacani, F. Chimenti, M. P. Patrizi, P. Longo, F. Carru, G. Leanza, K. Pancottini

Moderatore: Lino Di Rienzo Businco

Comunicazione

28 febbraio 2023

Oltre la troponina: nuovi biomarcatori nello screening del dolore toracico in Pronto Soccorso II-151

A. Piccioni, S. Baroni, F. Sarlo, F. Manca, M.C. Santoro, F. Rosa, V. Vaccaro, L. Franza, M. Covino, A. Gasbarrini, F. Franceschi

Conferenza

28 febbraio 2023

La sepsi nel setting dell'emergenza-urgenza: ottimizzare la diagnosi per ridurre la mortalità II-168

M. Covino, A. Piccioni, M.C. Santoro, F. Franceschi

Simposio

7 marzo 2023

Cuore Polmone

Moderatore: Giovanni Minardi

Alta Tecnologia in Cardiologia: rapporto costi/efficacia II-188
G. Minardi, P. Mattacola

Farmaci innovativi in Cardiologia: rapporto costo/reale beneficio II-196
M. Uguccioni

Presentazione del libro

14 marzo 2023

"TOP TROCAR" II-198
B. Benini

Conferenza

21 marzo 2023

Citazioni artistiche ne "A la recherche du temps perdu" di Marcel Proust. Nel centenario della morte dell'Autore II-200

G. Ceccarelli

Rischio clinico e sicurezza del paziente. Conoscere per prevenire

Moderatore: Mirella Tronci

La cultura della cura sicura

M. Tronci

In Sanità, in linea generale, si ritiene che ogni investimento in denaro, personale e tecnologia debba portare nel tempo ad un miglioramento per quanto riguarda l'appropriatezza della richiesta e la qualità delle prestazioni sanitarie erogate, intesa quest'ultima in termini di efficacia, efficienza e sicurezza. Questo pensiero è corretto solo in parte, perché se gli investimenti dianzi citati non sono accompagnati da altrettanto impegnativi investimenti nella formazione - sia per quanto riguarda la formazione specialistica clinica degli operatori sanitari che la informazione sanitaria di base di pazienti e loro familiari - e nella cultura della sicurezza e della qualità delle cure, cioè quindi nella "cultura della cura sicura" - ogni sforzo economico risulterà vano.

Cosa intendiamo oggi per prestazione appropriata? Intendiamo una prestazione giusta, fatta al paziente giusto, nel modo giusto, nel tempo giusto, nel momento giusto, nel posto giusto. Riferire in maniera letterale questa definizione in via teorica è facile, meno facile è ottemperare in pratica al dettato delle varie articolazioni della stessa, tenendo bene a mente che non sempre fare di più è bene per il paziente, anzi spesso fare di meno è meglio (*less is better*).

Cosa intendiamo dire oggi quando affermiamo che una prestazione sanitaria è di qualità? Quando la prestazione è il risultato della integrazione e della sinergia di diversi

fattori quali efficienza, efficacia, equità, partecipazione degli utenti, appropriatezza e sicurezza.

Il sistema sanitario è un sistema estremamente complesso in cui interagiscono molteplici fattori, eterogenei e dinamici, tra questi possiamo citare la pluralità delle prestazioni sanitarie erogabili, delle competenze specialistiche e dei ruoli professionali impegnati, siano essi tecnico-sanitari e/o economico-amministrativi, senza tralasciare poi l'eterogeneità dei processi e dei risultati da conseguire. Tutti gli elementi del sistema devono integrarsi e coordinarsi tra loro per rispondere ai bisogni assistenziali del paziente ed assicurargli la migliore cura possibile. Per ottenere ciò con continuità, non vanificare gli sforzi e le risorse impegnate, è necessario attivare tra l'altro, *last but not least*, anche rigorose procedure di sicurezza.

Gli errori

Come in altri sistemi complessi anche in ambito sanitario possono verificarsi errori e talora incidenti di vario grado di gravità. Per molti anni si è tentato di trasferire in Sanità le procedure di sicurezza progettate per gli altri settori, ma nel settore sanitario prevale il "fattore umano", nel contempo risorsa e criticità, diversamente da quanto succede in genere negli altri settori dove prevale un fattore di tipo "meccanicistico". La "performance" individuale è variabile e, soprattutto, i risultati dei processi non

sempre sono prevedibili e riproducibili perché “variabili”, e pure di molto, sono anche gli “oggetti della cura”, cioè gli esseri umani in tutta la loro complessità e diversità biologica e culturale.

La possibilità che si verifichi un evento avverso dipende spesso, oltre che da una causa diretta e immediata - cioè da una “insufficienza attiva”- rappresentata da un errore umano, da una procedura non rispettata, da una distrazione o da un incidente di percorso che ha direttamente consentito il verificarsi dell’evento stesso - anche dalla presenza, nel sistema, di “insufficienze latenti”, ovvero insufficienze o errori di progettazione, organizzazione e controllo, che restano silenti nel sistema finché un fattore scatenante non li rende manifesti in tutta la loro potenzialità, causando danni più o meno gravi, a volte reversibili, a volte no.

La “teoria del formaggio svizzero” (James Reason)

La denominazione di questa teoria si rifà alla esemplificazione grafica che **James Reason** diede per descrivere in quale modo può manifestarsi un evento avverso. Tale modello è un cosiddetto **system failure** ovvero un modo per rappresentare come, nei sistemi complessi (e non solo in quelli sanitari), si possano verificare situazioni tali da determinare eventi anche catastrofici. In tutte le attività che si susseguono per

raggiungere un determinato *outcome* (che sia in relazione ad una attività produttiva, nucleare, bancaria, sanitaria, aerospaziale o altro) ogni procedura può essere esposta ad un rischio di non essere completata adeguatamente.

Nella Fig. 1 le “fette” rappresentano le difese del sistema, i “buchi” rappresentano invece i difetti del sistema, l’assenza di meccanismi di controllo, che possono portare, insieme ad altre carenze, ad un evento avverso.

Un esempio: **mancata anamnesi** su allergia ad un farmaco.

- il medico **prescrive** il farmaco, ma non raccoglie la storia clinica del paziente con riferimento specifico alle allergie;
- il farmacista **non verifica** se sia stata accertata l’idiosincrasia al preparato prescritto;
- l’infermiere **somministra** il farmaco;
- il paziente va in arresto e **muore**.

Ad ogni livello, se una delle difese organizzative di controllo previste da procedure condivise tra i vari attori, è messa in atto, l’evento avverso viene bloccato ed il danno non avviene. Se invece, le “fette”, cioè le difese, consentono un allineamento dei “buchi”, cioè dei difetti, come rappresentato nella Fig. 1, si può verificare un **evento avverso**, come nell’esempio riportato, con il conseguente danno, in questo caso il decesso del paziente.

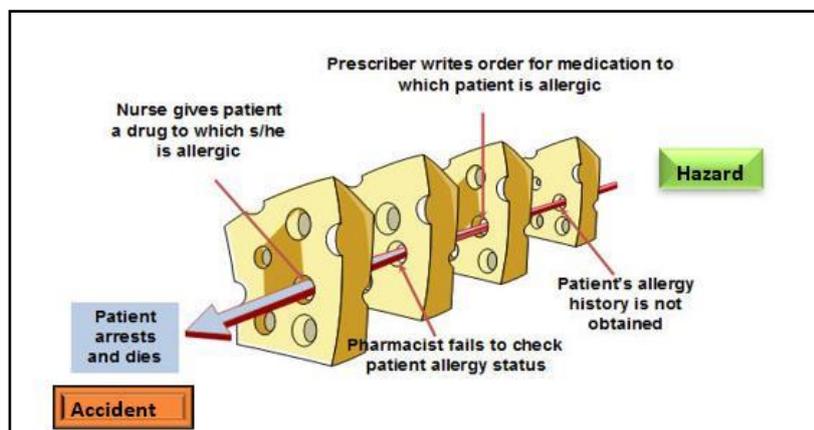


Fig. 1. Il modello di Reason: “the Swiss cheese model”.

L'individuazione dell'errore "attivo" non esonera dalla ricerca degli errori "latenti", e questo perché sono le insufficienze del sistema che devono essere rimosse se si vuole raggiungere un efficace controllo del rischio, ovvero ridurre la probabilità che si verifichi un errore (*attività di prevenzione*) e contenere le conseguenze dannose degli errori comunque verificatisi (*attività di protezione e di cura*). In ogni caso molto importante è non negare mai gli errori e non nascondere i "quasi errori", ma invece riconoscerli, studiarli, farne tesoro, e poi utilizzarli per migliorare la performance propria e delle altre varie professionalità coinvolte nel processo di cura.

Il principio di precauzione

Negli ultimi decenni è cresciuta la consapevolezza che la scienza spesso fornisce risposte provvisorie e che, in alcune circostanze, occorre prendere decisioni in assenza di dati scientifici consolidati oppure in presenza di dati contraddittori e non conclusivi. Il principio di precauzione si applica a circostanze di questo tipo. Il principio di precauzione è dunque un principio di azione che impegna a prendere misure provvisorie e flessibili di fronte a potenziali rischi - per i quali non si dispone di sufficienti dati scientifici oppure si dispone di dati scientifici incerti o contraddittori - senza attendere il progresso delle conoscenze. È importante sottolineare che tutti i documenti che definiscono i criteri di attuazione del principio di precauzione evidenziano come il principio sia applicabile a casi in cui, pur nell'incertezza sulla probabilità o sulla intensità del danno, il rischio è in qualche modo identificato e quindi deve essere posto sotto controllo.

La Medicina difensiva

I *media* sono molto attenti agli "errori" in ambito sanitario; ogni giorno quotidiani e riviste riportano casi più o meno eclatanti di presunta o reale "malasanità". Alcune categorie di «professionisti» sono molto attente all'errore clinico, o meglio al presunto

errore clinico, degli altri. Per il proprio tornaconto? Per un desiderio di giustizia astratto o desiderio di giustizia verso il paziente che ha subito un danno? Fatto sta che le denunce per errore sanitario sono in continuo aumento con variazioni notevoli nelle varie aree geografiche (Nord 32,2%; Centro 23,2%; Sud e Isole 44,5%).

È ormai noto come la sempre più diffusa tendenza a portare nelle aule dei tribunali le controversie nate da rischi ed errori in ambito medico abbia condotto a sviluppare una sorta di atteggiamento, cosiddetto di "*medicina difensiva*", che spinge il medico ad astenersi dall'atto che gli compete in funzione della probabilità che il "*rischio sanitario*" del paziente diventi un "*rischio giuridico*" per il medico stesso. Da notare inoltre che la sempre maggiore sensibilità dei medici verso le possibili conseguenze giudiziarie dei propri atti è anche una delle cause del sempre più frequente ricorso ad esami diagnostici non necessari, che da "complementari" diventano così "indispensabili" con conseguente aumento del livello di inappropriata prescrizione e della spesa sanitaria. Inoltre le sentenze di condanna sia in sede civile con ricadute risarcitorie che, più raramente, in sede penale con possibili ricadute sulla libertà individuale, stanno comportando un profondo cambiamento nel campo degli obblighi assicurativi, e relativi oneri, per i professionisti e per i loro datori di lavoro.

Cambiare approccio, ma come?

Ormai da tempo è apparso chiaro che per ridurre il rischio e provare a minimizzarlo, dovevano essere implementate nuove modalità di approccio al problema, che coinvolgessero i diversi soggetti interessati ai vari livelli. A tal fine dall'inizio del nuovo millennio furono implementate a livello internazionale alcune attività, qui di seguito citate a titolo di esempio non esaustivo:

1. Nel 1999 Bill Clinton, decise di istituire una Commissione per studiare il fenomeno e per dare poi attuazione alle

raccomandazioni contenute nel rapporto finale dei lavori. Fu istituito il “*National Center for Patient Safety*” allo scopo di ridurre gli eventi avversi, attraverso la promozione di una nuova cultura di approccio all’errore non più basata sulla ricerca e la condanna del colpevole (“*blame and shame*”), ma sulla individuazione degli errori, sulla ricerca delle cause e sulla messa in atto delle azioni correttive.

2. Nel 2005 la *WHO World Alliance on Patient Safety* organizzò a Londra il «*Patient Safety workshop*»; 21 esperti furono chiamati a condividere esperienze e idee sul tema della sicurezza. L’*outcome* di tale iniziativa è rappresentato dalla “Dichiarazione di Londra” che rende esplicito l’impegno verso il tema della sicurezza. Nel documento viene anche ribadito il diritto ad un’assistenza sicura con la seguente affermazione: “... faremo della riduzione degli errori correlati all’assistenza sanitaria un diritto umano di base”.
3. Sempre nel 2005 analoga iniziativa fu intrapresa in ambito U.E. e la “Dichiarazione del Lussemburgo” sulla sicurezza dei pazienti, cioè il documento finale dei lavori, raccomanda che la sicurezza del paziente sia una priorità per la politica sanitaria di tutti gli Stati membri dell’Unione, e fornisce specifiche raccomandazioni tra cui l’utilizzo sistematico di un programma di *Risk Management*. Inoltre, ribadisce che l’accesso a cure di alta qualità è un diritto umano riconosciuto dall’U.E. I pazienti hanno il diritto di attendersi che ogni sforzo verrà compiuto per assicurare la loro sicurezza come utenti dei servizi sanitari.
4. Nel 2006 la SIQuAS-VRQ, Società Italiana per la qualità dell’Assistenza Sanitaria, nella convinzione dell’importanza di dare un contributo allo sviluppo della conoscenza da parte dei soggetti italiani coinvolti nella problematica della gestione

e riduzione dei rischi e dei danni per i pazienti assistiti dai sistemi sanitari, ha prodotto un documento costituito da proprie raccomandazioni implementate con raccomandazioni derivanti dalla letteratura più recente. Il documento citato è affiancato, in allegato, da tre liste di raccomandazioni delle azioni più efficaci da effettuare nell’immediato per garantire l’affidabilità pubblica del sistema sanitario in prevenzione dei rischi che i pazienti affrontano tutte le volte che vengono trattati dal sistema sanitario; due di esse sono prodotte da organizzazioni americane (l’AHRO e il NQF) ed una dall’associazione degli ospedali canadesi (Wong & Beglaryan -2004). Tutte queste raccomandazioni sottolineano l’importanza di creare una “cultura della sicurezza delle cure” e di fornire una formazione di base e permanente a tutti i professionisti sanitari (con il coinvolgimento in tale *mission* delle Università, delle Società Scientifiche, degli Ordini Professionali, delle associazioni professionali, ecc.. per la parte formativa, e dei Governi Regionali per il necessario finanziamento dei programmi di formazione e sviluppo a supporto della sicurezza degli ospedali e delle altre strutture sanitarie).

Vanno pertanto progettati specifici “modelli di controllo del rischio clinico”, con l’obiettivo di prevenire il verificarsi di un errore e, qualora questo accada, contenerne le conseguenze.

Nella promozione della sicurezza del paziente è necessario prevedere il coinvolgimento degli “*stakeholder*”. Il termine “coinvolgimento” viene inteso come la sequenza integrata di azioni finalizzate a:

- 1) rendere le persone consapevoli:
 - a. del loro ruolo potenziale rispetto al fenomeno “rischio clinico”;
 - b. delle loro responsabilità rispetto allo stesso, alla sua prevenzione e gestione;

- c. delle azioni da intraprendere e del loro impatto;
- 2) intervenire rispetto al rischio, in termini di prevenzione o gestione.

In un circolo virtuoso ciascuno di questi momenti è propedeutico e preparatorio rispetto all'altro.

Gli "stakeholder" principali, cioè i portatori di interesse, per la promozione della sicurezza sono:

- i cittadini fruitori dei servizi sanitari, i familiari, gli *informal caregivers* (ossia le persone che accudiscono, quali badanti, volontari che collaborano nel supporto durante i processi di assistenza);
- le organizzazioni di rappresentanza dei cittadini e le associazioni di volontariato;
- gli enti locali che concorrono alle decisioni sulle politiche ed alle erogazioni di servizi che concorrono alle prestazioni sanitarie;
- il personale ed i dirigenti delle aziende sanitarie e delle ASL;
- i fornitori (tra cui anche gli altri prestatori d'opera, quali ad esempio le cooperative);
- gli studenti che effettuano tirocini e stage nei servizi sanitari;
- le categorie professionali, i sindacati, gli assicuratori.

Sulla base di quanto sopra, e quindi del rinnovato interesse per la "cura sicura", a partire dal 2017 in Italia è stata individuata nel 17 settembre la data per celebrare la "Giornata mondiale per la Sicurezza del Paziente". In tale occasione ogni anno le varie Istituzioni competenti in campo sanitario, quali Ministero della salute, I.S.S., gli IRCCS, e anche istituzioni universitarie quali la L.U.I.S.S., e altre Università, organizzano manifestazioni sull'argomento e mettono a disposizione degli *stakeholder* nuove pubblicazioni di aggiornamento sul tema della sicurezza dei pazienti e della gestione del rischio in Sanità.

Alla luce di quanto finora detto è lecito affermare che l'attenzione delle istituzioni sul problema sicurezza è oggi alta e che sono disponibili per tutti gli *stakeholder* risorse economiche anche se limitate, e anche strumenti formativi e strumenti gestionali specificamente approntati. Di conseguenza però è anche lecito ribadire ciò che scriveva Marco Tullio Cicerone "Errare è umano, ma il perseverare nell'errore può essere solo l'azione di uno stupido".

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Choosing wisely. "Do you really need that medical test or treatment? The answer may be no". https://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2018/03/Do-You-Need-That-Test_4x9-Eng.pdf.

Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. To Err is Human: Building a Safer Health System. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. PMID: 25077248.

Mackay IM. The Swiss Cheese Respiratory Virus Defence. *figshare*. Figure. 2020. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.13082618.v26>.

Ministero della Salute. Dipartimento della Qualità. Risk management in Sanità. Il problema degli errori. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_583_allegato.pdf.

Reason J. (1990-04-12). The Contribution of Latent Human Failures to the Breakdown of Complex Systems. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1990; 327: 475-84.

Società Italiana per la Qualità dell'Assistenza Sanitaria (SIQuAS-VRQ). Raccomandazioni sulla gestione del rischio clinico per la sicurezza dei pazienti. Milano, 2006. www.siquas.it.

WHO. The WHO World Alliance for Patient Safety. <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/patient-safety>.

Prof.ssa Mirella Tronci, Consigliere della Fondazione San Camillo-Forlanini.

Per la corrispondenza: mtronci@gmail.com

La sinergia fra rischio clinico e rischio infettivo

A. Silvestri

Il Rischio Clinico rappresenta la probabilità per un paziente di rimanere vittima di un evento avverso, ossia che subisca un qualsiasi *“danno o disagio imputabile, anche se in modo involontario, alle cure mediche prestate durante il periodo di degenza, che causa un prolungamento del periodo di degenza, un peggioramento delle condizioni di salute o la morte”* (Fig. 1).

La situazione più seria, quella più tragica per il paziente, finisce qualche volta sui giornali (come caso di malasanità) e determina conseguenze drammatiche anche per gli operatori coinvolti che avranno il peso di aver determinato un danno irreparabile ad un paziente, le richieste di risarcimento, le indagini della Procura, le indagini interne, il rischio di sospensioni e/o licenziamenti.

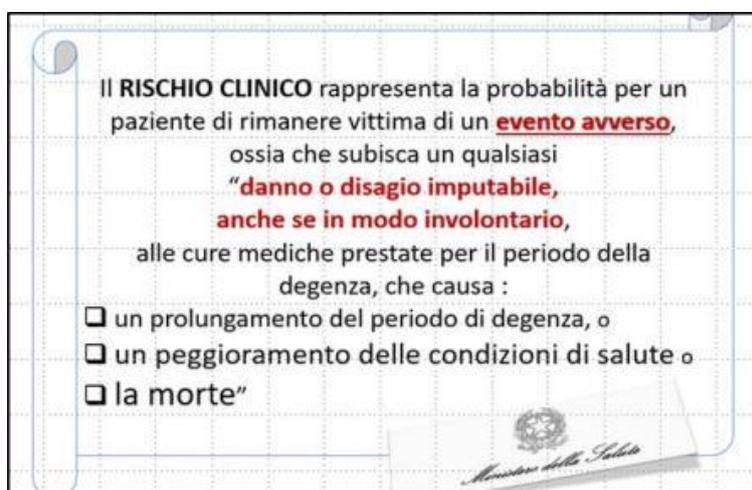


Fig. 1. Definizione del “rischio clinico”.

In altre parole, il rischio clinico è quella situazione non prevista e non voluta in cui medici, infermieri e altri operatori sanitari possono scivolare in un giorno qualsiasi durante l’esercizio della loro professione. Una distrazione, un piccolo errore, una dimenticanza, una cattiva procedura, una mancanza di chiari indirizzi, una assenza di linee guida: le cause di un errore sono molteplici ma le conseguenze di tale errore possono essere assai poche. Nella maggior parte dei casi non succede nulla, in una percentuale più piccola i danni per il paziente sono minimi o comunque recuperabili senza conseguenze, in un’altra piccola percentuale il danno è più serio, pone a rischio la vita stessa, i danni possono essere permanenti fino al caso estremo del decesso.

In tale contesto, la *“mission”* affidata al Risk Management è rappresentata dalle attività mirate alla identificazione del rischio sanitario e alla individuazione delle attività da porre in atto al fine di eliminare, o quanto meno ridurre l’occorrenza.

Un *“evento avverso”* è definito come un evento indesiderabile che comporta un danno al paziente non correlato alle sue condizioni cliniche, ma al processo assistenziale.

Un *“near miss”* è rappresentato da un errore che ha le potenzialità di causare un evento avverso ma che non si verifica per caso fortuito o perché intercettato o perché non ha provocato danno al paziente.

Un “*evento sentinella*” è un evento avverso di particolare gravità, che può provare morte o grave danno al paziente e che determina una perdita di fiducia del cittadino nei confronti del servizio sanitario. Per la sua gravità, è sufficiente che esso si verifichi anche solo una volta perché da parte dell’organizzazione si renda opportuna (Fig. 2, 3):

- una indagine immediata;
- l’implementazione di adeguate misure correttive.

L’Organizzazione Mondiale della Sanità ha evidenziato, in vari documenti prodotti, la

necessità che sia la stessa organizzazione sanitaria ad intervenire per assicurare ai pazienti l’erogazione di prestazioni altamente qualificate e sicure.

L’errore è insito nei sistemi complessi e la sicurezza dei pazienti deve essere continuamente presidiata e le criticità affrontate secondo un approccio multidimensionale, considerando ed integrando i vari aspetti: il monitoraggio e l’analisi degli eventi avversi, l’elaborazione e diffusione di raccomandazioni e pratiche per la sicurezza, il coinvolgimento di pazienti e cittadini, la formazione degli operatori sanitari (Fig. 4).



Fig. 2. Evento “sentinella”.

Ministero della Salute: lista eventi sentinella

1. Procedura in paziente sbagliato
2. Errata procedura su paziente corretto
3. Procedura chirurgica in parte del corpo sbagliata
4. Strumento o altro materiale lasciato all’interno del sito chirurgico che richiede un successivo intervento o ulteriori procedure
5. Morte o grave danno imprevisti conseguente a intervento chirurgico
6. Reazione trasfusionale conseguente a incompatibilità ABO
7. Morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica
8. Morte materna o malattia grave correlata al travaglio e/o parto
9. Morte o disabilità permanente in neonato sano di peso >2500 g. non correlata a malattia congenita
10. Morte o grave danno per caduta di paziente
11. Suicidio o tentato suicidio di paziente in ospedale
12. Violenza su paziente
13. *Atti di violenza a danno di operatore*
14. Morte o grave danno conseguente a malfunzionamento del sistema di trasporto
15. Morte o grave danno conseguente a non corretta attribuzione del codice triage nella Centrale op.va 118 e/o nel PS
16. Ogni altro evento avverso che causa morte o grave danno al paziente

Fig. 3. Lista “eventi sentinella” secondo il Ministero della Salute.




RISK MANAGEMENT
 Responsabile: Dott. Antonio Silvestri
 Tel.: 06 58705670/3836 - FAX: 06 58705575 - email: riskmanagerscf@scamilloforlanini.rm.it

SCHEDA DI INCIDENT REPORTING
 per la segnalazione spontanea di eventi avversi o potenzialmente dannosi (near miss)

scrivere in STAMPATELLO Data di compilazione: ____/____/____

DEPARTIMENTO	UNITA' OPERATIVA
Tel. _____	FAX _____

Data e ora dell'evento:
 gg. ____ mm. ____ anno ____ hh ____ mm ____

SEGNALAZIONE di: evento avverso evento potenzialmente dannoso (near miss)

L'evento ha provocato/poteva provocare danni a persone? SI NO

Dati relativi alla persona: PAZIENTE VISITATORE OPERATORE (solo in caso di violenza)

Cognome: _____ Nome: _____ RAD: _____

Nato/a il: ____/____/____ Età: ____ Sesso: M F

Paziente deambulante: SI NO

PROVENIENZA: P.S. Altra UO aziendale Altra Azienda Proprio domicilio

REGIME DI EROGAZIONE: Degenza ordinaria P.S. Ambulatorio CH/DS
 Altro (specificare) _____

Luogo in cui si è verificato l'evento:

<input type="checkbox"/> REPARTO (CAMERA)	<input type="checkbox"/> PRONTO SOCCORSO	<input type="checkbox"/> AMBULATORIO	<input type="checkbox"/> SPAZI COMUNI
<input type="checkbox"/> REPARTO (BAGNO)	<input type="checkbox"/> SALA OPERATORIA	<input type="checkbox"/> SPAZI APERTI	<input type="checkbox"/> SALA PARTO
<input type="checkbox"/> REPARTO (CORRIDOIO)	<input type="checkbox"/> SCALE	<input type="checkbox"/> ALTRO (specificare) _____	

Fig. 4. Scheda di segnalazione di "evento avverso".

Tale approccio è definito come Gestione del Rischio Clinico che rappresenta un elemento di Governo Clinico, il quale viene definito come "il sistema attraverso il quale le organizzazioni sanitarie si rendono

responsabili per il miglioramento continuo dei loro servizi e garantiscono elevati standards di performance assistenziale, assicurando le condizioni ottimali nelle quali viene favorita l'eccellenza clinica" (Fig. 5, 6).



Fig. 5. Gestione del rischio clinico.



Fig. 6. Strumenti di valutazione del rischio clinico.

Le infezioni correlate all'assistenza (ICA) hanno un rilevante impatto assistenziale con una prevalenza nei Paesi ad alto reddito attestata su un range di valori compreso tra il 3.8% al 12%.

Di fatto le ICA sono uno degli eventi avversi più frequentemente riscontrati e determinano un importante aumento della morbosità, della mortalità ed un conseguente costo economico.

Un fattore che contribuisce ad aggravarne l'impatto è la diffusione di ceppi batterici antibiotico-resistenti (AMR) dovuta principalmente ad un utilizzo inappropriato di queste molecole sia nel campo della Medicina umana che veterinaria. Questo tema riveste particolare rilevanza nel nostro Paese dato che l'Italia risulta essere uno degli stati europei con i più alti tassi di incidenza relativi a questo fenomeno e primo per carico stimato di decessi nell'area economica europea (un terzo del totale).

Le istituzioni europee hanno ribadito l'importanza che il controllo e la prevenzione delle ICA rivestono come strumento per garantire la qualità e la sicurezza delle cure. Il Consiglio dell'Unione Europea con la raccomandazione del 9 giugno 2009 *"on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections"* nei punti 8 e 9 ha sottolineato l'importanza di

considerare le attività di prevenzione e controllo delle ICA come parte integrante dei programmi atti a garantire la sicurezza del paziente. In particolar modo è stata ribadita l'importanza di adottare adeguate azioni specificamente ritagliate sul livello di applicazione (nazionale, regionale e di singola istituzione) e inoltre di integrare attività che favoriscano un uso prudente degli agenti antimicrobici nella Medicina umana.

Il tema delle ICA e del controllo della diffusione delle AMR è entrato a far parte del *"Piano nazionale della prevenzione PNP"*, dove questi temi sono stati ritenuti di fondamentale e prioritaria importanza per garantire la salute pubblica.

Altro riferimento normativo, che introduce elementi di notevole rilevanza per aspetti correlati al rapporto tra rischio clinico e rischio infettivo, è la Legge 8 marzo 2017, n. 24 *"Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie"* che prevede l'istituzione dei *"Centri Regionali per la Gestione del Rischio Sanitario e la Sicurezza del Paziente"* e dell'*"Osservatorio Nazionale delle Buone Pratiche sulla Sicurezza nella Sanità"* presso l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (AGENAS). Compito del Centro Regionale per la Gestione del Rischio Sanitario e la Sicurezza del Paziente è

quello di trasmettere annualmente all'Osservatorio Nazionale delle Buone Pratiche i dati regionali su rischi ed eventi avversi e sul contenzioso delle strutture sanitarie e sociosanitarie pubbliche e private. L'Osservatorio Nazionale delle Buone Pratiche ha sia la funzione di collettore di questi e di altri flussi dati, come quelli provenienti dal flusso SIMES, sia di individuare misure idonee per la prevenzione e la gestione del rischio sanitario, il monitoraggio delle buone pratiche e la formazione dei professionisti sanitari (Fig. 7).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce le infezioni correlate all'assistenza (ICA) come una *"infezione che si verifica in una persona assistita durante il processo di cura in un ospedale o in un'altra struttura sanitaria e che non era presente o in incubazione al momento del ricovero"*.

Ciò include anche infezioni contratte in ospedale, ma che compaiono dopo la dimissione, e le infezioni professionali degli operatori della struttura sanitaria.

Le ICA rappresentano un importante problema di salute pubblica per diversi motivi:

1. elevata frequenza;
2. prolungamento delle degenze ospedaliere;

3. aumento della disabilità a lungo termine e della mortalità;
4. aumento del fenomeno dell'antimicrobico-resistenza (AMR);
5. onere finanziario sui sistemi sanitari a causa dei costi derivanti dai punti precedenti nonché dal contenzioso giudiziario che ne consegue.

La reale incidenza delle ICA a livello globale non è nota con precisione, perché nella maggior parte dei paesi non esistono adeguati sistemi di sorveglianza. Secondo il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC), ogni anno oltre 3,2 milioni di pazienti in tutta l'Unione Europea sviluppa una ICA, con un numero di decessi direttamente correlati all'infezione stimato in circa 37.000/anno. Per quanto concerne lo scenario italiano, si stima che il 5-8% dei pazienti ricoverati sviluppi una ICA, prevalentemente infezioni dell'apparato genitourinario seguite da quelle della ferita chirurgica, dell'apparato respiratorio e dalle infezioni sistemiche.

Non tutte le ICA sono prevenibili. Oltre ai rischi infettivi direttamente collegati ad alcune procedure e interventi chirurgici, alcune categorie di pazienti presentano un rischio particolarmente elevato di sviluppare una ICA come, ad esempio, quelli con alterazioni delle difese immunitarie: in questi



Fig. 7. Documento di consenso tra Ministero della Salute e Regioni su rischio clinico e rischio infettivo.

casi anche microrganismi a bassa patogenicità e virulenza possono provocare infezioni gravi o letali. Non è un caso, infatti, che le ICA presentino una maggiore frequenza nei pazienti ricoverati in terapia intensiva, negli ustionati, nei candidati o sottoposti a trapianto, nei pazienti oncologici e nei neonati.

Tuttavia, nell'insorgenza delle ICA spesso un ruolo non secondario è rivestito da fattori almeno in parte prevenibili, che riguardano la dimensione strutturale e tecnologica, quella organizzativa e quella professionale. Questo rende indispensabile adottare strumenti per il miglioramento della qualità e della sicurezza assistenziale fra cui possono citarsi, a titolo di esempio: l'igiene delle mani, la riduzione delle procedure diagnostiche e terapeutiche non necessarie, il corretto uso degli antibiotici e dei disinfettanti, la sterilizzazione dei presidi, il rispetto dell'asepsi nelle procedure invasive, l'igiene ambientale, l'utilizzo appropriato della profilassi antibiotica, la profilassi vaccinale (ove possibile), la sorveglianza delle infezioni, le precauzioni standard e di isolamento quando indicate. È fondamentale anche l'informazione e la formazione sulle ICA, che va rivolta non solo agli operatori sanitari, ma anche ai pazienti e caregiver, al fine di costruire e rafforzare un'alleanza virtuosa per contenere il più possibile il rischio infettivo.

Per integrare e utilizzare al meglio le risorse esistenti, in termini di competenze e professionalità, si auspica di focalizzare le azioni su alcuni obiettivi ritenuti prioritari, per i quali l'integrazione tra chi ha funzioni e competenze relative al rischio clinico e chi opera nello specifico ambito del rischio infettivo possa concretamente consentire di ottenere risultati più efficaci ed in tempi più contenuti.

A tale proposito si auspica l'organizzazione di momenti di incontro a livello nazionale con l'obiettivo di identificare gli obiettivi ritenuti prioritari e pianificare azioni comuni per il loro raggiungimento; su questi sarebbe anche opportuno dare indirizzi per azioni integrate a livello regionale e aziendale.

Indipendentemente dal modello organizzativo adottato a livello regionale sulla base della legge 24/2017, è necessario che le Regioni/PA adottino e attuino un programma per la prevenzione e il controllo delle ICA e delle AMR coerente con le evidenze internazionali e con quanto previsto dai piani nazionali (es. PNCAR).

Per fare questo si rende necessario che, sulla base del modello organizzativo assunto dal SSR, ove non ci sia una gestione coincidente, vi sia una stretta integrazione tra il Centro Regionale per la Gestione del

REGIONE LAZIO

Direzione: SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA
Area: RETE OSPEDALIERA E SPECIALISTICA

DETERMINAZIONE (con firma digitale)

N. G16501 del 28/11/2022 Proposta n. 49576 del 28/11/2022

OGGETTO:
Approvazione del "Documento di indirizzo sulle buone pratiche per la prevenzione e il controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA)".

**DOCUMENTO DI INDIRIZZO
SULLE BUONE PRATICHE PER LA
PREVENZIONE E IL CONTROLLO
DELLE INFEZIONI CORRELATE
ALL'ASSISTENZA (ICA)**

Autori del documento: Giuseppe Sabatelli¹; Filippo Berloco²; Marta Ciafi degli Atti³; Alberto Giannotta⁴; Raffaele La Russa⁵; Caterina Offidani⁶; Vincenzo Puro⁷; Massimiliano Raponi⁸; Angelo Sacca⁹; Matteo Scopetti¹⁰; Antonio Silvestri¹¹; Michele Treglia¹²; Giuseppe Vetrugno¹³.

Hanno collaborato alla elaborazione del documento: Antonio Mastromattei⁸; Nadia Nappi¹⁰; Daniela Russetti¹⁰; Paola Scognamiglio¹¹; Alessandra Barca¹²; Fausta Micheletta¹³.

CRRC CENTRO REGIONALE RISCHIO CLINICO

¹Centro Regionale Rischio Clinico Lazio; ²Nomentana Hospital; ³Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; ⁴Policlinico Casilino; ⁵Università degli Studi di Foggia; ⁶ASL Roma 4; ⁷Università Sapienza di Roma; ⁸Università di Tor Vergata di Roma; ⁹Area Rete Integrata del Territorio; ¹⁰Area Autorizzazione Accreditamento e Controlli; ¹¹IRCCS Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani; ¹²Area Promozione della Salute e Prevenzione; ¹³Clinica Nuova Itor.

Fig. 8. Documento di indirizzo della Regione Lazio su prevenzione e controllo delle ICA.

Rischio Sanitario e la Sicurezza del Paziente e la struttura organizzativa referente per ICA e AMR, al fine di generare sinergie, visione unitaria, coerenza nei processi decisionali e nell'azione tra i diversi soggetti responsabili a livello regionale/PA.

Per promuovere programmi efficaci di contenimento del rischio infettivo e in accordo con quanto previsto dal PNCAR, le regioni debbono dotarsi di sistemi di sorveglianza ad hoc. È opportuno, inoltre, che le informazioni derivanti dai sistemi di

sorveglianza delle ICA e dell'antibiotico-resistenza siano affiancate da quelle derivabili da flussi tradizionalmente di interesse dei Centri Regionali per il Rischio Clinico (Fig. 8).

Dott. Antonio Silvestri, Direttore UOSD Qualità, Certificazione e Sicurezza delle Cure - Risk Management, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza:
asilvestri@scamilloforlanini.rm.it

Il ruolo della Microbiologia nella gestione del rischio infettivo: gestire la resistenza agli antimicrobici (AMR) (Sintesi)

C. Fontana

La Medicina moderna ha portato a cambiamenti radicali nell'approccio diagnostico e terapeutico delle malattie infettive¹. Abbiamo vissuto un lungo periodo in cui si era diffusa la convinzione che gli antibiotici avessero decretato la fine delle infezioni. Tuttavia, fu lo stesso Alexander Fleming, vincitore del Premio Nobel per la medicina nel 1945, ad affermare: *“chiunque giochi con la penicillina senza pensare alle conseguenze è moralmente responsabile del decesso di chi morirà per un'infezione sostenuta da un microrganismo resistente alla penicillina”*. Siamo passati dall'era post-antibiotico alla pandemia silenziosa, come è stata definita l'emergenza globale dell'antibiotico-resistenza². L'antibiotico-resistenza è una emergenza globale, che richiede uno sforzo massimo di tipo *one health* per essere contrastata³. Tuttavia, le risorse limitate minacciano la nostra capacità di gestire adeguatamente il problema, tanto che il problema è imponente, in termini di mortalità, soprattutto nelle regioni del terzo mondo. Il rischio infettivo e con esso l'AMR richiedono anche specifiche competenze non solo nei laboratori di microbiologia clinica, ma anche dell'infettivologo e perfino del paziente che deve avere essere informato sui rischi collegati ad un uso non prudente degli antibiotici⁴.

Al laboratorio è richiesto uno sforzo nel continuo aggiornamento dei propri professionisti e delle tecnologie diagnostiche⁵. È ormai evidenza certa che la tempestività nella diagnosi microbiologica impatti in modo importante sull'adeguatezza del trattamento, e quindi sulle possibilità di un *outcome* favorevole del paziente⁶.

I laboratori di Microbiologia sono le prime linee di difesa per il rilevamento di nuove resistenze agli antibiotici, ma nella loro attività devono curare oltre che gli aspetti diagnostici anche la comunicazione efficace con il clinico, per il quale devono svolgere un ruolo di consulenza nella narrazione dell'utilizzo dei nuovi presidi diagnostici, al fine di consentirne un uso ragionato ed appropriato a vantaggio del paziente. Compito del laboratorio è anche quello di mettersi a disposizione del rischio infettivo e in generale dell'*infection control* per contribuire con la propria expertise a contenere la diffusione dei patogeni all'interno delle strutture sanitarie, ma anche per essere propositivi nel mettere in campo percorsi diagnostici terapeutici che possano non solo contenere la diffusione dell'AMR, ma essere proattivi nel contrastarla. In questo senso l'innovazione tecnologica rappresenta il *game changer*. Si pensi per esempio al ruolo che sta assumendo il *Whole Genome Sequencing* nel tracciare le epidemie, ma anche nell'identificare precocemente i nuovi genotipi di resistenza o nel predire la reale circolazione di patogeni e dei loro geni di resistenza, attraverso un approccio metagenomico, anche nell'ambiente⁷. Per affrontare il fenomeno AMR dobbiamo, infatti, uscire dalla logica della dimensione ospedaliera e prendere coscienza che il problema richiede di essere affrontato anche in ambito comunitario, e più in generale nell'ambiente in senso lato e che ognuno di noi deve sentirsi parte di un sistema in cui i nostri singoli comportamenti possono contribuire a limitare la diffusione dei germi multi-resistenti e più in generale nel contrastare il fenomeno dell'AMR.

BIBLIOGRAFIA

1. Sakai T, Morimoto Y. The History of Infectious Diseases and Medicine. *Pathogens*. 2022; 11: 1147.
2. Mahoney AR, Safaee MM, Wuest WM, Furst AL. The silent pandemic: Emergent antibiotic resistances following the global response to SARS-CoV-2. *iScience* 2021; 24: 102304.
3. ECDC. Antimicrobial Resistance in the EU/EEA. A one Health Response. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-eueea-one-health-response>.
4. Messacar K, Parker SK, Todd JK, Dominguez SR. Implementation of Rapid Molecular Infectious Disease Diagnostics: the Role of Diagnostic and Antimicrobial Stewardship. *J Clin Microbiol* 2017; 55: 715-23.
5. Fournier PE, Drancourt M, Colson P, Rolain JM, La Scola B, Raoult D. Modern clinical microbiology: new challenges and solutions. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 574-85.
6. Tiseo G, Brigante G, Giacobbe DR, et al. Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM). *Int J Antimicrob Agents* 2022; 60: 106611.
7. Ko KKK, Chng KR, Nagarajan N. Metagenomics-enabled microbial surveillance. *Nat Microbiol* 2022; 7: 486-96.

Prof.ssa Carla Fontana, Direttore UOC Microbiologia e Banca Biologica, INMI “Lazzaro Spallanzani”, Roma

Per la corrispondenza: carla.fontana@inmi.it

Salute, bene comune e Sicurezza

M. C. Federici

La Sociologia muove dall'apparente semplicità delle cose come Scienza trasversale in cui esistono spazi e linee per divulgare fatti complessi con strumenti metodologicamente e tecnicamente nuovi, al fine di *cum-prendere* i fenomeni umani.

Divulgare significa riflettere sull'ordine dei fenomeni e non meramente presentare i problemi complessi in modo semplice, bensì puntare lo sguardo su ciò che sembra semplice e scontato ma non lo è. La semplicità si configura così la sede della complessità in modo da condurre alla scoperta di scenari altrimenti impensabili, altri modi di osservare la realtà, contribuendo all'aprirsi di nuove prospettive e possibilità operative, una sfida per afferrare il senso delle cose in tutti i modi in cui è concepibile possano evolversi, a cominciare dalle azioni intenzionali e al loro portato inintenzionale e renderci responsabili, non soltanto delle nostre azioni ma anche delle loro conseguenze.

Il termine antico latino di salute rimanda a significati plurali, declinati all'interno dello stesso come "*Commodum*" e "*Utilitas*" dello stare bene. *Salus Salutis*, salute del corpo ma anche mancanza di pericolo, salvezza: i significati del termine rimandano al senso di sicurezza che si origina dal *Bonum* latino come concetto di bene.

I nostri antichi progenitori sentenziavano "*Medicina ad salutem reducere aliquem*".

Salus fu divinità venerata dagli antichi Romani, in stretta relazione con il benessere e la felicità ed anche con lo stato di pace. Divinità di origine sabina, il cui sacello fu rinvenuto sul colle del Quirinale, il suo culto fu abbinato al culto di Esculapio, importato da Epidauro. *Salus* fu identificato con *Hygia*, divenendo a poco a poco nume tutrice del

benessere pubblico e protettrice della salute delle persone.

La Medicina odierna ha rigettato la tradizione mitica legata al culto di *Salus*, così facendo ha negato la valenza delle procedure e delle pratiche che non avevano nulla di magico, ma funzionavano in chiave psicosomatica come le abluzioni, le interdizioni di alcuni alimenti, i digiuni le preghiere e la meditazione.

L'antica sapienza della natura, interpretata dalla civiltà contadina, segnatamente femminile, in tutte le culture, contrastando le malattie e favorendo l'elaborazione del lutto, si è avvalsa del confronto umano tra cielo e terra, tempo e spazio.

Nelle nostre società, le definizioni e le condotte sociali relative alla salute e alla malattia dipendono, in larga misura, dall'orientamento della scienza medica e delle strutture sanitarie, mettendo così in evidenza anche rilevanti differenze nei territori nazionali e internazionali.

"Riparare i viventi" ripercorre il concetto del "*Tikkun ha olam*", la riparazione del mondo.

Durante la recente pandemia abbiamo scoperto le nostre fragilità che credevamo di aver sconfitto con l'affidarsi alla scienza e al suo progresso ma, al tempo stesso, è entrata in crisi la sicurezza dell'affidarsi alla scienza salvifica che, agli inizi della pandemia, non è riuscita a salvare molte vite.

Nel caso del medico, a queste valutazioni si aggiunge l'aspetto fiduciario della relazione medico-paziente e della coerenza che il medico stesso è tenuto a tenere per rendere duraturi i rapporti con il malato o con coloro che ricorrono ai suoi consigli. La fiducia si accumula come una sorta di capitale che

deve essere costantemente coltivato e impegnato.

Perché si sviluppi un rapporto fiduciario è necessaria una certa familiarità, come si verifica con il medico di base o lo specialista di riferimento. La fiducia è una sorta di conoscenza induttiva e/o una sospensione di giudizio che attenua l'intensità dell'incertezza. Seguendo questo percorso, il rischio è il ponte che si deve attraversare ogni volta che si decide di affidarsi ad un medico di fiducia. La fiducia si rappresenta così come un'aspettativa di esperienze con valenza positiva per colui che in condizioni di incertezza, la malattia, si rivolge al medico con un carico cognitivo ed emotivo che gli permette di superare la soglia della pura speranza.

La gravità della delusione dell'aspettativa fiduciaria riposta nel medico, dipende dalla gravità ma anche dalla percezione, come effetto della decisione di concedere la fiducia. Ci sono poi casi, per es. il coma da incidente, in cui si verifica un passaggio dalla fiducia alla speranza.

Il legame sociale che si instaura nel rapporto medico-paziente rimanda ad uno stato rassicurante che deriva dalla persuasione dell'affidabilità del medico stesso da parte del paziente. La figura del medico, ben disposto verso il soggetto dialogante, influisce positivamente sul comportamento di colui che si rivolge a lui, favorendo la diminuzione delle inquietudini legate allo stato di malattia. Si tratta di un atteggiamento simile alla "fiducia di base" che coltiva il bambino accolto e amato, atteggiamento che gli consente di acquisire quella sicurezza che favorisce la crescita e l'apprendimento. Il venir meno di questo quadro fiduciario può avere ripercussioni gravi sull'andamento della malattia e sull'efficacia delle cure.

La fiducia nel medico curante, referente singolare, è fondamentale ma ad essa si aggiunge oggi la fiducia nelle strutture

sanitarie. La fiducia è un aspetto fondamentale della vita sociale e si riflette sulle aspettative che si nutrono, ma anche sulle informazioni che si possiedono e che si possono assumere attraverso i siti specializzati. La fiducia si sviluppa all'interno di relazioni responsabili che permettono di non mettere in discussione l'operato del medico e della struttura sanitaria in cui opera.

Nell'epoca della trasparenza digitale, del "live" e dell'accesso globale alle informazioni, il peso della fiducia nella vita quotidiana è molto aumentato sia dal punto di vista personale, sia dal punto di vista sistemico. Il processo comunicativo sconta "la chiusura", in senso proprio e in senso figurato, e si riconverte in brevi traiettorie egotiche che si riavvolgono su sé stesse.

Il potere "buono" della rete, in questa contingenza temporale segnata dai postumi della pandemia e dal conflitto al centro dell'Europa, arriva a negare la realtà e crea un "nemico" che possa permettere di individuare la consapevolezza di sé, trasformando il senso dell'umano nella relazione e nella dittatura dell'io fino alla difesa del particolarismo.

Alla base di questi processi ci sono le narrazioni basate sul sensazionalismo che fanno riferimento a realtà particolari legate a complottismi di varia natura nel solipsismo comunicativo.

La caduta della fiducia nella scienza e nella figura tradizionale del clinico ha origine nella mancanza del legame sociale necessario perché la relazione si sviluppi, da un lato per l'eccessiva iperspecializzazione e per l'uso estremo di affidarsi alla tecnologia; dall'altro per l'apertura a pratiche di cura alternative alla Medicina tradizionale occidentale, come la Medicina ayurvedica, omeopatica, cinese, ecc..

Il negare, senza assimilazione, le antiche pratiche rituali, sostituendole con un eccesso di tecnologia che spesso omette il contatto

fisico (la visita, la palpazione, ecc.) ha prodotto una grave crisi fiduciaria che ha avuto il suo acme nel movimento di Di Bella, nei No-Vax, per citare alcuni casi. L'empatia è contatto di pelle, processo in cui i sentimenti si esprimono nei gesti e nelle mani, nel movimento del corpo, nella distanza sociale. È un processo mentale, un cammino che porta ad osservare noi stessi con lo sguardo altrui.

Emmanuel Lévinas, filosofo di origine lituana vissuto in Francia, sosteneva che una persona guarda colui che lo può aiutare e gli fa dono di riconoscerlo come un fratello.

La Medicina si candida come unico Sapere scientifico che concerne il corpo, togliendo legittimità a tutti gli altri Saperi siano essi religiosi, magici, di tradizione popolare, economici con una progressiva medicalizzazione delle nascite, della morte e della cura in genere, dei bambini, delle donne e degli anziani in particolare.

La Medicina diventa progressivamente scienza degli attori sociali non malati, in ottica preventiva, togliendo significato alle zone simboliche del corpo umano come i capelli, gli organi genitali, il naso, gli occhi, il sangue, ritenuti in passato rivelatori dello stato mentale e fisico di una persona sulla base della Fisiognomica tradizionale, in una integrità psicofisica che si è frantumata in una iperspecializzazione medica affidata in larga misura alla tecnologia.

D'altra parte questo stato dell'arte ha consentito a larghi strati della popolazione di accedere alle cure mediche cui precedentemente erano esclusi, con il vantaggio di riconoscere e definire malattie che un tempo erano celate, come quelle veneree e quelle mentali, con un deciso orientamento verso la prevenzione.

I bisogni sociali, in particolare il bisogno di salute, hanno un forte valore simbolico oltre che materiale. Non è possibile separare il corpo dalla percezione di sé, ma esiste anche il rapporto sociale che produce il

bisogno e ne determina il valore simbolico e il modo per soddisfarlo.

Esistono comportamenti in cui la libertà di scelta è ampia come il fumo, il consumo di alcool e di droghe, l'abuso di cibo ma anche comportamenti in cui la libertà degli attori sociali è condizionata dall'esistenza di strutture e di servizi quali attività sportive, centri di interesse e di stimolo culturale, opportunità relazionali, soltanto per fare alcuni esempi, e ancora comportamenti in cui i margini di scelta personale e di prevenzione sono scarsi e vale l'azione collettiva, come si verifica nel caso dell'inquinamento ambientale.

La pandemia ha prodotto un elevato consenso verso Valori ecologici e post consumistici, a volte anche anti-industriali, con una forte attenzione all'efficienza fisica e alla salute, oltre a importanti mutamenti relativi all'aspetto estetico, alle forme del vivere e alle forme dell'abbigliamento. È aumentata la cura diretta verso le relazioni sociali primarie a partire dalla famiglia, ma anche verso i legami sociali più stretti e le amicizie, il vicinato, e si registra una crescente aspirazione al benessere e alla sicurezza. A questo si aggiunga, rinforzando l'efficacia di quanto sopra, che alcuni studi di Neuroscienze condotti da Philipp Tobler, attestano che i gesti di generosità hanno effetti positivi sul cervello, favorendo il benessere delle persone.

Si configura pertanto di primaria importanza la funzione del soddisfacimento dei bisogni che, come si è evidenziato, mutano con il mutare delle condizioni storiche e culturali.

Ora possiamo considerare la salute un bene primario che produce effetti di benessere immateriale. Per ottenere uno stato di benessere è necessario curare lo stile di vita, prevenire con una corretta igiene di vita, consumare farmaci, avere accesso ai servizi sanitari di prevenzione e alle strutture sociosanitarie sul territorio.

La salute può essere considerata un Bene comune, soprattutto nei sistemi socio sanitari che si riconoscono nel paradigma di lord Beveridge, dell'assistenza sanitaria pubblica. Bene comune è tutto ciò che è ritenuto atto a soddisfare un bisogno.

Fu Antonio Genovesi, nell'ultimo periodo della sua vita, che nelle "Lezioni di Commercio" del 1766-1767 per primo argomentò di beni comuni in senso economico e giuridico, considerati cose comuni che possono essere oggetto di diritti, come beni atti a soddisfare un bisogno. In Economia i Fisiocratici, per es. Quesnay, ritengono beni comuni soltanto quelli che si possono scambiare, definizione su cui concorda la maggior parte degli economisti.

Fu la Scuola Austriaca, segnatamente Menger, che mise in luce il concetto di limitatezza o rarità dei beni comuni, paradigma che possiamo estrapolare oggi nel campo della salute, un bene che non è illimitato bensì fondato sulle differenze di rapporto tra fabbisogno e quantità/qualità del bene disponibile.

Salute come bene comune nel tempo ha subito e subisce variazioni notevoli rispetto ai beni che concorrono al suo esercizio ma anche, direi soprattutto, rispetto alla percezione individuale dell'essere in salute. Nel primo caso ha effetti sui bilanci pubblici, sui profitti privati delle aziende farmaceutiche e di produzione di apparecchiature medicali, ecc.; nel secondo caso appaga un bisogno di ordine generale, il benessere, l'equilibrio psico-fisico delle persone.

La salute, esattamente come altri beni comuni, non è un bene durevole. Un recente sondaggio IPSOS identifica tra le preoccupazioni degli italiani la salute e la sicurezza in una fascia mediana di urgenza, mentre lavoro ed economia, welfare e assistenza occupano i primi due posti sia a livello locale, sia a livello nazionale. Va però evidenziato come welfare e assistenza

riguardano anche il settore salute. A questo sondaggio si ritiene opportuno aggiungere, per completezza di analisi, la valutazione dell'annuale "Rapporto Censis" che fa riferimento ad una diffusa malinconia che pervade gli italiani, non rabbia o rancore ma tristezza e rassegnazione.

Il disincanto rispetto alla possibilità di avere un Paese più dinamico nel quale si riducano le disuguaglianze e si rimetta in moto "l'ascensore sociale", si esprime nella sfiducia, nella convinzione di essere lasciati soli, abbandonati a sé stessi. Questo Habitus mentale favorisce la ricerca di soluzioni alternative a quelle tradizionali, anche nel campo della cura.

Nella tarda modernità si palesa la nuova centralità del corpo anche come portato delle mutate relazioni intergenerazionali e di genere che contribuiscono a rendere il corpo un elemento di costruzione identitaria che non deve invecchiare, non deve conoscere l'ingiuria delle malattie, deve allontanare dal vissuto il disfacimento della morte.

Io sono io = io sono il mio corpo, il mio corpo è la mia immagine del mondo. Allontanare il dolore e la sofferenza da sé significa allontanare il dolore e la sofferenza dalla propria circostanza, parafrasando Ortega y Gasset.

La modernità ha "inventato" la giovinezza, un tempo sospeso tra infanzia e adultità che non esisteva nella società tradizionale, la postmodernità cerca di renderla più lunga fino a scindere l'età esteriore dall'età biologica.

Il corpo può essere manipolato, ristrutturato, reso diverso secondo modelli mutevoli, costruito come strumento di socialità e di una vita "buona", rieditando il paradigma greco di Platone in cui Etica/bontà ed Estetica/bellezza sono convergenti e conseguenti. La tecnologia contemporanea in Medicina ha diffuso la convinzione che sia possibile creare il proprio corpo attraverso la Chirurgia sia dal punto di vista estetico, sia da

quello funzionale con il trapianto di organi, le donazioni di sperma, ovuli e organi, gli apporti farmacologici, ecc..

Paternità e maternità, vecchiaia, memoria, emozioni, percezioni della realtà sono e saranno oggetto di mutazioni antropologiche.

L'uso della tecnologia in Medicina attesta che essa si configura un "prodotto" che funziona e incide direttamente sulla professionalità del medico, riduce il tempo della diagnosi e dell'intervento terapeutico o chirurgico e la sua dimensione è quella del presente.

La malattia è uno stato di diminuita efficienza ancora compatibile con la vita, una sorta di "derivazione" da una situazione di benessere e di equilibrio. Essa si configura come uno stato transitorio verso la salute o verso la morte.

La Medicina opera oggi come "tecnica della salute", non più come strategia di ascolto compatibile con lo stato di equilibrio psico-fisico delle persone. Il concetto di malattia implica una varietà di quadri, alterazioni di determinate funzioni e di determinati organi. Questa alterazione incide su un tipo biologico in maniera differente da caso a caso.

La Scienza medica come Corpus scientifico e tecnico, è di fronte ad una fenomenologia specifica da comparare con il quadro clinico che fa il medico, da un lato ricercatore, dall'altro uno sperimentatore spesso in trincea, ovvero in situazioni limite.

Salute non è soltanto una piena efficienza funzionale ma, come si è cercato di dimostrare, anche una condizione di equilibrio relazionale in contesti interpersonali e sociali che necessita di ascolto e di empatia, di rielaborazione di antiche pratiche.

Tali condizioni dipendono dai contesti culturali e non possono essere esaurite nella categoria medica, bensì fanno riferimento ad un contesto più ampio che spazia da quello culturale, immaginario e segnico, a quello amministrativo giuridico e budgetario, ma è proprio nel contesto culturale e segnico che può "smorzare" il rischio clinico di un allontanamento o di un rifiuto della cura tradizionale ed esporre al rischio di un'accelerazione di esiti letali come la morte e l'invalidità per rifiuto delle cure. È bene sottolineare che il rischio sociale si genera in mancanza di legami di solidarietà e di comunità, aumentando il sentimento di paura.

Il rischio sociale esprime la difficoltà di combinare le sfide, i bisogni e i fini sociali con le risorse e i mezzi a disposizione. La caduta della fiducia nella Medicina e nei medici potrebbe condurre ad ulteriori disuguaglianze, a brutalità crescenti che non salvaguardano la vita e i diritti umani.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Educazione Sanitaria e Medicina preventiva. Vol. 7, n. 1. Roma: Il Pensiero Scientifico, 1984.

Federici MC. Dove fondano le libertà dell'uomo. Roma: Borla, 1990.

Federici MC. Azione umana e rischio sociale. Sicurezza e insicurezza alla prova delle teorie sociologiche. In "Studi di Sociologia" 1, 2017.

Pareto V. Manuale di Economia politica. Milano: Società Editrice Libreria, 1906.

Prof.ssa Maria Caterina Federici, Professore Ordinario Università degli Studi di Perugia; CEAQ Sorbonne

Per la corrispondenza:
mariacaterina.federici@unipg.it

Malattie demielinizzanti: nuovi paradigmi di diagnosi e trattamento (Sintesi)

Moderatore: Claudio Gasperini

C. Gasperini, C. Tortorella, L. Prosperini

La Sclerosi Multipla (SM) e le patologie ad essa correlate, ovvero la Neuromielite Ottica (NMO) e la malattia da anticorpi anti-MOG (MOGAD), rappresentano un gruppo di malattie demielinizzanti del Sistema Nervoso Centrale accomunate da meccanismi neuro-infiammatori e neuro-degenerativi a genesi autoimmunitaria. Dal punto di vista patogenetico, non è stato mai identificato uno specifico anticorpo associato a SM, che è quindi considerata una malattia causata da linfociti T autoreattivi; al contrario, per NMO e MOGAD sono stati identificati specifici autoanticorpi diretti contro acquaporina-4 (AQP-4) e contro la proteina oligodendrocitaria della mielina (MOG), rispettivamente. Sebbene queste patologie abbiano aspetti diagnostici ben definiti, in alcuni casi la diagnosi differenziale può risultare difficoltosa, fermo restando – dal punto di vista epidemiologico – la netta predominanza della SM rispetto alle altre due patologie: la prevalenza è 200-300 casi ogni 100.000 abitanti per la SM contro 2-3 casi ogni 100.000 abitanti per NMO e MOGAD¹.

Potenzialmente, la SM può esordire a qualsiasi età, ma è più comunemente diagnosticata nel giovane adulto tra i 20 e i 40 anni; sono molto rare (meno del 5% di tutti i casi) le forme ad esordio pediatrico, mentre negli ultimi anni si è assistito ad un aumento dei casi ad esordio “tardivo”, ossia dopo i 50 anni di età. Poiché rappresenta la principale causa di disabilità neurologica progressiva nella popolazione giovane-adulta, negli ultimi decenni sono stati compiuti enormi sforzi per

ottenere delle terapie efficaci a prevenire l’accumulo della disabilità².

La diagnosi precoce è fondamentale per iniziare subito una terapia che deve essere adeguata al profilo prognostico, alla luce delle oramai consolidate evidenze dell’insorgenza del danno neuro-degenerativo fin dalle primissime fasi di malattia³. L’evoluzione dei criteri diagnostici, basati essenzialmente sui criteri di disseminazione nello spazio e nel tempo delle lesioni demielinizzanti⁴, ha prodotto un netto anticipo della diagnosi rispetto al passato, grazie al ruolo centrale assunto della Risonanza Magnetica (RM) di encefalo e midollo spinale⁵. La RM si è infatti dimostrata esame cruciale dopo un primo evento neurologico suggestivo di demielinizzazione del SNC, non solo per confermare il sospetto diagnostico ed escludere patologie alternative (criterio della “*no better explanation*”), ma anche per formulare un giudizio prognostico sulla possibile evoluzione della patologia⁶.

L’ampia e crescente di disponibilità di farmaci in grado di modificare il decorso di malattia con differenti meccanismi di azione (immunomodulanti e immunosoppressori selettivi) e varie vie di somministrazione (orali, sottocute, endovena), ha reso possibile la formulazione di algoritmi terapeutici sempre più personalizzati, onde ottimizzare il rapporto beneficio-rischio dei farmaci stessi, ossia garantire il massimo controllo sull’attività di malattia e nel contempo minimizzare i rischi ad essi connessi⁷.

A differenza della SM, il panorama terapeutico di NMO e MOGAD è molto povero. Fino a pochissimi anni fa, non esistevano trattamenti specificamente approvati, per cui si spesso si ricorreva a farmaci *off-label*. Più recentemente, sono stati approvati alcuni anticorpi monoclonali mirati a bloccare i meccanismi patogenetici alla base della NMO⁸.

Nonostante il progresso delle terapie farmacologiche per la cura delle malattie demielinizzanti del SNC, il recupero funzionale dalla disabilità ad esse associata rimane un *unmet need*. I farmaci disponibili ad oggi sono molto efficaci nella prevenzione della disabilità, ma nulla possono sulla perdita di funzione causata dalla neuro-infiammazione e dalla neuro-degenerazione. Non esistono ad oggi farmaci “ricostruttivi”, per cui la neuro-riabilitazione deve necessariamente essere inserita nel percorso terapeutico per la gestione di queste patologie⁹. La neuro-riabilitazione sfrutta la capacità intrinseca del SNC di andare incontro a modificazioni strutturali e funzionali in risposta non solo a stimoli fisiologici ed ambientali, ma anche ad eventi patologici. Ancora una volta la RM si è rivelata fondamentale per comprendere i correlati neuro-anatomici sottesi al recupero funzionale indotto dalla neuro-riabilitazione, grazie a tecniche non-convenzionali in grado di spiegare l’effetto di diversi approcci riabilitativi sulle strutture cerebrali colpite dalla SM¹⁰.

In conclusione, lo scenario delle malattie demielinizzanti del SNC è radicalmente cambiato negli ultimi anni: i progressi nel campo della diagnosi e trattamento precoce della SM, l’opportunità di farmaci specifici per la NMO e la possibilità di una neuro-riabilitazione mirata alla promozione del recupero funzionale hanno aperto nuove prospettive per ottenere percorsi di cura sempre più efficaci, ridurre la disabilità e migliorare sostanzialmente la qualità di vita delle persone colpite.

BIBLIOGRAFIA

1. Barometro della Sclerosi Multipla e patologie correlate 2022. Associazione Italiana Sclerosi Multipla. ISBN 978-88-7148-157-9.
2. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018; 391: 1622-36.
3. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, et al. International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol* 2023; 22: 78-88.
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162-73.
5. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2021; 20: 653-70.
6. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 287-300.
7. Cree BAC, Hartung HP, Barnett M. New drugs for multiple sclerosis: new treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2022; 35: 262-70.
8. Wallach AI, Tremblay M, Kister I. Advances in the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Clin* 2021; 39: 35-49.
9. Beer S, Khan F and Kesselring J. Rehabilitation interventions in multiple sclerosis: An overview. *J Neurol* 2012; 259: 1994-2008.
10. Prosperini L, Di Filippo M. Beyond clinical changes: Rehabilitation-induced neuroplasticity in MS. *Mult Scler* 2019; 25: 1348-62.

Prof. Claudio Gasperini, UOC Neurologia e Neurofisiopatologia, AO San Camillo-Forlanini, Roma

Dott.ssa Carla Tortorella, Dott. Luca Prosperini, UOSD Malattie Degenerative del Sistema Nervoso, AO San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza:

cgasperini@scamilloforlanini.rm.it

Conferenza

31 gennaio 2023

La sindrome coronarica cronica. La nuova impostazione della malattia coronarica

A. Boccanelli

Il vecchio inquadramento della malattia coronarica come “coronaropatia stabile” e “sindrome coronarica acuta” (SCA o ACS-*acute coronary syndrome*) è stato sostituito, nelle linee guida più recenti della Società Europea di Cardiologia (ESC)¹ dalla dicitura “Sindrome coronarica cronica” in contrapposizione alla forma acuta. Nelle linee guida attuali, si identificano sei possibili scenari clinici di più frequente riscontro:

1. pazienti con sospetta coronaropatia e sintomi anginosi e/o dispnea “stabili”;
2. pazienti con scompenso cardiaco di nuova insorgenza e coronaropatia sospetta;
3. pazienti sintomatici o asintomatici con sintomi stabilizzati a meno di un anno da una sindrome coronarica acuta o pazienti dopo una rivascolarizzazione recente;
4. pazienti sintomatici o asintomatici dopo un anno dalla diagnosi iniziale o rivascolarizzazione;
5. pazienti con angina e sospetta malattia vasospastica o microvascolare;
6. soggetti asintomatici in cui la coronaropatia sia diagnosticata nel corso di uno screening.

L'angina stabile si verifica quando l'ischemia miocardica è causata da una stenosi fissa di origine aterosclerotica di una o più arterie coronarie epicardiche. In alcune circostanze, l'angina si verifica quando l'ischemia miocardica è causata da uno spasmo coronarico con o senza disfunzione endoteliale. L'angina microvascolare si

riferisce all'assenza di ostruzione di un'arteria coronaria epicardica e, in questo caso, l'ischemia può essere causata da disfunzione e infiammazione microvascolare e/o endoteliale.

Nel corso delle ultime decadi, a seguito dell'introduzione di farmaci, quali le statine, capaci di stabilizzare la placca aterosclerotica, sempre più la malattia coronarica tende alla cronicizzazione. Questa modifica della struttura di placca si è tradotta in una riduzione degli infarti con soprasslivellamento del tratto ST (STEMI) ed in un aumento degli infarti con meccanismo non trombotico, ma emodinamico, più tipico della fragilità e comorbilità delle fasce più avanzate della popolazione. Inoltre, il proliferare delle procedure di rivascolarizzazione, chirurgiche o interventistiche, ha moltiplicato il numero di pazienti con alle spalle una storia di acuzie della coronaropatia.

Sia di esempio la lunga storia del caso clinico, simile a tanti altri, riassunto di seguito:

A.S. 79 aa

- (1992) - **48 aa**: Infarto miocardico inferiore;
- (1992 e 1993) – 49 aa: angioplastica in due tempi sulla discendente anteriore. Cardiomiopatia ischemica dilatativa;
- (2007) – 63 aa: Verifica coronarografica con pervietà degli stent su IVA;
- (2012) – 68 aa: Impianto di defibrillatore con terapia di resincronizzazione;
- (9/2014) – 70 aa: Nuova angioplastica su arteria discendente anteriore;

- (4/2015) – 71 aa: Riparazione valvolare mitralica;
- (6/2015) – 71 aa: Fibrillazione atriale cronica. Ablazione transcateretere di tachicardia ventricolare;
- (9/2019) - **75 aa**: inserimento di Entresto in terapia;
- 2022 – **sta bene**.

Nel corso degli anni, si è potuto constatare che una terapia medica ben condotta può garantire una prognosi a distanza eccellente, anche a confronto con le procedure di rivascolarizzazione. Lo studio ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches*)^{2, 3} ha confrontato una strategia di gestione iniziale invasiva rispetto ad una iniziale conservativa in pazienti con malattia coronarica cronica e ischemia moderata o grave, senza differenze nella maggior parte degli esiti durante un periodo medio di 3,2 anni.

L'aumento della sopravvivenza ottenuto grazie all'uso delle moderne terapie ha generato una popolazione in cui, al di là degli 80 anni, il 20% delle femmine e il 35% dei maschi ha qualche forma di malattia coronarica.

Nelle ultime decadi del secolo scorso si è assistito, in Italia, ad un crollo della mortalità per malattia coronarica. Secondo Palmieri e

Coll.⁴ questo fenomeno è dovuto soprattutto al miglioramento dei fattori di rischio (in misura del 58%), soprattutto ipertensione e ipercolesterolemia, e al miglior trattamento della malattia coronarica (in misura del 40%).

Con il conseguente invecchiamento della popolazione dei coronaropatici, hanno assunto maggiore rilevanza clinica la comorbidità e la multimorbidità, che determinano quadri clinici complessi, presentazioni cliniche atipiche, maggiori difficoltà diagnostiche e difficoltà di trattamento a causa della polifarmacoterapia e inerente rischio di effetti collaterali.

Nuovi dati e nuove evidenze che hanno indotto a modificare le linee guida

L'avanzamento tecnologico delle indagini per immagini e la mutata prevalenza della malattia coronarica hanno comportato notevoli revisioni degli algoritmi diagnostici.

La probabilità pre-test (PPT) di malattia coronarica (CAD) basata su età, sesso e natura dei sintomi ha subito importanti revisioni. Inoltre, è stato introdotto un nuovo concetto, ovvero quello di "Probabilità clinica di CAD" che utilizza anche i vari fattori di rischio di CAD come modificatori della PPT. Di conseguenza, è stata aggiornata l'applicazione di vari test diagnostici in diversi gruppi di pazienti (Tab. 1).

<i>Probabilità basata sul sesso, età e sintomatologia</i>	
<i>Riducono la probabilità</i>	<i>Aumentano la probabilità</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Ecg da sforzo normale - Assenza di calcio coronarico con TC (punteggio Agatston=0) 	<ul style="list-style-type: none"> - Fattori di rischio per malattia cardiovascolare (MCV) (dislipidemia, diabete, ipertensione, abitudine al fumo, storia familiare di MCV) - Alterazioni ecg a riposo (alterazioni dell'onda Q o del tratto ST-T) - Disfunzione ventricolare sinistra sospetta per coronaropatia - Ecg da sforzo anormale - Calcio coronarico alla TC

Tab. 1. Determinanti della probabilità di malattia coronarica.

L'approccio diagnostico può essere sintetizzato in sei fasi. Il primo passo è valutare i sintomi e i segni, per identificare i pazienti con possibile angina instabile o altre forme di SCA (*fase 1*). Nei pazienti senza angina instabile o altre forme di SCA, il passo successivo è valutare le condizioni generali e la qualità della vita del paziente (*fase 2*). Vengono valutate le comorbidità che potrebbero potenzialmente influenzare le decisioni terapeutiche e vengono considerate altre potenziali cause dei sintomi. La *fase 3* include test di base e valutazione della funzione ventricolare sinistra. Successivamente, viene stimata la probabilità clinica di CAD ostruttiva (*fase 4*) e, su questa base, vengono praticati test diagnostici a pazienti selezionati per stabilire la diagnosi di CAD (*fase 5*). Una volta confermata la diagnosi di CAD ostruttiva, verrà determinato il rischio di eventi del paziente (*fase 6*) al fine delle successive decisioni terapeutiche.

La probabilità di CAD ostruttiva è influenzata dalla prevalenza della malattia nella popolazione studiata, nonché dalle caratteristiche cliniche del singolo paziente. È possibile utilizzare un semplice modello predittivo per stimare la probabilità pre-test di CAD ostruttiva in base all'età, al sesso e alla natura dei sintomi. Nei dati derivati dallo studio PROMISE (*Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain*), il 50% dei pazienti precedentemente classificati come aventi una probabilità intermedia di CAD ostruttiva è stato riclassificato a una PPT

<15% secondo il nuovo calcolo⁵. Nei dati derivati dall'analisi aggregata⁶, il 57% di tutti i pazienti è stato classificato con una PPT <15%. A seguito della riclassificazione della PPT, si è reso necessario rivedere la sequenza dei test diagnostici in accordo con la probabilità di malattia. Se si riflette, ad esempio, che un paziente di età superiore ai 70 anni con sintomi definiti "tipici" ha una probabilità di malattia del 62% se maschio e del 27% se femmina, si comprende come il margine di errore possa essere relativamente grande (Tab. 2).

Quando la PPT è del 5-15% e la probabilità che un test sia falsamente positivo aumenta, occorre prendere in considerazione la preferenza del paziente, le risorse locali e la disponibilità di test. Si può presumere che i pazienti con una PPT ≤5% abbiano una probabilità così bassa di malattia che i test diagnostici dovrebbero essere eseguiti solo per motivi convincenti. L'implementazione dei nuovi criteri di probabilità indica inoltre che i pazienti non dovrebbero essere indirizzati di routine direttamente alla valutazione invasiva, a meno che i dati clinici o di altro tipo non indichino un'elevata probabilità di CAD ostruttiva.

Nei pazienti in cui la rivascolarizzazione è da considerare futile a causa di comorbidità e qualità complessiva della vita, la diagnosi di CAD può essere fatta clinicamente, limitandosi alla sola terapia medica. Se la

Età	Sintomi tipici		Sintomi atipici		Non angina		Dispnea	
	M	F	M	F	M	F	M	F
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

Tab. 2. Probabilità pre-test di malattia coronarica in pazienti con angina o dispnea e sospetto di malattia coronarica.

presenza di CAD è incerta, è ragionevole stabilire la diagnosi utilizzando l'imaging funzionale non invasivo per ischemia miocardica prima del trattamento.

Nei pazienti con elevata probabilità clinica di CAD e sintomi che non rispondono alla terapia medica o angina tipica a basso livello di esercizio e una valutazione clinica iniziale (compreso l'ecocardiogramma e, in pazienti selezionati, l'ECG da sforzo) che indica un alto rischio di eventi, è bene procedere direttamente allo studio coronarografico invasivo senza ulteriori test diagnostici. In tali circostanze, l'indicazione alla rivascularizzazione dovrebbe basarsi su un'appropriata conferma invasiva del significato emodinamico di una eventuale stenosi^{7,8}.

Sta progressivamente assumendo un ruolo di maggiore importanza l'angioTC coronarica, soprattutto in presenza di una PPT medio-bassa. Tuttavia, in presenza di stenosi stimate tra il 50% e il 90% all'ispezione visiva, si rende necessario valutarne il significato funzionale, in quanto non sempre inducono ischemia miocardica. Pertanto, in questi casi, si raccomandano test funzionali non invasivi o invasivi per un'ulteriore valutazione della stenosi rilevata mediante angioTC coronarica.

Ruolo dell'elettrocardiogramma da sforzo

L'ECG da sforzo ha un potere diagnostico inferiore rispetto alle tecniche di imaging e ha un potere limitato per escludere o diagnosticare la presenza di una coronaropatia ostruttiva⁹. Recenti studi clinici randomizzati hanno confrontato gli effetti di strategie diagnostiche basate sull'ECG da sforzo o su un test diagnostico per immagini^{10, 11}. Questi studi hanno dimostrato che l'aggiunta di angioTC coronarica o imaging funzionale chiarisce la diagnosi, consente di indirizzare terapie e interventi preventivi e riduce potenzialmente il rischio di infarto miocardico rispetto a un ECG da sforzo. Pertanto, attualmente è

raccomandato l'uso di un test diagnostico per immagini invece dell'ECG da sforzo come test iniziale per la diagnosi di CAD ostruttiva. Si può continuare ad utilizzare il test ergometrico come indagine iniziale qualora non siano disponibili le tecniche di imaging, tenendo in debito conto il rischio di falsi negativi o positivi. Il test da sforzo, ovviamente, può servire da completamento funzionale per un test di imaging o per giudicare altri parametri, come l'inducibilità di aritmie, le variazioni pressorie, la tolleranza allo sforzo.

La TC coronarica è il test da preferire nei pazienti con inferiore probabilità clinica di CAD, nessuna precedente diagnosi di CAD e caratteristiche associate a un'alta probabilità di buona qualità dell'immagine; rileva l'aterosclerosi coronarica subclinica, ma può anche escludere con precisione una CAD sia anatomicamente che funzionalmente significativa.

Al fine di poter prendere decisioni sulla rivascularizzazione, nella maggior parte dei pazienti è necessaria una valutazione funzionale dell'ischemia (non invasiva o invasiva). Pertanto, i test funzionali non invasivi possono essere preferiti nei pazienti all'estremità superiore dell'intervallo di probabilità clinica, se è probabile la rivascularizzazione o il paziente ha già una diagnosi di CAD.

L'ecocardiografia da sforzo o l'imaging perfusionale SPECT possono essere combinati con il test da sforzo e possono essere preferiti se sono considerate importanti informazioni aggiuntive disponibili dal test da sforzo.

Test invasivi

Lo studio coronarografico si può rendere necessario quando i test non invasivi siano inconcludenti o quando la valutazione non invasiva faccia sospettare un elevato rischio di eventi per decidere sulla opzione di rivascularizzazione¹².

Nei pazienti con elevata probabilità clinica di CAD e sintomi che non rispondono alla terapia medica o con angina tipica a basso livello di esercizio e la valutazione clinica iniziale indica un rischio di eventi elevato, può essere ragionevole praticare direttamente la coronarografia senza una precedente stratificazione del rischio non invasiva per identificare lesioni potenzialmente suscettibili di rivascolarizzazione. Nei pazienti in cui occorre valutare l'importanza funzionale di una stenosi occorre integrare con un esame funzionale (FFR- *Fractional Flow Reserve*), specialmente nei pazienti con stenosi coronariche del 50-90% o malattia multivasale.

Le cure della sindrome coronarica cronica

I caposaldi del trattamento della SCC sono:

- modifica del rischio;
- terapia ottimale secondo linee guida;
- terapie finalizzate alla prevenzione di infarto e morte;
- terapie per alleviare i sintomi;
- rivascolarizzazione.

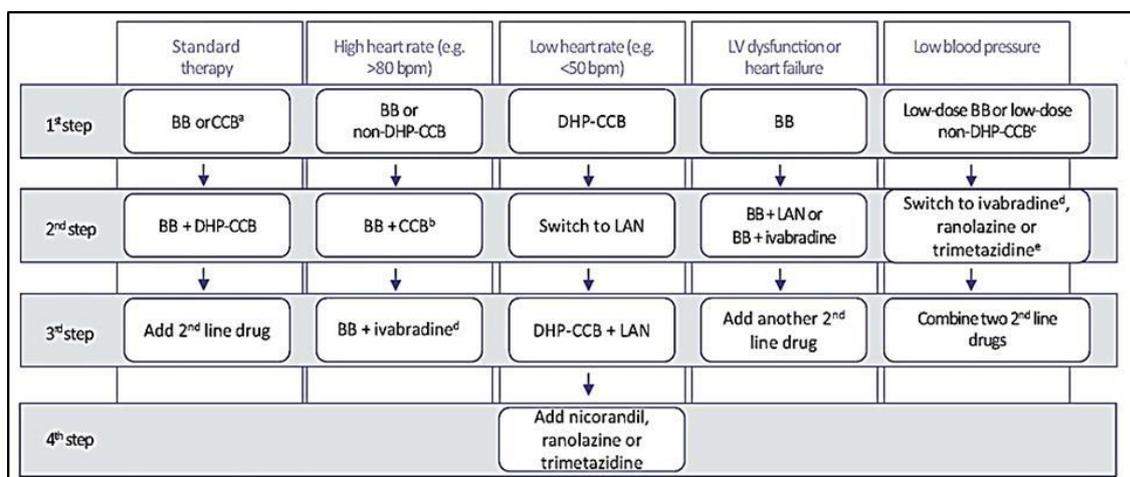
Gli obiettivi della gestione farmacologica dei pazienti con SCC sono la riduzione dei sintomi anginosi e dell'ischemia indotta dall'esercizio e la prevenzione degli eventi cardiovascolari.

L'immediato sollievo dei sintomi anginosi, o la prevenzione dei sintomi in circostanze che possono provocare angina, si ottiene solitamente con formulazioni di nitroglicerina ad azione rapida. I farmaci anti-ischemici, ma anche i cambiamenti nello stile di vita, l'esercizio fisico regolare, l'educazione del paziente e la rivascolarizzazione, svolgono tutti un ruolo nel ridurre al minimo o eliminare i sintomi a lungo termine (prevenzione a lungo termine).

La prevenzione degli eventi cardiovascolari ha come obiettivo l'infarto miocardico e la morte associati a CAD, e si concentra principalmente sulla riduzione dell'incidenza di eventi trombotici acuti e sullo sviluppo di disfunzione ventricolare.

Sono pertanto due le categorie farmacologiche suggerite dalle Linee Guida:

1. terapie che rallentano la malattia aterosclerotica, riducono la possibilità di infarto miocardico e riducono la mortalità a lungo termine: Antiaggreganti, beta bloccanti, antagonisti del RAAS, farmaci ipolipemizzanti;
2. terapie dirette a correggere i sintomi ed eliminare l'angina: nitroderivati, betabloccanti, calcio-antagonisti, ivabradina, ranolazina (Tab. 3).



Tab. 3. Combinazioni possibili di farmaci idonei a correggere i sintomi ed eliminare l'angina¹. (Legenda: BB = beta-bloccanti; CCB = calcioantagonisti; DHP-CCB = calcioantagonisti diidropiridinici; LAN = nitroderivati a lunga durata di azione; non-DHP-CCB = calcio-antagonisti non-diidropiridinici).

I farmaci antiaggreganti (Aspirina e inibitori P2Y₁₂ Clopidogrel, Prasugrel e Ticagrelor) sono raccomandati nei pazienti con precedente infarto miocardico o procedure di rivascolarizzazione. La terapia di combinazione (Aspirina + Clopidogrel o Ticagrelor o Prasugrel) è raccomandata per i primi mesi dopo rivascolarizzazione o infarto miocardico, mentre la combinazione a tempi prolungati di Aspirina e Clopidogrel può essere indicata nei pazienti a maggior rischio, quali quelli con malattia multivasale, diabete mellito, arteriopatia periferica, insufficienza renale, infarto miocardico ricorrente, scompenso cardiaco.

Rivascolarizzazione coronarica

Sono numerose le meta-analisi che confrontano una strategia di rivascolarizzazione mediante angioplastica coronarica (PCI) con la terapia medica ottimale tra i pazienti con SCC che non hanno riscontrato un sostanziale beneficio in termini di sopravvivenza o infarto miocardico con una strategia invasiva¹³⁻¹⁵. In aggiunta al criterio anatomico (malattia del tronco comune o ischemia estesa >10% in presenza di stenosi di un ramo principale), nuove evidenze¹⁶ indicano una significativa riduzione in termini di morte o infarto miocardico nei pazienti selezionati in base FFR durante lo studio angiografico.

BIBLIOGRAFIA

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; 41: 407-7.
2. Chaitman BR, Alexander KP, Cyr DD, et al. ISCHEMIA Research Group. Myocardial infarction in the ISCHEMIA trial: impact of different definitions on incidence, prognosis, and treatment comparisons. *Circulation* 2021; 143: 790-804.
3. Sidhu MS, Alexander KP, Huang Z, et al. ISCHEMIA Research Group. Causes of cardiovascular and noncardiovascular death in the ISCHEMIA trial. *Am Heart J* 2022; 248: 72-83.
4. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S. Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2009; 99: 1-9.
5. Foldyna B, Udelson JE, Karady J, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 20: 574-81.
6. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20: 1198-207.
7. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 991-1001.
8. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213-24.
9. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018; 39: 3322-30.
10. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* 2018; 360: k504.
11. Lubbers M, Dedic A, Coenen A, et al. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 1232-43.
12. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87-165.
13. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 911-8.

14. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 312-9.
15. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g3859.
16. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs.

medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J* 2019; 40: 180-6.

Prof. Alessandro Boccanelli, Vice Presidente della Società Italiana di Cardiologia Geriatrica; Casa di Cura Quisisana, Roma

Per la corrispondenza:
boccanelli.alessandro@gmail.com

Corso ECM

7 febbraio 2023

Percorso multidisciplinare del tumore al seno: dal 'to cure' al 'to care' *

Moderatori: Giuseppe Baccaro, Valeria Fiaschetti

* Testi non pervenuti

Conferenza

14 febbraio 2023

I processi di valutazione delle tecnologie sanitarie (*Health Technology Assessment* o HTA)

P. Refolo

Introduzione

Oggi, i sistemi sanitari di tutto il mondo sono alle prese con la crescente difficoltà nel conciliare la domanda sulla tutela della salute con la sostenibilità economica. Tale esigenza ha indotto il management sanitario a ricercare misure in grado di far accrescere i livelli di appropriatezza, favorendo la coniugazione dell'imperativo dell'efficacia con le esigenze di economicità.

Nel quadro brevemente descritto, le tecnologie sanitarie hanno assunto un ruolo centrale e peculiare, in ragione sia dell'influenza che esse esercitano sulle infrastrutture, i modelli organizzativi, i processi di lavoro e le professionalità, sia della tendenza – fenomeno che non si verifica in altri settori – ad incrementare i costi piuttosto che a ridurli.

Agli inizi degli anni '90, per esempio, si stimava che la metà dell'incremento della spesa sanitaria statunitense fosse addebitabile ai cambiamenti tecnologici e, nonostante i reiterati tentativi di una politica restrittiva sull'uso di tecnologie, le spese non diminuirono.

Tutto ciò aumenta la necessità di un loro monitoraggio istituzionale, esigenza che si intreccia con l'annosa questione sui limiti derivanti dagli imperfetti meccanismi di trasferimento delle conoscenze scientifiche dall'ambito di elaborazione (la ricerca clinica) a quello applicativo (la pratica assistenziale) e che spiega il perché la qualità dell'assistenza

non sia semplicemente una funzione delle risorse investite in ambito sanitario.

Sul tema del governo delle innovazioni, in particolare in riferimento all'ambito rappresentato dalle tecnologie, la risposta forse più funzionale al management sanitario è provenuta, negli ultimi anni, da quell'area di ricerca che va sotto il nome di *Health Technology Assessment* (HTA), ossia la Valutazione delle Tecnologie Sanitarie.

L'obiettivo del presente contributo è quello di tracciare un breve profilo di questa innovativa modalità di ricerca e del suo livello di diffusione nel panorama nazionale e internazionale, ponendo particolare attenzione al tema delle valutazioni etiche.

Definizioni

Le "tecnologie sanitarie" possono essere definite come quel complesso di procedure, materiali e macchine necessari a utilizzare le conoscenze scientifiche (mediche) nel contesto della ricerca di soluzioni di problemi legati al bisogno, individuale e collettivo, di salute.

Differentemente da ciò cui l'espressione "tecnologia sanitaria" intuitivamente rinvierebbe, essa non fa, tuttavia, esclusivo riferimento a componenti tangibili (per esempio, lo stetoscopio), ma anche a quelle intangibili (per esempio, i diversi modi di praticare il parto).

Nella *Carta di Trento sulla valutazione delle tecnologie sanitarie* del 2006 – che può essere a buon diritto considerata come uno dei primi documenti ufficiali italiani in tema

di HTA – redatta dalla Società Italiana di *Health Technology Assessment* (SIHTA), si legge infatti che il concetto di *health technology* è ampio e comprende “le attrezzature sanitarie, i dispositivi medici, i farmaci, i sistemi diagnostici, le procedure mediche e chirurgiche, i percorsi assistenziali e gli assetti strutturali, organizzativi e manageriali nei quali viene erogata l’assistenza sanitaria”.

Ciò risulta essere in accordo con la definizione fornita dall’*International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), il network che collega il più alto numero di agenzie di HTA nel mondo, che definisce “*health technology*” come “*an intervention that may be used to promote health, to prevent, diagnose or treat acute or chronic disease, or for rehabilitation*” e che include “*pharmaceuticals, devices, procedures and organizational systems used in health care*”.

Venendo alla definizione di HTA, si può dire che essa è un processo di analisi, atto a “valutare”, sotto diverse prospettive, l’impiego delle tecnologie in ambito sanitario con il fine di supportare razionalmente le decisioni di politica sanitaria.

Sempre la Carta di Trento definisce, infatti, l’HTA come la “complessiva e sistematica valutazione multidisciplinare delle conseguenze assistenziali, economiche, sociali ed etiche provocate in modo diretto e indiretto, nel breve e nel lungo periodo, dalle tecnologie sanitarie esistenti e da quelle di nuova introduzione”.

Tale definizione è molto simile a quella prodotta dall’INAHTA, che definisce l’HTA come “*the systematic evaluation of properties, effects, and/or impacts of health care technology. It may address the direct, intended consequences of technologies as well as their indirect, unintended consequences. Its main purpose is to inform technology-related policymaking in health care. HTA is conducted by interdisciplinary*

groups using explicit analytical frameworks drawing from a variety of methods”.

La definizione di HTA più recente cui fanno attualmente riferimento le agenzie è quella prodotta O’Rourke et al. nel 2020, dove l’HTA viene definita come “*multidisciplinary process that uses explicit methods to determine the value of a health technology at different points in its lifecycle. The purpose is to inform decision-making in order to promote an equitable, efficient, and high-quality health system*”.

Scopo dell’HTA è dunque quello di supportare razionalmente le decisioni di politica sanitaria. Ne consegue che essa non ha tanto l’obiettivo di accrescere le conoscenze, quanto piuttosto di influire sulle decisioni. In questo senso, l’HTA può essere immaginata metaforicamente come una sorte di “ponte” che unisce il mondo tecnico-scientifico (basato sulle evidenze) con l’ambito decisionale (nel quale le conoscenze tecniche e scientifiche devono poi essere applicate, trasformandosi in “comportamenti”). In altre parole, i processi di HTA aiutano i decisori a trasformare i risultati della ricerca biomedica in politiche sanitarie, cioè in raccomandazioni più o meno coercitive.

Le decisioni, a loro volta, possono riguardare tre differenti livelli, tra loro interagenti:

- macro: il livello delle politiche sanitarie (le autorità sanitarie possono avvalersi, per esempio, di un processo di HTA per decidere se ricorre ad un programma di screening o di vaccinazione per una determinata malattia infettiva);
- meso: il livello della gestione nelle organizzazioni sanitarie (un direttore sanitario può avvalersi, per esempio, di un processo di HTA per decidere se acquistare una determinata tecnologia per l’ospedale);
- micro: il livello dell’interazione fra operatori sanitari e pazienti (un medico può

richiedere, per esempio, la valutazione di un test per decidere se tale prestazione debba essere introdotta nella routine di laboratorio);

A seconda poi che oggetto di valutazione sia una tecnologia, un problema o un progetto, l'HTA può rispettivamente essere di tre tipi:

- *technology-oriented*: si valutano le caratteristiche e l'impatto di una particolare tecnologia sul sistema sanitario in termini di sicurezza, efficacia, convenienza economica, ecc.;
- *problem-oriented*: si analizzano soluzioni o strategie di gestione di problemi per i quali è possibile il ricorso a un certo numero di tecnologie o piani di azione differenti;
- *project-oriented*: si valuta l'adozione o l'utilizzo di una determinata tecnologia nell'ambito di una particolare organizzazione, progetto o programma assumendo una dimensione progettuale di ampio respiro.

I processi di HTA valutano, come precedentemente affermato, l'impiego delle tecnologie in ambito sanitario sotto diverse prospettive. L'HTA riguarda dunque la valutazione di più aspetti delle tecnologie sanitarie. In letteratura, questi ultimi sono generalmente definiti *domain* (domini) e possono essere schematizzati nel seguente modo:

- Descrizione e uso corrente della tecnologia: in questo *domain* viene descritta la tecnologia oggetto di valutazione (specifiche di fabbricazione, di affidabilità, di semplicità di utilizzo e di manutenzione, ecc.) e il problema di salute per il quale viene impiegata.
- Sicurezza: in questo caso, si valuta il rischio per il paziente o/e per lo staff associato all'uso della tecnologia oggetto di valutazione.
- Efficacia clinica: nel *domain* si valuta il beneficio clinico che si ottiene in termini di

salute a seguito dell'utilizzo di una determinata tecnologia.

- Impatto economico: in questo ambito si valuta la convenienza economica dell'implementazione di una determinata tecnologia attraverso diverse tipologie di studio come la *budget impact analysis*, l'analisi di costo-efficacia o costi-utilità.
- Impatto organizzativo: in questo ambito si valutano gli effetti (diretti e indiretti, a breve e a lungo termine) che l'impiego di una tecnologia produce sull'organizzazione sanitaria o, viceversa, i mutamenti che si rendono necessari all'interno di un'organizzazione sanitaria al fine di adoperare una determinata tecnologia.
- Implicazioni etiche-sociali e legali (ELSI): definita anche come parte "soft" della valutazione, questa analisi si occupa della valutazione relativa alle conseguenze di tipo etico, sociale e legale che fanno seguito all'uso di una certa tecnologia sanitaria.

Quanto invece alla modalità di realizzazione dei processi di HTA, a livello generale, si può affermare che non esiste un processo standard per la realizzazione di un report: esso può infatti variare in funzione del tipo di tecnologia da valutare, delle risorse disponibili, del tempo a disposizione, del team che compie la valutazione e così via. È possibile tuttavia rintracciare dieci step fondamentali che vengono di norma utilizzati: 1. *Identificazione dell'oggetto di valutazione*; 2. *Specificazione del problema*; 3. *Determinazione del gruppo che procederà alla valutazione*; 4. *Recupero dei dati già disponibili per la valutazione*; 4. *Raccolta di nuovi dati principali*; 5. *Interpretazione delle evidenze*; 6. *Sintesi e consolidamento delle evidenze*; 7. *Formulazione dei risultati e delle raccomandazioni*; 8. *Diffusione e disseminazione dei risultati e delle raccomandazioni*; 9. *Monitoraggio dell'impatto ottenuto dalla valutazione*.

Nascita e sviluppo dell'HTA nel mondo

Benché di HTA si parlasse già in un documento ufficiale del Congresso degli Stati Uniti nel 1967, storicamente, l'atto di nascita di questo nuovo indirizzo di ricerca viene di solito fatto risalire al 1975, allorché l'*Office of Technology Assessment* statunitense (fino ad allora specializzato nella valutazione di progetti aereospaziali) iniziò ad occuparsi di problematiche sanitarie.

Da allora, l'HTA ha avuto un notevole sviluppo: si è dapprima diffusa nel corso degli anni Ottanta in paesi come Canada, Francia, Svezia, Australia, Israele, Finlandia, Spagna e Regno Unito, per poi consolidarsi negli anni Novanta, assumendo, infine, una diffusione pressoché planetaria dagli anni Duemila in poi, anche grazie all'azione di organismi sovranazionali e network internazionali come l'*Health Technology Assessment International* (HTAI) e l'INAHTA.

Momento importante di questo processo di sviluppo è stata la risoluzione WHA67.23 del 24 maggio 2014, con la quale l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha esortato gli Stati Membri ad istituire programmi nazionali di HTA, per assicurare nel tempo la sostenibilità dei servizi sanitari nazionali.

L'Unione Europea (UE) è stata da sempre molto attenta a questo tema, ben comprendendo i vantaggi che possono derivare da una rete di collegamento tra le varie agenzie, rete operativamente promossa con la *Direttiva 2011/24/UE*.

Oltre che tramite i suoi programmi quadro, il settore dell'HTA è stato finanziato dall'UE attraverso alcuni progetti ad hoc come l'EUR-ASSESS, l'HTA-EUROPE, l'HCHTA/ECAHI e soprattutto l'*EUnetHTA collaboration*, il cui finanziamento, iniziato nel 2006, è terminato dopo ben 14 anni nel 2020. Se obiettivi di questi progetti erano fondamentalmente facilitare un collegamento tra le varie agenzie di HTA europee e standardizzare le procedure di valutazione, per una più facile circolazione

delle informazioni, l'obiettivo cui mira ora l'Europa è rendere la collaborazione stabile e organica ai processi decisionali. In questa prospettiva va letto il recente Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie, la cui entrata in vigore sta iniziando a produrre i primi effetti.

In Italia, la cultura dell'HTA ha iniziato a diffondersi con notevole ritardo e, differentemente dagli altri Paesi, si è inizialmente caratterizzata per uno sviluppo più a livello ospedaliero (il c.d. *hospital-based HTA*) che nell'ambito di politiche centralizzate (anche se il tema della sicurezza delle biotecnologie è stato oggetto di uno dei primi documenti del Comitato Nazionale per la Bioetica nel 1991). Risale, infatti, al 2004 la costituzione del Network Italiano di HTA (NI-HTA) che collegava le poche esperienze ospedaliere allora presenti, a cui si deve la stesura della *Carta di Trento*, e la successiva nascita della SIHTA (2007).

Benché lo sviluppo dell'HTA sia stato segnalato come obiettivo prioritario nel *Piano sanitario nazionale 2006-2008*, si è dovuta attendere la *Nota di aggiornamento del Documento di Economia e Finanza (DEF) 2013* per vederne riconosciuta la centralità nella elaborazione delle politiche sanitarie. Da quel momento, il processo di istituzionalizzazione dell'HTA ha ricevuto una decisa accelerazione: ripresa nel DEF del 2014, la centralità dell'HTA è stata di fatto sancita nel *Patto per la salute 2014-2016*, che prevedeva, all'articolo 26, lo sviluppo di un modello istituzionale di HTA dei dispositivi medici mediante la creazione di una Cabina di Regia, coordinata dall'Agenzia Nazionale per i servizi sanitari Regionali (AGENAS). Questa Cabina di Regia è stata istituita con il DM del 12 marzo 2015, e i suoi compiti sono stati definiti nella Legge di Stabilità del 2016. Del 21 settembre 2017 è l'Intesa Stato-Regioni sul *Documento strategico per l'Health Technology Assessement dei dispositivi*

medici, redatto dalla sopramenzionata Cabina di Regia, con il quale sono state delineate le principali tappe del Programma nazionale di HTA.

La valutazione etica nell'HTA

Le analisi etiche sono state da sempre considerate parte integrante dei processi di HTA, nel senso che la valutazione delle conseguenze di tipo etico, rappresenta uno degli obiettivi fondamentali di questo settore di ricerca, alla stregua delle valutazioni sulla sicurezza, l'efficacia e l'impatto economico.

Il *domain* etico nell'HTA ha come obiettivo fondamentale quello di affrontare le questioni etiche relative sia all'impiego di una determinata tecnologia sanitaria, sia al processo stesso di HTA. I processi di HTA possono, infatti, sollevare essi stessi questioni di tipo etico, quale è, per esempio, quella relativa alla scelta della tecnologia di comparazione per la valutazione o l'accertamento della presenza di eventuali conflitti di interesse relativamente al gruppo che svolge la ricerca.

Esistono, poi, due differenti modi di intendere le analisi etiche nell'HTA: per alcuni, esse consistono nell'identificare e discutere le problematiche etiche relative all'impiego di una determinata tecnologia sanitaria (questa modalità è in genere quella più utilizzata); per altri, esse consistono nella elaborazione di un giudizio di liceità o illiceità morale. Per fare un esempio, la valutazione etica dell'uso di una tecnologia sanitaria come la FIVET può essere intesa o come identificazione e discussione delle varie problematiche a rilevanza etica connesse al suo impiego (per esempio, la crioconservazione degli embrioni, la diagnosi pre-impianto, la soppressione degli embrioni in sovrannumero, ecc.) o come espressione di un giudizio morale (l'uso della FIVET è eticamente lecito/illecito).

Questo diverso modo di intendere le analisi etiche si riflette anche sui differenti metodi proposti per effettuare le valutazioni,

suddivisibili fondamentalmente in due grandi tipologie: alcuni (per esempio, il modello elaborato da EUnetHTA) sono rappresentati da framework il cui obiettivo fondamentale è identificare in modo "efficiente" le varie questioni etiche; altri sono rappresentati dai modelli classici della bioetica (Principlismo, Casuistica, Utilitarismo, Personalismo, ecc.), che risultano, invece, più funzionali ad assumere una posizione sulla liceità o illiceità morale sull'uso di tecnologie.

Alle dichiarazioni di intenti generali sulla necessità di inclusione di questa prospettiva, non è però sempre corrisposta una effettiva attuazione nella pratica: anche se l'analisi ELSI è stata considerata da sempre elemento fondamentale dell'HTA, in pratica la sua integrazione nei report è stata abbastanza limitata.

Ora, nonostante un'opera di sensibilizzazione, per la gran parte interna al movimento stesso dell'HTA, finalizzata ad evitare di ridurre l'HTA alle sole valutazioni "tecniche", il *domain* etico (ma lo stesso discorso vale per quello sociale e legale) è stato spesso trascurato. Come attestano infatti alcune indagini retrospettive, le analisi etiche hanno trovato spazio nei report con qualche difficoltà, anche se, in tempi recenti, la situazione sembra essere cambiata nel senso che si dedica molta più attenzione oltre che agli aspetti tecnici ed economici anche all'impatto etico, legale e sociale (ELSI).

Diverse sono le ragioni (teoriche e pratiche) che sono state proposte per spiegare la difficoltà di integrare le valutazioni etiche nell'HTA. Tra le principali, vi sono la difficoltà nel "riconoscere" l'esistenza stessa di questioni etiche connesse all'uso di tecnologie da parte degli organizzatori dei processi (in quanto spesso le questioni "percepite" come rilevanti per prendere una decisione sono solo quelle cliniche ed economiche); l'"incapacità" dell'etica di produrre "evidenze empiriche" che sono invece alla base degli aspetti clinico-economici; l'eterogeneità epistemologica

dell'etica rispetto ai *domain* tecnici; l'esiguità del numero di ricercatori in grado di svolgere questo tipo di valutazioni.

Andando più a fondo, al centro di questa questione ci potrebbe essere il fatto che l'HTA deve molto del suo successo al controllo empirico, nel senso che gran parte di esso può essere spiegato dalla capacità che ha questo settore di ricerca di fornire sintesi ben accurate sulle migliori "prove" (o come si direbbe nel gergo medico, sulle migliori "evidenze") inerenti l'uso tecnico-strumentale di tecnologie sanitarie, prove che l'analisi ELSI non è invece in grado di fornire. Detto in modo diverso, mentre le valutazioni di sicurezza e di efficacia vengono condotte sulla base di osservazioni empiriche da cui è poi possibile desumere "informazioni obiettive" (l'HTA è infatti collegata alla ben nota *Evidence-based Medicine*), le analisi ELSI, attingendo a un ramo differente della conoscenza, non hanno la possibilità di produrre "evidenze", non hanno, cioè, "fatti" scientificamente accertabili da utilizzare come "prove" a sostegno di quel che affermano.

A livello di inquadramento dell'HTA come disciplina, queste differenze epistemologiche non vengono rimarcate; tutte le valutazioni vengono poste sullo stesso piano, sicché soprattutto chi non è esperto di analisi ELSI può essere indotto a pensare che queste analisi siano in grado di produrre evidenze alla stregua di *domain* quali sicurezza ed efficacia. Non riuscendo questa operazione, ne deriva una serie di difficoltà e la percezione (soprattutto da parte degli utilizzatori dei report) di una loro inconcludenza se non di inutilità, che possono spiegarne l'insuccesso.

In realtà, tutti i *domain* dell'HTA hanno una dimensione empirica e una dimensione etica-sociale-legale. Per es., la sicurezza non è un fatto empirico, ma un insieme di fatti ordinati attorno a un valore che si è deciso di perseguire (per esempio, il dovere di non arrecare danni). Si potrebbe anzi aggiungere

che senza una adeguata considerazione degli aspetti normativi dell'HTA non sia possibile realizzare valutazioni nemmeno sotto il punto di vista fattuale. Per approfondire questa tematica si rinvia alla lettura dei risultati di un progetto europeo sulla linea Erasmus+ da poco conclusosi: '*Values in doing assessments of healthcare technologies*' (<https://validatehta.eu/>).

Nell'odierna fase un po' di ripiegamento della bioetica, soprattutto quella accademica, l'HTA può a questo punto costituire una importante chance per ridare linfa alla disciplina. "Indebolita" dalla misura legislativa che ha determinato una forte riduzione del numero di Comitati Etici, e alle prese con le perduranti difficoltà del suo riconoscimento come disciplina accademica autonoma e nell'istituzionalizzazione dei servizi di bioetica clinica, la Bioetica potrebbe trovare nuovo slancio tramite questo settore di ricerca. Considerata la sua ascesa negli ultimi anni e il ruolo centrale che si appresta ad assumere nei processi decisionali della Sanità in Europa, così come in Italia, essa può costituire un "fruttuoso spazio" per lo sviluppo del dibattito bioetico. Avendo, infatti, l'HTA anche il problema della trasferibilità delle informazioni, questo pone la necessità dell'utilizzo di metodologie condivise, elemento questo che può facilitare, appunto, il "dialogo" tra le diverse impostazioni etiche, cercando di far superare le divisioni, che molto spesso hanno finito per indebolire la stessa disciplina bioetica.

Rilievi conclusivi

La presenza di un modello maturo di HTA può rappresentare oggi uno dei più importanti indicatori del livello raggiunto da ogni paese nella governance del proprio sistema sanitario. Il 24 maggio 2014 la Settima Assemblea Generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha sancito l'importanza dell'HTA nel governo dei sistemi sanitari approvando all'unanimità una determinazione che impegna tutte le nazioni firmatarie (oltre 190 paesi) a promuovere

l'adozione di un modello di HTA per informare le decisioni inerenti il rimborso delle tecnologie e delle prestazioni.

Nel declinare questa importante affermazione la WHO ha sottolineato l'importanza della multidimensionalità dell'approccio e del coinvolgimento degli *stakeholder* quali fattori caratterizzanti l'approccio stesso.

Ogni sforzo culturale e metodologico in grado di offrire un avanzamento a questi pilastri dell'HTA deve essere quindi salutato con soddisfazione e speranza.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Assasi N, Schwartz L, Tarride JE et al. Methodological guidance documents for evaluation of ethical considerations in health technology assessment: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014; 14: 203-20.

Bond K, Oremus M, Duthie KM, Griener GG. Ethics expertise for health technology assessment: a Canadian national survey. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30: 131-6.

Hofmann B, Lysdahl KB, Droste S. Evaluation of ethical aspects in health technology assessment: more methods than applications? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2015; 15: 5-7.

International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). Health Technology Assessment (HTA) Glossary. Stockholm; 2006. <http://htaglossary.net/HomePage>.

O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T; International Joint Task Group. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *Int J Technol Assess Health Care* 2020; 36: 187-90.

Refolo P. Health Technology Assessment e valutazione etica. Roma: Società Editrice Universo, 2015.

Refolo P, Bond K, Bloemen B et al. Core competencies for ethics experts in health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2020; 36: 534-9.

Refolo P, Sacchini D. Il dominio ELSI (ethical-social-legal) nell'HTA. *Pneumorama* 2021; 4: 54-6.

Refolo P, Sacchini D, Spagnolo AG. Nuove prospettive epistemologiche nell'Health Technology Assessment: il Progetto "INTEGRATE-HTA" per la valutazione di tecnologie complesse. *Giornale Italiano di Health Technology Assessment Delivery* 2018; 11: 2.

Refolo P, Sacchini D, Spagnolo AG. Un altro tipo di consulenza etica in ambito sanitario: l'analisi etica nei processi di Health Technology Assessment (HTA). *MEDIC* 2019; 27: 51-6.

Sacchini D, Refolo P, Minacori R, Spagnolo AG. The ethical domain in Health Technology Assessment (HTA): basics, approaches and issues. *Rivista Internazionale di Scienze Sociali* 2016; 3-4: 385-96.

Società Italiana di Health Technology Assessment (SIHTA). Carta di Trento sulla valutazione delle tecnologie sanitarie in Italia (28.03.2006). <https://www.sihta.it/web/carta-di-trento/>.

Thokala P, Srivastava T, Smith R, et al. Living Health Technology Assessment: Issues, Challenges and Opportunities. *Pharmacoeconomics* 2023; 18: 1-11.

Prof. Pietro Refolo, Dipartimento di Sicurezza e Bioetica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza:
pietro.refolo@unicatt.it

Simposio

21 febbraio 2023

Innovazioni tecnologiche per il trattamento e la prevenzione delle malattie respiratorie

Moderatore: Lino Di Rienzo Businco

L. Di Rienzo Businco, B. Brandimarte, G. Novelli, V. Sacchini, G. Gualdi, S. Sollaku, G. Pellacani, F. Chimenti, M. P. Patrizi, P. Longo, F. Carru, G. Leanza, K. Pancottini

Penetrazione del vaporizzato molecolare nell'apparato respiratorio e Barriera Ematoencefalica. Applicazioni cliniche

Grazie prof.ssa Gasbarrone grazie a tutti voi presenti, è per me ogni volta un onore parlare in questa aula e pensare che da 300 anni e passa qui è veramente l'interfaccia tra la ricerca scientifica e la diffusione di questa ricerca polverizzata ai medici ed alla popolazione. Chi mi conosce sa che mi occupo di innovazioni tecnologiche, come ricordava Laura, tante volte è capitato di presentare qui i miei protocolli ratificati per la chirurgia a basso impatto sui pazienti, *medical device*, strumenti per la dilatazione degli spazi respiratori e le vie aeree, ma questa volta è diverso. Oggi è diverso perché grazie alla lungimiranza ed alla *vision* di Pasquale Alecce, che è stato l'ideatore di tutto questo insieme naturalmente al genio inventivo di Bruno Brandimarte, mi è stato consentito di collaborare con un selezionato quanto unico pool di Maestri da cui ho imparato veramente moltissimo, come il professor Novelli, Sacchini, Gualdi, Pellacani, Chimenti, Patrizi tutti qui presenti oggi; è stata l'occasione per me di muovermi in un percorso traslazionale che esulava dal mio interesse specifico per le vie aeree seppur da sempre affrontate nella loro globalità, nella loro interazione con l'organismo tutto. E quindi veramente ancora una volta grazie a

tutti di essere qui, grazie alle persone presenti e collegate via web da remoto. Non sottraggo tempo alla presentazione dando subito la parola al professor Brandimarte che ci illustrerà la tecnologia nel suo cuore. Lui è un inventore biofisico, genio italico, che ha ideato questa forma di energia capace di vaporizzare i liquidi e trasformarli in forma di gas in un modo mai visto prima. Vedremo poi, nel corso della presentazione, una gran parte delle applicazioni del vaporizzatore e vedremo come questo sarà in grado probabilmente di sconvolgere i paradigmi terapeutici a cui eravamo abituati a pensare sino ad oggi.

Il titolo di questo simposio in effetti dovrebbe essere probabilmente modificato; queste innovazioni tecnologiche non sono solo per la terapia delle malattie respiratorie ma forse "una terapia inalatoria" sarebbe più opportuno; o probabilmente con il proseguire delle nostre attività di ricerca abbiamo compreso di essere di fronte ad una innovativa terapia sistemica; o più propriamente Bruno Brandimarte ha veramente ideato con una novità epocale una nuova via di somministrazione dei farmaci attraverso l'uso clinico del Vaporizzatore Molecolare. È esattamente come se ci trovassimo di fronte a un primo approccio alla terapia endovenosa piuttosto che una terapia intramuscolare, mentre fino

ad ora fossimo a conoscenza della sola la via orale. Quindi veramente un plauso all'innovazione di Bruno Brandimarte. Tante sono le potenziali applicazioni, ne abbiamo elencate solo alcune di quelle di cui ci siamo occupati e ci stiamo occupando. Per rimanere sempre sul punto della relazione che mi è stata assegnata, è la versatilità di questo vaporizzatore molecolare che rappresenta la *key tract*, tratto fondamentale, la vera carta d'identità del device; e poi l'altra cosa che io ritengo unica, ne ha accennato il professor Sacchini nella sua presentazione, la possibilità di somministrare aggregati molecolari e non una moltitudine di farmaci come ricordava il professore Novelli per il plasma, un ammasso di sostanze biologicamente attive; soprattutto con il *Microdroplet*, viene da sé che ci troviamo di fronte a una rivisitazione delle concentrazioni minime efficaci rispetto alle altre vie di somministrazioni con immaginabili ricadute virtuose in termini di sicurezza, risparmio e nuove indicazioni.

Il lavoro oggetto della nostra Ricerca con il professor Novelli è focalizzato tra l'altro sulla via respiratoria che è il mio filone di ricerca e attività da molti anni, e quindi quello che ha rapidamente così attirato la nostra attenzione era la possibilità di somministrare per esempio i farmaci biologici, anche IL-4 e IL-13 che oggi sono somministrati per via sottocutanea, per esempio a livello respiratorio, utilizzando il tessuto linfatico del Waldeyer per assorbire l'immunoterapia per il COVID, piuttosto che antiallergica desensibilizzante allergene-specifica per le patologie e iperreattività respiratoria mucosale. Quindi la vaporizzazione molecolare ci si palesa come una possibilità terapeutica incredibile per esempio in pediatria, come un completamento terapeutico per la chirurgia adenotonsillare e respiratoria. Noi, che personalmente crediamo moltissimo nella mini invasività, negli approcci funzionali a basso impatto traumatico sul paziente, soprattutto alle vie respiratorie specie se nei bambini, abbiamo l'opportunità oggi con Vaporizzatore

Molecolare (VM) di minimizzare i trattamenti chirurgici o renderli addirittura alternativi, quando siamo in grado di somministrare un vaporizzato molecolare di un farmaco raggiungendo direttamente l'orecchio medio; penso al trattamento delle otiti del bambino, piuttosto che nei bronchi o negli alveoli semplice e intuitivo da pensare per la terapia dell'asma o BPCO; non è stato intuitivo pensare e documentare l'efficacia del VM nel raggiungere e medicare la regione dei seni paranasali che, come è noto, sono un santuario anatomicamente inaccessibile dai farmaci somministrati in via inalatoria tradizionale. Molto spesso per trattare le rinosinusiti siamo costretti, nostro malgrado, ad operare chirurgicamente, seppure con tecniche mini invasive o funzionali, privando dell'apparato di protezione i seni paranasali con delle amputazioni strutturali, con tante complicanze: perdite di ossido nitrico, alterazione dei meccanismi di clearance mucociliare e delle barriere anatomofunzionali. Quindi il VM modificherà in maniera radicale questo approccio, e l'abbiamo dimostrato con la nostra sperimentazione clinica di cui il professor Galdi presenterà nella prossima relazione i risultati veramente inaspettati e dirimpenti. Anosmia, iposmia, l'olfatto, il senso troppo spesso negletto, oggi abbiamo imparato tutti a conoscerlo con la pandemia COVID in quanto effetto patologico neuroinfiammatorio del virus sul bulbo olfattorio e sulla lamina cribrosa etmoidale, anche queste zone inaccessibili se non a prezzo di sacrificarla in maniera chirurgica, quindi danneggiandola. Con l'impiego del VM potremo quindi trattare iposmie, anosmie, disgeusie e ageusie con una semplice vaporizzazione di pochi secondi di differenti sostanze farmacologicamente attive. Con la Ricerca di cui riferivamo pubblicata su *Journal of Biomedical Science*, abbiamo dimostrato con il panel di ricercatori che mi onoro di coordinare come, ancora una volta, il VM si sia dimostrato in grado di attraversare un santuario del nostro corpo umano, la barriera

ematoencefalica che sapete è una struttura compatta, unitaria di cui i neurochirurghi conoscono molto bene i pregi e i difetti ed esercita una naturale funzione di filtro impenetrabile a qualsiasi sostanza. Uno dei tratti del VM che abbiamo approfondito con i nostri studi è proprio questa regione della Barriera Emato-Encefalica, e anche quello è stato un altro grosso *big bang* che abbiamo rilevato dall'utilizzo del *microdroplet*. Passiamo a parlare della Patologia allergica, perché immaginate potremmo fare N simposi su ognuno di questi argomenti e non voglio rubare tempo agli altri relatori per presentare il resto dei risultati veramente pregevoli. La Rinite allergica, sapete, ha un impatto epidemiologico nelle nostre latitudini e nella popolazione occidentale, di circa il 30-35 % della popolazione generale; conosciamo i rapporti ormai consolidati dal documento *Position Paper ARIA* del 2000, in cui sappiamo che non si può prescindere da una buona salute delle alte vie aeree per un perfetto funzionamento delle basse vie aeree; la malattia infiammatoria respiratoria è unitaria, la terapia deve essere sempre contestuale. Con VM possiamo non solo somministrare tutta la moltitudine di farmaci ben nota e che tutti utilizziamo nei nostri centri, come gli antiinfiammatori steroidei, non steroidei, broncodilatatori, stabilizzatori di membrana, antisecretivi, mucoregolatori, ma soprattutto saremo in grado di somministrare le terapie desensibilizzanti, quindi ancora una volta utilizzando quel "cavallo di troia" di cui parlava il professor Novelli dei tessuti linfatici del Waldeyer, quindi adenoidi, tonsille, tonsilla peritubarica, base lingua. Questo consente il risparmio di tanti passaggi di assorbimento e metabolici e quindi minimizza le dosi efficaci, aprendo nuovi filoni terapeutici modificando la farmacocinetica, la farmacodinamica, compresi i farmaci biologici che rappresentano veramente il presente più che il futuro. Un piccolo flash su quello che è uno dei miei focus di ricerca da molti anni, la disfunzione tubarica e l'otite media che

interessa principalmente i bambini; come sapete fino ai 6 anni di età interessa un bambino su tre, una vera e propria epidemia, ma interessa in realtà noi tutti che viaggiamo sui treni veloci piuttosto che sugli aerei e piuttosto che i subacquei, anche se rappresentati in maniera minoritaria rispetto ai viaggiatori. Ancora una volta abbiamo dimostrato che il *Microdroplet* può raggiungere e riempire la cavità dell'orecchio medio senza dover perforare il timpano, senza dover fare terapie sistemiche quindi immaginate che tipo di rivoluzione e a che tipo di innovazione ci consente l'utilizzo clinico di questo *device*. Riassumiamo velocemente le caratteristiche, in parte le abbiamo già dette, il tempo di vaporizzazione è molto breve, le dimensioni delle micro gocce, naturalmente il concetto della trasformazione in gas un tratto fondamentale, l'assenza di condensazione; uno dei punti critici delle Terapie Intensive, delle Rianimazioni, delle camere operatorie sono la condensazione dei vapori dei tubi e con VM questo problema viene superato. Uno dei grandi vantaggi è che la vaporizzazione molecolare prescinde dalla forza fisica quindi dalla volontà del paziente, quindi immaginate nel paziente anziano, defedato, paziente intubato, l'utilità di uno strumento che eroga terapia indipendentemente dalla forza inalatoria del soggetto. L'aerosolterapia era il *benchmark*, fino a ieri e l'equivoco che spesso si commette è scambiare il VM per un aerosol; sappiamo che la terapia inalatoria sia basa fundamentalmente su questi *device*, oggi sono molto utilizzati gli inalatori pressurizzati, ma ci sono alcuni svantaggi. All'opposto del VM il tempo di erogazione è troppo lungo, specie per i bambini, ma anche per tutti noi, le eccessive dimensioni delle gocce naturalmente sono la differenza più importante, la condensazione cui abbiamo accennato prima e poi soprattutto la difficoltà nell'erogazione; sapete che un farmaco per essere efficace deve essere utilizzato, se la inalazione del farmaco più

raffinato rimane nel cavo orale del paziente che non è in grado di inalare e di raggiungere men che mai gli alveoli ma neppure i bronchi, naturalmente questo spiega una grandissima parte dell'inefficacia, spesa economica inutile e spesso porta a complicazioni peggiorative di questi pazienti respiratori che hanno troppo spesso una bassa utilità e scarsa aderenza alla terapia medica. Quindi, in conclusione, una rivoluzione ed evoluzione di indicazione terapeutica respiratoria. Si sono aperti nuovi scenari per la cura di patologie multiorgano e sistemiche, i numeri epidemiologici che tutti ben conoscete della sola asma piuttosto che delle bronchiti infettive, e quali sono i costi sociali, costi diretti, costi indiretti, assenza dal lavoro, presentismo, assenteismo, tutte cose a cui diamo un grande valore unito al valore principale che è quello della qualità della vita e a cui tutti vorremmo tendere. Avere un apparecchio che in maniera molto semplice, molto economica, puoi tenere in casa e con cui somministrarti una moltitudine di farmaci transdisciplinari, per un medico rappresenta veramente un big bang. La somministrazione del vaccino per il SARS Cov-2 nel COVID, mimando la via di assorbimento naturale dell'infezione attraverso le vie respiratorie, ci dà la possibilità di avere quel tipo di risultati in termini di efficacia e compliance che sono confermati dalla letteratura internazionale ormai consolidati in questi ultimi anni. E poi soprattutto uno dei vantaggi che ho voluto così lanciare come un sasso nello stagno oggi, è anche il ridotto quantitativo di vaccino; ritorniamo ancora una volta alla concentrazione minima efficace o necessaria, e poi una possibilità di somministrazione *low cost*, globalmente accessibile a tutti, quello che si cercava fino all'altro ieri di ottenere faticosamente con vaccini, cercando di utilizzare la Medicina di prossimità territoriale, quindi la possibilità di stimolare l'immunità locale mucosale, rappresenta forse il principale vantaggio di tutte le somministrazioni inalatorie dei vaccini. In modo particolare con il VM, questo sarà

possibile farlo con le caratteristiche vantaggiose esposte di seguito nelle prossime sezioni.

Presentazione del Gruppo di ricerca e descrizione del VM e dei suoi effetti e sensore rilevamento patogeni. MICRODROPLET- VM

Il principio di funzionamento del MICRODROPLET- VM, è basato sulla vaporizzazione ottenuta mediante l'impiego di due tipi di energia applicati contemporaneamente ad un serbatoio contenente la soluzione da vaporizzare. La prima energia è di tipo vibratorio ultrasonico ad alta frequenza, 3 MHz, e permette di ottenere microgocce. La seconda è di tipo termico ottenuto mediante correnti indotte, alla frequenza di 40 KHz che mantengono la soluzione da vaporizzare a 40 °C, ovvero a temperatura fisiologica. Si ricorda che la vaporizzazione ottenuta da «MICRODROPLET» non avviene per ebollizione ma per una turbolenza circolare generata dalla vibrazione che ha il diametro corrispondente alla lunghezza d'onda dell'ultrasuono nella soluzione da vaporizzare. Il flusso d'aria esterno aspirato viene miscelato al vapore e convogliato ad un tubo erogatore completato da accessori di erogazione specifici.

I principali effetti ottenuti sono: Gocce piccolissime (200/300 nm di diametro), almeno 50 volte più piccole di quelle prodotte con un aerosol. La dimensione così piccola rende molto elevata la biodisponibilità. Le gocce così piccole provocano un comportamento del vapore simile a quello di un gas, quindi con scarsissima tendenza alla condensazione e ottimamente miscelabili con l'aria. Vaporizzazione rapida (da 1 a 3 minuti), rispetto a quella degli aerosol (da 10 a 15 minuti ed uscita a pressione positiva non richiedendo, quindi, aspirazione da parte del paziente (tipo uso pediatrico). Ottenuto il marchio CE, il dispositivo è immediatamente utilizzabile con farmaci aerosolici e spray sia

per le patologie dell'apparato respiratorio del tratto inferiore, quali gola, trachea, polmoni, raggiungendo anche gli alveoli polmonari, che per il tratto superiore quali seni paranasali. Consentito l'uso immediato anche in cosmetologia. Dopo test di compatibilità, sarà possibile anche l'utilizzo di farmaci iniettabili o per uso orale ma con principio solubile.

Al momento sono in corso sperimentazioni autorizzate dai Comitati Etici:

1. Raggiungimento degli alveoli polmonari e dei seni paranasali (autori: Novelli, Businco, Sacchini, Gualdi, Brandimarte);
2. Superamento della Barriera ematoencefalica (autori: Businco Sacchini, Gualdi, Brandimarte);
3. Non degradazione dei farmaci monoclonali (autore: Novelli);
4. Sperimentazione sui farmaci chemioterapici in oncologia (autore: Prof. Tortora);
5. Superamento della barriera cutanea e trattamento delle pliche periorbitali (autori: Pellacani, Businco, Brandimarte).

A medio termine (2024) si propone di proseguire gli studi su:

- impiego dell'acido ialuronico miscelato con antinfiammatori nel trattamento delle infiammazioni articolari e riduzione del dolore, erogati mediante vaporizzazione;
- impiego in Dermatologia di farmaci vaporizzati;
- inizio delle sperimentazioni in vivo, su cavia, nel settore dei nuovi vaccini somministrati per via inalatoria;
- inizio delle sperimentazioni in vivo, su cavia, di farmaci chemioterapici per uso oncologico mirato ed erogati mediante vaporizzazione specificatamente indirizzata;
- inizio della sperimentazione, in vitro ed in vivo, su cavia, di trattamenti mediante vaporizzazione di patologie dell'apparato neurologico centrale, vista la possibilità

del superamento della barriera ematoencefalica.

A lungo termine (oltre il 2024) si propone di proseguire gli studi su:

- completamento delle sperimentazioni, su pazienti, nel settore dei nuovi vaccini somministrati per via inalatoria;
- completamento delle sperimentazioni, su pazienti, di farmaci chemioterapici per uso oncologico mirato ed erogati mediante vaporizzazione specificatamente indirizzata;
- prosecuzione della sperimentazione, in vivo, su cavia e su pazienti di trattamenti mediante vaporizzazione di farmaci tipo insulina, su patologie dell'apparato neurologico centrale.

Vaporizzatore di farmaci monoclonali e stabilità molecolare: indicazioni terapeutiche e strategie innovative di somministrazione di molecole biologiche

I dispositivi di nebulizzazione attualmente disponibili hanno un flusso di aerosol lento e producono vapore contenenti microgocce di dimensioni piuttosto grandi che spesso impediscono una loro distribuzione capillare. Per migliorare l'assistenza clinica dei pazienti sono necessari quindi dispositivi migliorati che raggiungano un flusso d'aria più elevato e producano microgocce più piccole. Per rispondere a questa esigenza critica, abbiamo utilizzato un nuovo sistema di vaporizzazione di sostanze liquide che si è rivelato particolarmente adatto per la somministrazione di farmaci tradizionali rispetto ai dispositivi attualmente disponibili. Abbiamo utilizzato questo nuovo dispositivo per verificare la possibile applicazione nella somministrazione di molecole biologiche complesse come gli anticorpi monoclonali. Gli anticorpi monoclonali (mAb o moAb) sono immunoglobuline identiche, generate da un singolo clone di cellule B. Questi anticorpi riconoscono epitopi unici o siti di legame su un singolo antigene. In Medicina, gli anticorpi

monoclonali hanno un ruolo sempre crescente negli ultimi anni soprattutto nel trattamento delle malattie autoimmuni, nel cancro e nelle malattie infettive (virus respiratorio sinciziale, infezioni da *Clostridium difficile*, Ebola e SARS-CoV-2). La somministrazione di anticorpi vaporizzati, e quindi di peptidi o vaccini vaporizzati (come quelli con mRNA), presenta numerosi vantaggi rispetto alle tradizionali modalità di somministrazione. La vaccinazione polmonare, ad esempio, si è rivelata una strategia particolarmente utile per le malattie del tratto respiratorio come influenza, polmonite, pertosse e morbillo. Abbiamo dimostrato mediante esperimenti *in vitro* che il nuovo vaporizzatore non degrada molecole complesse come gli anticorpi monoclonali e potrà quindi essere utilizzato per fornire un trattamento mirato ad esempio, ai pazienti con COVID-19 grave tramite somministrazione selettiva di localizzazione polmonare non invasiva. Inoltre, il vaporizzatore potrebbe anche essere utilizzato per programmi di *screening* farmacologico utilizzando piattaforme organoidi derivate da cellule e cellule staminali per lo sviluppo di approcci di Medicina Personalizzata. Questo studio ha chiaramente dimostrato che la somministrazione di farmaco vaporizzato consente un rapido accesso agli spazi alveolari e all'epitelio nasale. Ciò costituisce un vantaggio rispetto ad altri approcci: ad esempio, i vaccini di seconda generazione possono essere somministrati al tratto respiratorio superiore, che ha un alto potenziale per limitare la diffusione di virus come SARS-CoV-2 in modo più efficace rispetto ai vaccini attuali. Naturalmente, la fattibilità clinica della somministrazione di farmaci vaporizzati e anticorpi terapeutici richiede prove a sostegno di studi preclinici e studi clinici attentamente progettati. Riteniamo inoltre che la disponibilità di questo dispositivo innovativo possa potenziare ulteriori studi sulla trasmissione virale, sulla patogenesi della malattia e su

nuovi interventi terapeutici, anche per il trattamento farmacologico del COVID-19. La tecnologia risulta veloce, sicura, maneggevole e ad alta resa, risponde ai requisiti necessari per soddisfare le esigenze di molecole terapeutiche in grado di superare il problema della rapida mutazione virale.

Recent advances in breast cancer surgery

Surgery remains the single most effective treatment for breast cancer, and in recent decades breast cancer surgery has become increasingly conservative.

Sentinel lymph node (SLN) biopsy represents the extension of surgical conservatism to axillary lymph node staging and, in contrast, has entered practice with astonishing rapidity. The historic rationale for ALND (and for SLN biopsy) in breast cancer is threefold; stated in order of importance, these are:

1. staging/prognostication;
2. local control of disease;
3. the possibility of a survival benefit from removing positive nodes.

The promise of SLN biopsy is equivalence to ALND in all three aspects, with the added advantage of sparing node-negative patients the morbidity of a larger operation from which they could not benefit. The debate over SLN biopsy is whether current data, largely observational, are sufficient to adopt SLN biopsy as standard care in the absence of final level I evidence from ongoing clinical trials.

If SLN biopsy is falsely negative in a small proportion of node-positive cases, this would seem to pose an increased risk for the development of axillary local recurrence (LR) among patients staged by SLN biopsy alone. Data from 9 observational studies and 1 randomized trial demonstrate that LR following a negative SLN biopsy is a rare event, occurring in 0.2% of cases, results which compares favorably to those of axillary sampling and of ALND. Longer follow-up and adequate sample size will answer the

question of the possible impact on survival of false negative sentinel nodes.

In a recently published paper in *The Journal of the National Cancer Institute*, Vincent Vinh-Hung et al. conducted an analysis on fifteen carefully pooled, published, randomized clinical trials that investigated the impact of radiation therapy in breast conserving approaches to breast cancer. In all trials, the risk of ipsilateral recurrence was constant in the group of patients who received no radiation therapy. The increased rate of local relapse was independent of whether systemic treatment was administered or not. No significant difference in survival was noted in individual trials, but when the trials were pooled, an excess mortality of 8.6% was found in patients who did not receive radiation. In addition, to confirming the central role of radiation therapy in breast conservation, this paper confirms that local control matters, and that failure to achieve local control has a negative impact on survival.

Umberto Veronesi and Bernard Fisher were able to demonstrate that local control of breast cancer could be achieved while saving the breast. In clinical trials with strict inclusion criteria, standard pathology, skilled surgeons, and careful follow up, they demonstrated that the combined approach of conservative surgery plus radiation therapy was capable of curing the same percentage of patients as mastectomy with less disfigurement and with less psychological stress. Breast surgeons involved in clinical research continued to refine these techniques, becoming less and less aggressive, reducing the amount of breast tissue removed, preserving the axillary lymph nodes and avoiding or reducing radiation therapy.

From the beginning of the era of breast conservation therapy clinical trials, it was suspected that suboptimal local treatment (due in part to an insufficient dose of radiation therapy) could negatively affect

prognosis. In the first clinical trial comparing Halsted mastectomy plus radiation therapy to lumpectomy and radiation therapy, a dose of 25-27 Gy was administered to the breast and the axilla. The group that received breast conservation therapy had a higher local recurrence rate and this was associated with a statistically worse breast cancer specific survival.

The NSABP published the 20-year follow up of the B-06 study comparing lumpectomy alone, lumpectomy plus radiation therapy, and total mastectomy. In spite of the fact that the lumpectomy alone group had a four times higher risk of local relapse compared to the lumpectomy plus radiation arm, there was no statistically significant difference in the overall survival when the cumulative incidence of death from all causes was considered. However, when breast cancer as the cause of death was considered, a significant advantage was observed in the group treated with radiation therapy. In this group, the incidence of death from other causes were increased, possibly owing to long-term toxic effects of now outdated techniques of radiation therapy. In the Milan III trial comparing lumpectomy with radiation therapy to lumpectomy without radiation therapy, the overall survival curves for the two groups did not differ significantly ($P=0.326$). However, a limited survival advantage was evident after radiotherapy for node positive women. In the current study, which demonstrated an 8.6% relative excess mortality if no radiation therapy was administered, the authors admit to the limits associated with a pooled analysis. These include possible publication bias, possible lack of transparency in patient allocation, questions concerning heterogeneity among the studies, problems with different methods used to assess and control confounding factors. The authors attempted to limit, as far as possible, this heterogeneity and publication bias by excluding selected trials from their evaluation.

It is difficult to believe that the excess

mortality reported in this study is solely the result of an increased rate of local recurrence in the group receiving no radiation therapy. It seems much more likely that the radiation therapy prevented regional recurrences or, as the authors postulate, chest wall or dermal recurrences in the treated group. The limited radiation therapy to the breast using special tangential techniques in most of the trials considered for analysis, may have prevented the long-term sequelae responsible for an excess mortality rate from other causes in trials in which patients were heavily irradiated after mastectomy or conservative surgery.

The 8.6% excess mortality in the current study is far below the reported 35% excess relative mortality associated with omission of radiation therapy after conservative surgery, recently published in the Surveillance Epidemiology End Results (SEER study). The SEER data may have overestimated the excess mortality because of several biases. Nevertheless, the SEER data represents results achieved in general practice and in the general population. Breast conserving surgery and breast radiation therapy require a high level of skill, both from the surgeon, the radiation oncologist, and the pathologist. Results improved with standardization, strict inclusion criteria, and close and careful follow up of these patients. This point emphasizes the importance of using guideline compliance data as standard quality indicators for physician practice.

The socioeconomic problems related to radiation therapy, as well as the possible immediate and long-term side effects, are well known. For this reason, efforts are being made to select patients in which the real advantage of radiation therapy would be negligible, such as older patients with small, well differentiated invasive cancers or ductal carcinoma in situ. Pilot studies in clinical trials are in progress to verify whether partial breast radiation therapy, external, internal, or intraoperative, can replace the

conventional treatment. The Vinh-Hung et al paper is a timely message that any exclusion of radiation therapy after conservative surgery should be carefully considered. The risks and the benefits of this approach, including comorbidities, should be discussed with the patient. The new high-dose rate, partial breast radiation therapy techniques are very promising but require further testing and validation in trials. In the meantime, Vinh-Hung et al have provided the world with confirmation of a basic premise that has been suspected since the time of Halsted.

That is, that local control matters and that local recurrences worsen survival.

Analisi dei risultati e valutazione efficacia con le tecniche di imaging

I radiofarmaci utilizzabili nello studio della ventilazione polmonare possono essere dei gas oppure degli aerosol. I gas utilizzati possono essere il cripton (^{81}mKr) oppure lo xeno (^{133}Xe) che si distribuiscono nel polmone come nell'aria inspirata.

Per quanto riguarda l'aerosol, la sostanza utilizzata è un chelante, DTPA, marcato con il tecnezio ($^{99\text{mTc}}$).

Le goccioline di aerosol diffondono quasi del tutto per convezione tendendo a depositarsi nelle vie aeree distali in quanto più pesanti dell'aria (sedimentazione gravitazionale) oltre che lungo le pareti delle vie respiratorie alte (impatto inerziale). Flusso aereo e dimensione delle particelle influenzano inoltre la loro deposizione. Nelle vie aeree superiori il flusso è massimo e il tempo di transito basso (quindi prevale la componente da impatto), mentre nelle vie aeree inferiori il flusso è sempre più basso con conseguente maggiore tempo di transito e prevalenza della componente di sedimentazione.

Il tracciante scelto nel nostro studio di ventilazione è stato il $^{99\text{mTc}}$ -DTPA in quanto solubile in acqua, viene rimosso dagli alveoli con il circolo sanguigno ed eliminato tramite

l'emuntorio renale con breve emivita biologica (50 minuti). Utilizzando il nebulizzatore per la vaporizzazione della soluzione Tc-DTPA, abbiamo condotto due esperimenti:

1. Scintigrafia ventilatoria con maschera facciale
2. Scintigrafia ventilatoria con cannule nasali

Nel primo esperimento abbiamo utilizzato DTPA marcato con tecnezio 99 metastabile (^{99m}Tc) ad una concentrazione di 4 mCi per ml (attività totale 24mCi in 6 ml). Il DTPA radiomarcato è stato poi nebulizzato attraverso il sistema di erogazione di aerosol e somministrato tramite maschera facciale. L'attività totale somministrata per via aerea al volontario sano è stata di circa un 1 mCi. Le immagini sono state ottenute con gamma camera subito dopo l'inalazione dell'aerosol, mediante acquisizioni planari con matrice di 256x256. Le immagini in anteroposteriore hanno dimostrato omogenea e simmetrica distribuzione del DTPA a carico dei polmoni. L'attività rilevata a livello delle vie aeree superiori risulta trascurabile, senza significativa presenza di DTPA marcato a carico della trachea e dei bronchi principali. Si è osservata attività, dovuta alla deglutizione, a livello dell'esofago e dello stomaco. La quota di DTPA assorbita a livello alveolare viene filtrata a livello dei reni, inclusi nella parte inferiore del campo di vista.

Nelle acquisizioni planari oblique anteriori destra e sinistra si è osservato corretta deposizione del DTPA anche a livello dei recessi costofrenici posteriori che sono le zone più distali dell'albero bronchiale.

Nel secondo esperimento si è utilizzato sempre la stessa concentrazione di ^{99m}Tc -DTPA (4 mCi/ml). Il DTPA radiomarcato è stato nebulizzato attraverso il sistema di erogazione di aerosol e somministrato tramite cannule nasali. Le immagini sono state ottenute con gamma camera subito dopo l'inalazione dell'aerosol, mediante acquisizioni planari con matrice di 256x256 e

acquisizione tomografica su 360°. Sono state inoltre effettuate acquisizioni mirate sui seni paranasali. Sono state posizionate le ROI (regioni di interesse) per la valutazione semiquantitativa della distribuzione del tracciante, che ha dimostrato concentrazione superiore a livello delle cavità nasali, rispetto ai campi polmonari.

Nelle acquisizioni mirate a livello del massiccio facciale abbiamo notato che, oltre la buona distribuzione nella parte centrale della cavità nasale, si è osservata distribuzione del tracciante anche a livello dei seni paranasali. Probabilmente questo è dovuto alla velocità bassa di somministrazione del nebulizzato attraverso le cannule nasali.

Abbiamo inoltre condotto un terzo esperimento per la valutazione del passaggio di sostanze attraverso la barriera ematoencefalica (BEE). Il tracciante utilizzato è stato ^{99m}Tc -HMPAO(5mCi/ml), sostanza liposolubile che si utilizza normalmente nello studio della perfusione cerebrale con iniezione endovenosa.

La sostanza nebulizzata raggiunge la barriera emato-encefalica attraversando le strutture della volta delle cavità nasali che sono, in ordine, muco, epitelio, bulbo olfattorio, lamina cribrosa e infine la BEE.

Anche in questo caso abbiamo utilizzato la gamma camera subito dopo l'inalazione dell'aerosol, mediante acquisizioni planari con matrice di 256x256 e acquisizione tomografica su 360° della regione della testa.

Nelle acquisizioni planari laterali sono state posizionate le ROI sulla regione cerebrale ed a livello delle cavità nasali che hanno dimostrato un rapporto encefalo/naso del 6%. Normalmente la quantità del tracciante che passa la BEE quando iniettato endovena è del 3,5-7%. Pertanto, possiamo affermare che la via di somministrazione nasale di farmaci lipofili potrebbe rappresentare una valida alternativa alla somministrazione endovenosa.

In conclusione, i risultati emersi da questo studio sono che nella scintigrafia dopo nebulizzazione con maschera facciale e farmaco idrosolubile, il tracciante diffonde nell'intero albero bronchiale e raggiunge le regioni distali del polmone; nella scintigrafia dopo nebulizzazione con cannule nasali e farmaco idrosolubile, il tracciante si «ferma» nelle vie aeree superiori, diffondendosi anche nei seni paranasali con minimo coinvolgimento polmonare; nella scintigrafia dopo nebulizzazione con cannule nasali e farmaco liposolubile, il tracciante diffonde tramite la volta delle cavità nasali, attraversa la BEE e raggiunge il tessuto cerebrale.

Trattamento delle pliche perioculari (zampe di gallina) con acido ialuronico erogato mediante VM

Il VM è un dispositivo medico multiuso, conforme al regolamento sui dispositivi medici MDR 2017/745, in grado di diffondere farmaci a temperatura fisiologica attraverso un mezzo gassoso.

Attraverso due energie, produce microgocce che si comportano come un gas e diffondono ad alta velocità senza formare condensa.

Questo principio è stato applicato per la vaporizzazione dell'acido ialuronico in uno studio preliminare per valutare la capacità di miglioramento delle rughe perioculare (zampe di gallina).

Lo studio comprendeva 8 soggetti di età sopra ai 40 anni. Nelle rughe perioculari di ogni metà del volto veniva vaporizzato o l'acido ialuronico al 2,5% o l'acido ialuronico al 2,5% plus o l'acqua (gruppo di controllo). È stato uno studio in cieco quindi i pazienti non erano a conoscenza di cosa veniva applicato su ogni metà del volto. Il tempo di vaporizzazione è stato di dieci minuti per ogni applicazione e per tre giorni consecutivi.

Per andare a valutare i risultati sono stati utilizzati diversi strumenti come VISIA-CR per calcolare la profondità e la dimensione della

ruga e l'OCT che mostra la struttura del collagene e la vascolarizzazione.

I risultati sono stati promettenti, è stato riportato un netto miglioramento della luminosità, del riempimento della ruga perioculare, una texture della pelle migliorata e una riduzione del rossore.

Tra i benefici della somministrazione con il VM rispetto ad una normale crema abbiamo la riduzione del dosaggio, la velocità di diffusione della soluzione, la potenzialità di una maggiore efficacia.

Composti chimici usati in farmacologia e loro vaporizzazione molecolare

Alla luce del dato, che si riferisce al comportamento da gas, del particolato prodotto dal vaporizzatore, mi permetto di indurvi ad alcune considerazioni, che ancor di più vi facciano comprendere che assistiamo alla invenzione di uno strumento dalle potenzialità imprevedibili e clamorose. Tutto ciò perché il vostro atteggiamento non sia limitato da possibili scetticismi, deleteri, ma al contrario sia consapevole di avere in mano un'autentica bomba, non contrabbandabile, se non in seguito ad un'offerta clamorosa.

Dal punto di vista fisico, gas e vapore si distinguono perché il gas non può assolutamente essere condensato, se non dopo essere stato portato a temperatura inferiore a quella critica.

La temperatura critica è quella al di sopra della quale non è possibile liquefare il gas, indipendentemente dalla pressione esercitata. Per capirci definitivamente, il vapore ha una temperatura compresa tra la sua temperatura di ebollizione e la sua temperatura critica. Quando si trova al di sopra la sostanza aeriforme è detta gas.

Entriamo nel vivo del nostro discorso. Ciò che trovo estremamente importante è il rilevamento della massa del prodotto e delle dimensioni delle microbolle prodotte. Molto importante è che le microgocce siano in prevalenza costituite da diametro inferiore

ad 1 micron.

Qui si rende necessario sapere cosa si intende per particolato molecolare: l'aria contiene una sospensione del pulviscolo che può essere innocuo se presente in piccole quantità, o dannoso, se abbondante ed inalabile.

A questo punto capiamo che il particolato grossolano è costituito da:

1. particelle (polline e spore) con diametro superiore a 10 micron. Queste particelle sono in genere trattenute dalla parte superiore (naso, laringe).
2. polveri fini con diametro inferiore a 1 micron, in grado di penetrare fino ai polmoni, passando per la trachea.

Queste particelle possono entrare nelle cellule, arrivando al nucleo, e portare a conseguenze drammatiche, fino alla mutazione del DNA.

Forse ora comprenderete quanto sia importante che il particolato prodotto si comporti da gas più che da vapore, mantenendo la dimensione fino al raggiungimento degli alveoli polmonari, senza alcuna tendenza alla condensazione.

Tutto ciò avviene a velocità talmente elevata che evita la deposizione del farmaco sia nella faringe che nella trachea, ma soprattutto consente di raggiungere lo stato patologico, senza diluizione nel sangue (come accade per via iniettiva). Il prodotto raggiunge così rapidamente la via ematica e la zona renale. Per cui oltre all'impiego nell'apparato respiratorio, è utile anche quello sulle patologie oncologiche con i farmaci monoclonali. I polmoni sono quindi trattati con soluzioni aerosol. Una conquista per la Ricerca e per la Scienza.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Aggarwal R, Cardozo A, Homer JJ. The assessment of topical nasal drug distribution. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004; 29: 201-5.

Brandimarte B, Di Rienzo Businco L, Cappello F, et al. Nebulization of pharmacological solutions

with an innovative medical device based on microvaporization. *Heliyon* 2023, 9: e14673.

Di Rienzo Businco L, Longo P, Pavaci S, Tortorella F. Innovative Mini-invasive treatments with new devices for upper respiratory flogosis: Thinvasive protocols with high technology balloons and quantum molecular resonance. *Ann Clin Otolaryngol* 2021; 6: 1053-9.

Di Rienzo Businco L, Novelli G, et al. A novel device to allow blood-brain barrier permeation by molecules. *J Bio Sci* 2023; 5: 2365-69.

Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1757-70.

Fentiman IS. Long-term follow-up of the first breast conservation trial: Guy' wide excision study. *Breast* 2000; 9: 5-8.

Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-41.

Lam JK, Xu Y, Worsley A, Wong IC. Oral transmucosal drug delivery for pediatric use. *Adv Drug Deliv Rev* 2014; 73: 50-62.

Mor V, Laliberte L, Petriseck A, et al. Impact of breast cancer treatment guidelines on surgeon practice patterns: Results of a hospital-based intervention. *Surgery* 2000; 128: 847-61.

Mortensen J, Berg RMG. Lung Scintigraphy in COPD. *Semin Nucl Med* 2019; 49: 16-21.

Patel VF, Liu F, Brown MB. Advances in oral transmucosal drug delivery. *J Control Release*. 2011; 153: 106-16.

Sanchez-Crespo A. Lung Scintigraphy in the Assessment of Aerosol Deposition and Clearance. *Semin Nucl Med* 2019; 49: 47-57.

Shang Y, Inthavong K, Qiu D, Singh N, He F, Tu J. Prediction of nasal spray drug absorption influenced by mucociliary clearance. *PLOS ONE* 2021; 16: e0246007.

Tai J, Lee K, Kim TH. Current Perspective on Nasal Delivery Systems for Chronic Rhinosinusitis. *Pharmaceutics* 2021; 13: 246.

Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical

mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002; 347: 1227-32.

Veronesi U, Gatti G, Luini A, et al. Radiation therapy for breast cancer: technical notes. Breast 2003; 9: 106-12.

Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. Ann Oncol 2001; 12: 997-1003.

Vinh-Hung V, Burzykowski T, Van de Steene J, Storme G, Soete G. Post-surgery radiation in early breast cancer: survival analysis of registry data. Radiother Oncol 2002; 64: 281-90.

Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-Conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. J Nat Cancer Inst 2004; 96: 115-21.

Vinh-Hung V, Voordeckers M, Van de Steene J, Soete G, Lamote J, Storme G. Omission of radiotherapy after breast-conserving surgery: survival impact and time trends. Radiother Oncol 2003; 67: 147-58.

Prof. Lino Di Rienzo Businco, Direttore Dipartimento Otorinolaringoiatria, Istituto Medicina e Scienza dello Sport CONI, Roma

Prof. Bruno Brandimarte, Professore Ordinario di Misure Elettroniche, Università Tor Vergata, Roma

Prof. Giuseppe Novelli, Direttore Dipartimento Biomedicina e Prevenzione, Università Tor Vergata, Roma

Prof. Virgilio Sacchini, Direttore Chirurgia Senologica, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA

Prof. Gianfranco Gualdi, Direttore Diagnostica per Immagini, "Sapienza" Università di Roma

Prof. Saadi Sollaku, Diagnostica per Immagini, "Sapienza" Università di Roma

Prof. Giovanni Pellacani, Direttore U.O.C. Dermatologia, "Sapienza" Università Di Roma

Prof. Franco Chimenti, Professore Ordinario di Chimica Farmaceutica, "Sapienza" Università di Roma; Presidente Federgolf CONI, Roma

Prof.ssa Maria Patrizia Patrizi, Direttore Pediatria Bios Prevention, Fondazione Livio Patrizi, Roma

Dott. Pasquale Longo, U.O. Audiologia, Sidero Onlus

Dott. Fausto Carru, U.O. Osteopatia, Sidero Onlus

Dott.ssa Giulia Leanza, U.O.C. Endocrinologia e diabete, Università Campus Bio-Medico, Roma

Dott.ssa Kristina Pancottini, Biologa della Nutrizione, Università di Camerino

Per la corrispondenza:
ldirienzo@businco.net

Oltre la troponina: nuovi biomarcatori nello screening del dolore toracico in Pronto Soccorso

A. Piccioni, S. Baroni, F. Sarlo, F. Manca, M.C. Santoro, F. Rosa, V. Vaccaro, L. Franza, M. Covino, A. Gasbarrini, F. Franceschi

Abstract

Introduzione. Il dolore toracico è una delle cause più frequenti di accesso in Pronto Soccorso (PS), e può essere la manifestazione clinica di un ampio spettro di patologie, incluse condizioni “tempo-dipendenti” come la Sindrome Coronarica Acuta (SCA). La diagnosi o esclusione di Infarto Miocardico Acuto (IMA) è una sfida quotidiana in Pronto Soccorso, soprattutto quando i criteri clinici classici e l’ECG non sono sufficienti per porre diagnosi. Il medico di PS ha il compito estremamente delicato di gestire pazienti con dolore toracico e definirne correttamente l’inquadramento diagnostico; pertanto, ha necessità di fare una diagnosi differenziale, dal momento che il dolore toracico può essere causato da un insieme di cause non cardiache, sia vascolari sia non vascolari, ad esempio polmonari, neurologiche, osteoarticolari, gastrointestinali e psicologiche. Recentemente è stata evidenziata l’importanza dei processi infiammatori e del danno endoteliale nella patologia cardiovascolare; di conseguenza ci si è focalizzati sui nuovi biomarcatori, con un approccio “multimarker” in cui i vantaggi offerti da ciascun marcatore sono combinati, in modo da dare al problema clinico una soluzione ottimale.

Metodi. Lo studio è uno studio pilota prospettico, osservazionale e monocentrico. 258 pazienti sono stati arruolati in seguito al loro accesso in PS con dolore toracico tipico, previo consenso informato. Su ogni paziente sono stati eseguiti test diagnostici alla ricerca dei biomarcatori IL-6 e suPAR, ai tempi 0-1h, in aggiunta ai test di routine eseguiti normalmente in PS, tra cui ritroviamo la hsTnI (0-1h) (TNIH kit Siemens). I dati di ciascun paziente (storia clinica, terapia domiciliare, risultati dei test ematici, ECG, etc.) sono stati raccolti in un database gestito tramite

Excel®, ed analizzati con il software IBM SPSS Statistics25®. Inoltre, è stato portato avanti un follow-up a 6 mesi per verificare l’outcome ed eventuali eventi avversi.

Risultati. I risultati confermano che il gruppo di pazienti che presentavano hsTnI superiore al cut-off ischemico cardiaco e/o con un’escursione superiore al 20% tra la prima e la seconda determinazione erano meritevoli di rapidi approfondimenti diagnostici e terapeutici, in quanto è maggiore la probabilità che gli eventi che li affliggono siano di natura cardio-ischemica. Nel gruppo con una hsTnI intermedia (>6ng/mL <47/57 ng/mL), anche detta “ZONA GRIGIA”, se il suPAR è <3 ng/mL (16 pazienti, 5F e 11M), non ci sono differenze con i controlli sani (101 pazienti, 48F e 53M) se IL-6 ha valori normali. I pazienti di quest’ultimo gruppo possono essere dimessi in sicurezza a domicilio; anche il follow-up conferma l’assenza di eventi avversi a 6 mesi. In maniera simile, pazienti con hsTnI <6ng/L e suPAR<3 ng/mL non avranno bisogno di ulteriori procedure diagnostiche in PS (76 pazienti, 36F e 40M). Al contrario, il gruppo di pazienti con valori intermedi di hsTnI, suPAR> 3ng/ml (62 pazienti, 26F e 36M), necessitano l’ospedalizzazione ed ulteriori approfondimenti diagnostici, come dimostrato dal follow-up che associa a sST-2 una particolare funzione prognostica, dal momento che tutti i pazienti con valori di sST-2 >110 ng/ml sono morti (4 pazienti, 1F e 3M). Un ulteriore gruppo è rappresentato dai pazienti con hsTnI intermedia e IL-6 > 4.4 ng/L (29 pazienti, 12F e 17M) in cui l’elevazione di IL-6 suggerisce la presenza di un’infezione acuta che può anche coinvolgere cause extra-cardiache; pertanto, questi pazienti sono suscettibili di ulteriori indagini diagnostiche. Infine, è necessario un approccio individualizzato nei

pazienti che presentano hsTnI intermedie e suPAR > 3.0 ng/mL (62 pazienti, 26F e 36M). Quest'ultimo gruppo (hsTnI intermedia e suPAR positivo) si comporta in maniera simile a coloro nei quali si riscontra un incremento inferiore al 20% tra la prima e seconda determinazione di hsTnI, anche detta hsTnI "cronica" (12 pazienti, 6F e 6M), che necessitano di un approccio individuale, ponderato sul singolo paziente.

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che la hsTnI rimane il biomarcatore di scelta per il cuore, considerando la sua particolare cardio-specificità; al contempo, come è noto, molti elementi fisiopatologici differenti possono influenzarsi e associarsi tra loro per determinare multipli quadri clinici nei pazienti. L'sST-2 può avere un ruolo complementare alla troponina, nella stratificazione prognostica dei pazienti ischemici. Il suPAR, in quanto marcatore di danno endoteliale e coinvolgimento di diversi pathway fisiopatologici, può guidare il clinico lì dove sono necessari ulteriori approfondimenti diagnostici, quando la troponina non è indicativa di per la diagnosi di SCA. IL-6, d'altro canto, è un marker di infiammazione; dai nostri risultati, IL-6 aumenta quando è presente in contemporanea uno stato infiammatorio sistemico e/o locale, di natura non cardio-ischemica. I dati suggeriscono come una futura integrazione di questi biomarcatori nell'approccio di routine ai pazienti con dolore toracico acuto in PS possa garantire una migliore stratificazione dei pazienti e una gestione appropriata, permettendo al clinico di praticare una dimissione precoce in sicurezza, o un ricovero rapido per chi necessita di ulteriori approfondimenti diagnostico-terapeutici.

Parole chiave: approccio multimarker; suPAR; IL-6; dolore toracico; hsTnI; Sindrome coronarica acuta (SCA); Infarto Miocardico Acuto (IMA); Pronto Soccorso (PS); stratificazione precoce del rischio.

Introduzione

Il dolore toracico è una delle cause più frequenti di accesso al Pronto Soccorso (PS). È all'origine del 10% degli accessi non dovuti a trauma, con un'incidenza di 8-19 persone ogni 1000 ogni anno¹.

Negli Stati Uniti, il dolore toracico è la seconda ragione più comune di accesso al PS

(in seguito ai traumi), con 6.5 milioni di visite, ovvero il 4.7% di tutte le visite².

Il dolore toracico è uno dei sintomi più insidiosi con cui il clinico si confronta ogni giorno, dal momento che può avere numerose cause, sia cardiache sia extra cardiache (Tab. 0). Le cause cardiovascolari includono la sindrome coronarica acuta (SCA), l'angina instabile, la dissezione aortica acuta, la pericardite acuta e l'insufficienza cardiaca. Riconosciamo anche eziologie polmonari (polmonite, embolia polmonare, pneumotorace), gastrointestinali (malattia da reflusso gastro-esofageo [MRGE], perforazione gastrointestinale), psicologiche (stato ansioso, disturbo di panico), e disturbi muscolo-scheletrici (dolore della parete toracica, costo-condrite)³. Le cause più comuni di dolore toracico sembrano essere dolore della parete toracica (20%), esofagite da reflusso (13%), e costo-condrite (13%), mentre solo l'1.5% dei pazienti che accedono al PS con questo sintomo il dolore toracico è attribuibile ad angina instabile o infarto miocardico acuto⁴. La prima azione da compiere di fronte ad un accesso in PS per dolore toracico è identificare condizioni pericolose per la vita che possano essere di origine cardiovascolare (SCA, dissezione aortica ed embolia polmonare) e non-cardiovascolare (rottura esofagea, pneumotorace iperteso)². Pertanto, le linee guida raccomandano di eseguire un ECG entro 10 minuti dall'accesso in PS nei pazienti con sospetto IMA⁴.

I pazienti che all'ECG presentano un'elevazione del tratto ST sono detti STEMI, e hanno un'occlusione completa di un'arteria coronarica. I pazienti che non hanno elevazione del tratto ST sono divisi in non-STEMI (NSTEMI) e angina instabile (UA), in base alla presenza o assenza di marker di miocardioneccrosi (presenti nel NSTEMI, assenti nell'UA)⁵. Nello STEMI, la ripercussione rapida con Intervento Coronarico Percutaneo (PCI) entro due ore riduce la mortalità dal 9% al 7% e, nel caso non si possa eseguire, si

Patologie cardiovascolari	Sindrome coronarica acuta, angina instabile
	Pericardite acuta
	Scompenso cardiaco acuto
Patologie polmonari	Polmonite
	Embolia polmonare
	Pneumotorace
Patologie gastrointestinali	Malattia da reflusso gastroesofageo [MRGE]
	Perforazione gastrointestinale
Patologie psicologiche	Stato ansioso
	Disturbo di panico
Patologie della parete toracica	Dolore della parete toracica
	Costocondrite

Tab. 0. Possibile diagnosi differenziale di dolore toracico.

deve somministrare terapia trombolitica con PCI nelle successive 24 ore (se non vi sono controindicazioni)⁶. Nel NSTEMI, un PCI eseguito entro 24/48 ore è associato a una riduzione della mortalità dal 6.5% al 4.9%⁶. Il dolore toracico è un sintomo molto insidioso, quindi non sempre viene offerta una diagnosi corretta; tra il 2% e l'8% dei pazienti con IMA viene erroneamente dimesso⁷.

La valutazione e inquadramento del dolore toracico in PS continua ad essere uno degli argomenti più attuali e caldi della discussione nel PS, sia perché è uno dei sintomi più comunemente incontrati nel PS, sia perché è associato a condizioni potenzialmente letali. Per questa ragione, sono stati sviluppati numerosi scores clinici riguardo questo tema così interessante. Uno score molto usato è il *Chest Pain Score*, che consiste in 7 parametri (localizzazione, irradiazione, carattere, severità, sintomi associati, comportamenti che lo modificano, pregressa storia di angina da sforzo), ed è molto utile per discriminare i pazienti con dolore toracico in cui si sospetta malattia

coronarica (pazienti con punteggio uguale o superiore a 6)⁸. Il medico di emergenza-urgenza, oltre al corretto inquadramento diagnostico di questi pazienti, si confronta con la complessa sfida di stratificare coloro che accedono per dolore toracico cardiogeno in modo da discriminare chi può essere dimesso da chi necessita di ulteriori approfondimenti diagnostici. Proprio per questo motivo, sono stati studiati molti scores di natura prognostica, di cui i più usati sono gli scores HEART, TIMI e GRACE. Lo score HEART consiste in 5 parametri (Storia, ECG, Età, Fattori di rischio, Troponina), e permette di dividere i pazienti in 3 classi di rischio: basso (0-3), con un rischio di eventi avversi pari al 2.5%, intermedio (4-9), con un rischio di eventi avversi pari al 20.3%, e alto (più di 7 punti), con un rischio di eventi avversi pari al 72.7%⁹. Questo ha permesso di stratificare pazienti a basso rischio, per cui non erano richiesti ulteriori esami in urgenza. La validità di questo score è stata poi dimostrata in un trial successivo¹⁰. Un altro score del rischio è il GRACE Risk Model, che coinvolge nove parametri: età, storia di

infarto miocardico, storia di scompenso cardiaco, frequenza cardiaca a riposo, pressione arteriosa sistolica, sottoslivellamento del tratto ST, concentrazione di creatinina sierica iniziale, biomarcatori cardiaci sierici elevate, ed attuazione di PCI intraospedaliero¹¹. Lo score TIMI, d'altro canto, considera sette parametri (età>65, pregressa stenosi>50%, fattori di rischio cardiaci, utilizzo di aspirina, eventi anginosi ogni 24 ore, deviazione del tratto ST, biomarcatori elevati)^{12, 13}. In uno studio che ha coinvolto nove ospedali olandesi e 1748 pazienti giunti in pronto soccorso per dolore toracico, sono stati comparati gli scores HEART, GRACE e TIMI, identificando HEART come il più efficace al fine della stratificazione del rischio¹⁴.

Biomarkers

I biomarcatori cardiaci sono una componente essenziale dei criteri utilizzati per stabilire la diagnosi di IMA. Il biomarcatore ideale dovrebbe avere una concentrazione elevata nel miocardio, assente nei tessuti non cardiaci, rilasciato rapidamente in maniera lineare in seguito a necrosi miocardica, e presente nella circolazione abbastanza a lungo da essere rilevato facilmente con un test relativamente economico e largamente disponibile. La troponina (I o T) ha una cardio-specificità assoluta e una sensibilità altra per ischemia del miocardio, grazie ai test con anticorpi specifici (*immunoassay*) che ne identificano solo l'isoforma cardiaca. Pertanto, la troponina è il biomarcatore di prima scelta per la rilevazione di danno miocardico, e ha un'indicazione di classe I per la diagnosi di infarto del miocardio¹⁵.

Le **troponine cardiache** sono proteine regolatorie che controllano l'interazione calcio-mediata tra actina e miosina, che risulta nella contrazione e rilassamento dei muscoli striati. In conseguenza dell'occorrenza del danno ai miociti, si verifica un incremento bifasico della troponina sierica. Pertanto, le troponine

cardiache sono altamente sensibili e specifiche nel rilevare la necrosi miocardica, e sono biomarcatori di prima scelta per la diagnosi differenziale di SCA secondo le più recenti linee guida ESC del 2020. Al momento, il limite dei metodi di ricerca delle troponine ad alta sensibilità è la possibile rilevazione di ampie aree di "positività biochimica" che può non essere sempre dovuta con certezza ad un contesto di ischemia miocardica. L'aumentata sensibilità del test, infatti, causa inevitabilmente una ridotta specificità per ischemia miocardica, quindi le troponine sono rilevabili anche in un ampio insieme di condizioni non ischemiche, acute e croniche, cardiache ed extra-cardiache, come pericardite, miocardite, sindrome di Takotsubo, tachiaritmie, scompenso cardiaco, embolia polmonare, ictus e sepsi¹⁶⁻¹⁹. Di conseguenza, queste troponine hanno un'elevata sensibilità per il "danno miocardico", ma non per IMA (basso valore predittivo positivo), e i loro valori dovrebbero essere interpretati come un marker quantitativo di danno miocardico, essendoci una proporzionalità diretta tra il livello di troponina e l'estensione del danno.

suPAR è la forma solubile di uPAR, il recettore di membrana dell'attivatore del plasminogeno di tipo urinario o urochinas (uPA), ed è rilasciato dalla membrana plasmatica tramite clivaggio dall'ancora Glicosil-Fosfatidil-Inositolo in risposta a stimoli infiammatori, a prescindere dalla causa sottostante²⁰. Pertanto, i livelli sierici di suPAR sono strettamente correlati all'attivazione immune e infiammatoria, e nel contesto di patologia cardiovascolare, il suPAR è emerso come un biomarcatore molto promettente in quanto indicatore prognostico. Infatti, nonostante la sua natura non cardio-specifica limiti il suo valore diagnostico per patologia cardiovascolare, ne è stato dimostrato il valore aggiunto nell'identificare i pazienti a rischio per eventi cardiovascolari avversi, morbilità e mortalità, se usato in un approccio

multimarker sinergicamente a studi di imaging e punteggi clinici di valutazione²¹.

IL-6 è un'interleuchina multifunzionale, che agisce in maniera sia pro-infiammatoria, sia anti-infiammatoria. In condizioni normali, i livelli di IL-6 circolante sono inferiori a 4.4 ng/L, e mantengono l'omeostasi organo/cellulare; durante gli stati infiammatori questi livelli possono aumentare anche di 1000 volte. A livello cardiaco, molti studi hanno rilevato livelli elevati di IL-6 in prossimità di un'area infartuata; in tale circostanza, questa citochina è prodotta sia da cardiomiociti e fibroblasti, sia dalle cellule infiammatorie, ed ha dimostrato di avere un ruolo cardioprotettivo. In effetti, sembra che IL-6 sia coinvolta nella riduzione della contrattilità miocardica tramite l'induzione dell'espressione di NO-sintasi, mentre la cardiotropina 1- una citochina che appartiene alla superfamiglia delle IL-6- sembra capace di attivare processi anti-apoptotici e ipertrofizzanti nel cuore²². È stato ipotizzato che queste tre risposte indotte dall'IL-6 (ridotta contrattilità, ipertrofia e reazione anti-apoptotica) possano promuovere la sopravvivenza del miocardio che circonda l'area danneggiata.

Obiettivi

Lo studio mirava a valutare l'utilità di un approccio *multimarker*, combinando l'utilizzo di IL-6 e suPAR con la determinazione di hsTnI, nel percorso diagnostico e nella stratificazione precoce del rischio nei pazienti con dolore toracico in PS. L'obiettivo primario dello studio era vagliare IL-6 e suPAR combinati con hsTnI (misurata a tempo 0-1 ora) in PS, valutando qualora l'approccio multi marker potesse essere utile nel migliorare l'accuratezza diagnostica o prognostica, specialmente in quei pazienti privi di una diagnosi definitiva. Il secondo obiettivo era definire il possibile ruolo dell'approccio *multimarker* per la stratificazione dei pazienti, e la sua associazione con l'outcome clinico (dolore

toracico) ed eventi avversi (tutte le cause di morte e/o SCA) sei mesi dopo l'accesso in PS.

Metodi

Progettazione dello studio e Popolazione Campione

Abbiamo realizzato uno studio prospettico monocentrico con un approccio *multimarker* per i pazienti che presentino dolore cardiaco in PS, realizzato e sviluppato in stretta collaborazione con l'Unità di Chimica, Biochimica e Biologia Molecolare e il Dipartimento di Medicina di Urgenza della Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma, IRCCS. Abbiamo arruolato prospetticamente un totale di 258 pazienti, non selezionati e consecutivi (142 maschi, 116 femmine), in seguito ad accesso al PS della "Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli" di Roma con dolore toracico o altri sintomi tipici di SCA. I criteri di inclusione nel gruppo dei pazienti erano: 1) età \geq 18 anni; 2) dolore toracico o sintomi che suggeriscano SCA in PS; 3) capacità di fornire il consenso informato. Non sono stati inclusi nello studio pazienti che presentassero solamente dispnea o palpitazioni. Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti al processo diagnostico e terapeutico raccomandato dalle più aggiornate linee guida e dalle buone pratiche clinico assistenziali, senza alcuna alterazione del protocollo. I dati demografici e clinici di base (età, genere, fattori di rischio cardiovascolare, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, elettrocardiogramma, frequenza respiratoria, saturazione arteriosa di ossigeno), così come le informazioni sulla terapia, sono stati raccolti e registrati con moduli standardizzati di raccolta dei dati. Inoltre, è stata effettuata la misurazione dei valori dei biomarcatori (IL-6 e suPAR) per ciascun paziente, utilizzando lo stesso campione ematico previsto nel percorso assistenziale per dolore toracico approvato nel nostro ospedale. I pazienti hanno dato il consenso informato per l'utilizzo del loro campione ematico per la misurazione di suPAR e IL-6. I campioni ematici sono stati

raccolti in PS ed immediatamente conservati nel CoreLab ad Alta Automattizzazione del nostro ospedale. Nel nostro studio abbiamo anche analizzato i valori degli stessi biomarcatori in un gruppo di controllo di soggetti sani (n. 101) con caratteristiche omogenee relativamente a sesso ed età.

Misurazione dei biomarcatori

La misurazione dei biomarcatori è stata eseguita presso il CoreLab ad Alta Automattizzazione della “Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli”:

- Kit Tnlhs (Siemens Healthcare Diagnostics, USA), CLIA. Il limite di rilevazione (LOD) è (Limit of Detection) 2.5 ng/L, il cut-off è 57 ng/L per i maschi e 37 ng/L per le femmine. I livelli di TnlH sono stati misurati utilizzando Advia Centaur XPT Siemens (Siemens Healthineers, USA).
- Kit IL-6 (Siemens Healthcare Diagnostics, USA), CLIA. Il LOD (Limit of Detection) è 2.7 ng/L, il cut-off è 4.4 ng/L. Measured by Advia Centaur XPT Siemens (Siemens Healthineers, USA).
- Kit suPAR- SUPARNOSTIC (virogates DK). Misurato con Advia Chemistry XPT Siemens. Il LOD è 1.7 ng/mL e l'intervallo è da 1.7 a 26.5 ng/ml; il cut-off è 3.0 ng/ml.

Follow up

I dati per il follow up sono stati raccolti da documenti dei pazienti scritti e digitali tra cui lettera di dimissione, referti gli interventi di rivascolarizzazione e qualsiasi altra documentazione rilevante. I dati di follow up clinico a sei mesi sono stati ottenuti da tutti i pazienti coinvolti dallo studio tramite colloqui telefonici, in modo da valutare l'outcome clinico (per sintomi come il dolore toracico), nuovi accessi in ospedale ed eventi avversi, qualsiasi causa di morte, infarto del miocardio, rivascolarizzazione.

Considerazioni etiche

Il protocollo di studio non ha alterato il percorso diagnostico e l'azione terapeutica dei pazienti coinvolti in nessun modo. Lo studio è stato approvato dalla Commissione Etica della “Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS” (Protocollo n. 3477/22). Tutti i pazienti hanno dato il proprio consenso informato in forma scritta per la loro partecipazione allo studio.

Analisi statistica

Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software “MedCalc®Statistical version 19.5.6 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020)” (versione 15.0). Sono state espresse variabili continue come valori medi \pm deviazione standard o come la mediana (intervallo) e variabili categoriche quali le frequenze. La distribuzione dei dati è stata valutata con il test di Kolmorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk con l'obiettivo di verificare la distribuzione della popolazione. Sono stati utilizzati i test statistici, parametrici e non parametrici, più appropriati (T Student test o Mann Whitney, chi-quadro o Fisher) sulla base della distribuzione dei dati. L'analisi di correlazione tra le variabili è stata perpetrata utilizzando il coefficiente di Spearman. È stato considerato statisticamente significativo un valore $P < 0.05$.

Risultati

Abbiamo arruolato 258 pazienti consecutivi giunti in PS con dolore toracico sospetto per SCA. Le caratteristiche cliniche di base e i valori dei biomarcatori della popolazione in studio sono riassunti nella Tab. 1. Nella nostra popolazione l'età mediana era 65 anni ed il 55% dei pazienti era maschio. Il gruppo di controllo sano era omogeneo con un'età mediana di 56,1 anni ed il 52,4% (N. 53) di pazienti maschi. Il principale fattore di rischio cardiovascolare nella popolazione in studio era l'ipertensione (52,8%), seguita dalla dislipidemia (36,4%). Una storia familiare per una predisposizione alla patologia cardiovascolare, diabete

mellito di tipo 2, patologia arteriosa periferica erano presenti rispettivamente nel 22,4%, 16,8%, 10,4% dei pazienti. L'abitudine al fumo era presente nel 16,4% dei pazienti. Solo pochi pazienti nella coorte (n=35, 14%) non presentavano fattori di rischio cardiovascolare predisponenti. La distribuzione di valori era chiaramente molto eterogenea considerando le molteplici caratteristiche cliniche che possono essere responsabili per il dolore toracico. Il gruppo di pazienti (N=43) con livelli di hsTnI superiore al cut off ischemico cardiaco, divisi per sesso, è riportato in Tab. 2 con le corrispondenti misurazioni dei biomarcatori. Abbiamo suddiviso questo gruppo in "Veri Positivi" (N=31), ovvero pazienti con un infarto del miocardio (STEMI o NSTEMI), con una variazione (delta change) significativa della troponina da 0 a 1 ora (Tab. 3), e coloro (N=12) che non presentavano il tipico andamento con aumento e caduta di hsTnI tipica degli eventi acuti (Tab. 4), definiti come gruppo "hsTnI cronica". In effetti, hsTnI è stato l'unico biomarcatore a presentare variazioni tra tempo zero e tempo uno, esprimendo, con il proprio rilascio immediato, un evento acuto; gli altri biomarcatori, anche nei "Veri Positivi", non hanno dimostrato una variazione significativa tra le due misurazioni. I "Veri Positivi" avevano valori significativamente più alti di hsTnI (P=0.00002) rispetto al gruppo di pazienti senza variazione delta ma con un'elevazione cronica.

Il suPAR era superiore al cut-off di 3.0 ng/mL in entrambi i gruppi, mentre IL-6 è rimasto nei propri valori normali. Abbiamo poi selezionato il gruppo "hsTnI negativo", in cui i pazienti avevano valori di hsTnI inferiori al LOD di 2.5 e/o inferiori a 6.0 ng/L, ovvero il cut-off validato per il kit TNIH per l'algoritmo di esclusione tempo 0-1 h (vedi ESC 2020). I valori ottenuti in questo gruppo di pazienti (N. 137) sono riportati in Tab. 5.

L'intervallo dei valori di IL-6 e suPAR è molto variabile a causa della natura del

campione; per differenziare meglio l'eterogeneità clinica dei membri di questo gruppo abbiamo distinto i pazienti con suPAR <3.0 ng/ml da quelli con suPAR >3.0 ng/ml (Tab. 6, 7). Abbiamo notato che i pazienti con suPAR > 3.0ng/mL erano significativamente più anziani, mentre i valori di IL-6 rimangono simili in entrambi i gruppi. In effetti, il suPAR è influenzato dalla funzione renale e quindi dall'età, che influisce fisiologicamente sulla filtrazione glomerulare. Inoltre, se compariamo i valori del gruppo con suPAR <3.0ng/mL (Tab. 6) ai valori del gruppo di controllo sano (Tab. 8), possiamo evidenziare una distribuzione simile dei valori di tutti i biomarcatori studiati.

Il suPAR sembra essere in grado di identificare, tra i pazienti con hsTnI negativa, i pazienti che possono essere dimessi in sicurezza dal PS dai pazienti (più anziani) che possono necessitare di maggiore attenzione. Il follow-up ha anche confermato l'assenza di eventi avversi. La Tab. 9 rappresenta il gruppo "hsTnI intermedia", e riporta i risultati ottenuti in pazienti con hsTnI >6 ng/L ma inferiore al cut-off specifico per il genere, ovvero <37ng/L per i maschi, e <57 ng/L per le femmine. Inoltre, in questo gruppo l'intervallo dei valori di IL-6 e suPAR è risultato estremamente variabile. Per differenziare meglio l'eterogeneità clinica del campione abbiamo anche distinto il gruppo "hsTnI intermedia" in due gruppi differenti, quelli con suPAR <3.0 ng/m da quelli che hanno presentato suPAR>3.0ng/ml (Tab. 10, 11).

Nei pazienti con "hsTnI intermedia", il suPAR permette di differenziare soggetti con età significativamente differenti, mentre IL-6 rimane costante in ogni paziente di questo gruppo. Da quanto emerso nel nostro follow-up, il gruppo di pazienti con valori intermedi di hsTnI e suPAR > 3ng/ml (No. 62, 26F e 36M) necessita di ospedalizzazione e ulteriori indagini. Come già osservato nel gruppo di pazienti con troponina <6.0 ng/L, abbiamo notato che i pazienti con "hsTnI intermedia"

(Tab. 10) e suPAR <3.0 ng/mL presentavano valori dei biomarcatori simili a quelli ottenuti nel gruppo di controllo (Tab. 8). Di conseguenza, ciò potrebbe discriminare pazienti con un rischio più basso. Il follow-up ha anche confermato l'assenza di eventi avversi. Nel gruppo di pazienti con hsTnl intermedia, abbiamo anche distinto tra coloro che presentavano valori di IL-6>4,4 ng/mL da chi aveva IL-6>4,4 ng/mL. I pazienti con IL-6 >4.4 ng/L erano più anziani, e mostravano valori di suPAR significativamente più alti.

L'incremento simultaneo dei tre biomarcatori può validare la presenza di una componente infiammatoria reattiva, responsabile per il dolore toracico con presumibile causa extra-cardiaca. Mentre IL-6 non è utile ai fini della stratificazione del rischio, anche quando i suoi livelli sono inferiori al cut off, abbiamo riscontrato che suPAR lo è. IL-6 appare meno precisa e specifica, rispetto al suPAR, nella stratificazione del rischio, anche se confrontata con i dati provenienti dal controllo sano.

	Min	Max	Media	Mediana	DS	25 - 75 P
Età (y)	23.0	90.0	64.47	66.0	15.3	55.0 - 76.0
hsTnl ng/L	2.5	87239.0	850.64	6.0	7353.5	3.0 - 21.0
IL-6 ng/L	2.6	88.0	5.29	2.7	8.9	2.7 - 3.8
su-PAR ng/mL	1.70	26.5	4.07	3.5	2.8	2.7 - 4.3

Tab. 1. Caratteristiche cliniche basali e misurazioni dei biomarcatori nei pazienti arruolati (N=258, 116 F e 142M).

	Min	Max	Media	Mediana	DS	25 - 75 P
Età (y)	45.0	90.0	69.2	69.0	11.8	62.0 - 76.0
hsTnl ng/L	41.0	87239.0	4983.2	258.0	17455.0	83.5 - 879.5
IL-6 ng/L	2.7	32.0	3.7	2.7	4.5	2.7 - 2.8
su-PAR ng/mL	2.0	8.1	3.7	3.3	1.5	2.8 - 4.275

Tab. 2. Pazienti con hsTnl>37/47ng/L nella coorte validativa (N=43, 16 F e 27 M).

	Min	Max	Media	Mediana	DS	25 - 75 P
Età (y)	45.0	89.0	70.8	71.0	11.8	62.5 - 77.5
hsTnl ng/L	41.0	87239.0	6879.9	529.0*	20328.0	141.8 - 1041.0
IL-6 ng/L	2.7	32.0	4.1	2.7	5.3	2.7 - 3.2
su-PAR ng/mL	2.0	8.1	3.8	3.5	1.6	2.9 - 4.4

Tab. 3. Gruppo di “veri positivi” con variazione delta di hsTnl 0-1h (N=31, 10F e 21M).

	Min	Max	Media	Mediana	DS	25 - 75 P
Età (y)	45.0	81.0	65.0	66.5	11.2	62.0 - 69.0
hsTnl ng/L	52.0	134.0	83.4	82.0*	25.8	61.0 - 90.5
IL-6 ng/L	2.7	3.7	2.8	2.7	0.29	2.7 - 2.7
su-PAR ng/mL	2.1	6.5	3.6	3.2	1.4	2.6 - 3.9

Tab. 4. Pazienti senza variazione delta tra hsTnl 0-1h (N=12, 6F e 6M) *P = 0.000; **P = 0.0495.

	Min	Max	Mean	Mediana	DS	25 - 75 P
Età (y)	23.0	87.0	58.4	60.0	15.4	47.0 - 70.0
hsTnl ng/L	2.5	6.0	3.461	3.0	1.2	2.5 - 4.0
IL-6 ng/L	2.6	88.0	5.429	2.7	10.4	2.7 - 3.5
su-PAR ng/mL	1.7	10.2	3.585	3.2	1.6	2.6 - 4.1

Tab. 5. Pazienti con hsTnl ≤6.0 ng/L (N= 137, 70F e 67M).

	Min	Max	Media	Mediana	DS	25 - 75 P
Età (y)	28.0	87.0	54.5	53.0*	12.68	45.0 -63.5
hsTnl ng/L	2.5	6.0	3.36	2.5	1.20	2.5 - 4.0
IL-6 ng/L	2.6	88.0	4.56	2.7	11.17	2.7 -2.7
su-PAR ng/mL	1.7	2.9	2.45	2.5**	0.34	2.25 -2.7

Tab. 6. Pazienti con hsTnl ≤ 6 ng/L e suPAR < 3.0 ng/mL (N=76, 36F e 40M).

	Min	Max	Media	Mediana	DS	25 - 75 P
Età (y)	23.0	87.0	61.5	65.0*	16.79	52.5 -73.7
hsTnl ng/L	2.5	6.0	3.5	3.0	1.17	2.5 - 5.0
IL-6 ng/L	2.7	73.6	6.1	2.7	9.83	2.7 - 5.2
su-PAR ng/mL	3.0	10.2	4.5	3.9**	1.72	3.5 -4.4

Tab. 7. Pazienti con hsTnl ≤ 6 ng/L e suPAR ≥ 3.0 ng/mL (N=61, 34F e 27M).

	Min	Max	Media	Mediana	DS	25 - 75 P
Età (y)	22.0	85.0	56.1	59.0	18.2	43.0 - 70.0
hsTnl ng/L	2.5	6.0	3.5	3.0	1.2	2.5 - 4.0
IL-6 ng/L	2.0	4.3	2.9	2.7	0.5	2.7 - 3.1
su-PAR ng/mL	1.7	3.2	2.2	2.6	0.3	2.5 - 2.8

Tab. 8. Gruppo di controllo sano (N=101, 48F e 53M).

	Min	Max	Media	Mediana	DS	25 - 75 P
Età (y)	45.0	90.0	71.9	73.0	12.3	62.5 - 83.0
hsTnl ng/L	7.00	52.0	17.8	14.0	11.7	9.0 - 25.0
IL-6 ng/L	2.60	48.3	5.75	2.7	7.5	2.7 - 5.4
su-PAR ng/mL	1.80	26.5	5.03	4.0	4.1	3.1 - 5.3

Tab. 9. Pazienti con hsTnl 'intermedia' (N= 78, 31F e 47M).

	Min	Max	Media	Mediana	DS	25 - 75 P
Età (y)	45	83.0	66.4	66.5*	10.99	58.0 - 72.5
hsTnl ng/L	7.0	50.0	20.4	13.5	15.47	8.0 - 30.5
IL-6 ng/L	2.7	4.8	2.9	2.7	0.68	2.7 - 2.7
su-PAR ng/mL	1.8	2.8	2.350	2.4***	0.27	2.25 - 2.45

Tab. 10. Pazienti con hsTnl 'intermedia' e suPAR <3.0 ng/mL (N=16, 5F e 11M).

	Min	Max	Media	Mediana	DS	25 - 75 P
Età (y)	48.0	90.0	73.32	76.0*	12.3	63.0 - 84.0
hsTnl ng/L	7.0	52.0	17.1	14.0	10.6	9.0 - 23.0
IL-6 ng/L	2.6	48.3	6.5	2.95	8.3	2.7 - 7.0
su-PAR ng/mL	3.0	26.5	5.7	4.25***	4.4	3.6 - 6.2

Tab. 11. Pazienti con hsTnl 'intermedia' e suPAR ≥ 3.0 ng/mL (N=62, 26F e 36M) *P = 0.0290; **P = 0.0005; ***P < 0.0001.

	Min	Max	Media	Mediana	DS	25 - 75 P
Età (y)	45.0	89.0	69.8	72.0*	11.1	62.3 - 79.5
hsTnI ng/L	7.0	52.0	17.8	14.0	12.4	8.0 - 25.0
IL-6 ng/L	2.6	3.8	2.8	2.7**	0.2	2.7 - 2.7
su-PAR ng/mL	1.8	10.6	3.8	3.5***	1.6	2.675 - 4.350

Tab. 12. Pazienti con hsTnI 'intermedia' e IL-6 < 4.4 ng/L n. 49 (19 F e 30M).

	Min	Max	Media	Mediana	DS	25 - 75 P
Età (y)	48.0	90.0	75.2	83.0*	13.5	64.5 - 85.0
hsTnI ng/L	7.0	46.0	17.7	15.0	10.7	9.8 - 23.8
IL-6 ng/L	4.4	48.3	10.8	7.0**	10.7	4.9 - 10.9
su-PAR ng/mL	2.3	26.5	7.1	5.0***	5.9	3.8 - 7.2

Tab. 13. Pazienti con hsTnI 'intermediate' e IL-6 ≥ 4.4 ng/L n. 29 (12F e 17M); *P = 0.0267; **P < 0.0001; ***P = 0.0003.

Discussione

I pazienti che giungono in PS con dolore toracico acuto costituiscono una sfida per i medici di emergenza e per la medicina d'urgenza negli ospedali, perché un ampio spettro di diagnosi può essere all'origine di questo dolore, spaziando dall'infarto miocardico acuto (IMA) ed embolia polmonare all'inoffensiva tensione muscolare appartenente al gruppo delle sindromi di dolore della parete toracica, così come cause gastrointestinali come la malattia da reflusso gastroesofageo. Le cause non cardiache sono molto comuni, ma è importante non

sorvolare su condizioni gravi. Spesso prendere una decisione rapida e corretta relativa all'ospedalizzazione o dimissione di un paziente in poche ore può essere difficile per il clinico. La valutazione dei pazienti consiste in un'indagine clinica relativa alla storia medica, esame obiettivo, seguito da un elettrocardiogramma a 12 derivazioni (ECG) e ulteriore diagnostica focalizzata. Nonostante lo sviluppo di biomarcatori cardiaci sempre più precisi e la validazione di sistemi di valutazione clinica, non sempre le decisioni mediche relative all'ospedalizzazione o dimissione sono repentine. L'introduzione

della troponina cardiaca ad alta sensibilità (hs-TnI) ha migliorato sensibilmente l'accuratezza diagnostica della sindrome coronarica acuta, sia nella fase di rule-in (con anticipazione della diagnosi), sia nella fase di rule-out, con la possibilità di escludere danni acuti con un campione ematico in un'ora. Di contro, l'hsTnI è in grado di evidenziare qualsiasi sofferenza della cellula muscolare cardiaca, non solo la causa ischemica, aggiungendo dubbi alla fase di scelta tra ospedalizzazione, osservazione di 24 ore o dimissione in sicurezza. Recentemente, la standardizzazione e la validazione di nuovi metodi diagnostici ha aumentato la fiducia dei clinici nell'utilizzo di biomarcatori circolanti al fine di migliorare la accuratezza diagnostica, di valutare il rischio individuale di sviluppare patologia cardiovascolare e di monitorare eventi avversi associati.

Recentemente, molti studi hanno preso in considerazione il suPAR come un marker cardiovascolare, correlato all'attivazione immunitaria, infiammazione e danno endoteliale; il suPAR è stato proposto anche come biomarcatore per la stratificazione del rischio e per il monitoraggio della risposta terapeutica nei pazienti con patologia cardiaca. Inoltre, molti studi hanno rilevato che IL-6 gioca un ruolo significativo nella rete di citochine e vie infiammatorie umane. La nostra ricerca è basata su un approccio multi-marker per i pazienti che giungono in pronto soccorso per dolore toracico acuto. Abbiamo arruolato 258 pazienti consecutivi (142 maschi, 116 femmine) con sospetto di SCA. Con lo stesso campione ematico abbiamo misurato hsTnI e gli altri biomarcatori a tempo 0-1 h. L'obiettivo della nostra ricerca è valutare se la combinazione di diversi biomarcatori possa supportare il clinico nel giungere ad una diagnosi corretta, andando a spiegare l'origine dei sintomi del paziente, e migliorare la stratificazione del rischio e la prognosi. Dalla nostra analisi statistica, abbiamo notato che la distribuzione dei valori è chiaramente molto eterogenea considerando i multipli aspetti clinici che

possono essere responsabili di dolore toracico. I pazienti (N=43) appartenenti al gruppo con livelli di hsTnI superiori al cut-off ischemico cardiaco, divisi per sesso, sono riportati in Tab. 2 con le corrispondenti misurazioni dei biomarcatori. Abbiamo suddiviso questo gruppo in "Veri Positivi" (N=3, con $p=0.0002$), i cui pazienti avevano un infarto del miocardio (STEMI o NSTEMI), con una variazione significativa (variazione delta) della troponina da 0 a 1 h, come mostrato in Tab. 3, e quei pazienti (N=12) con elevazione di hsTnI, ma assenza del tipico andamento con incremento e caduta tipico degli eventi acuti (Tab. 4), definito come gruppo "hsTnI cronica". In effetti, hsTnI è stato l'unico biomarcatore a presentare variazioni tra 0 e 1 ora, esprimendo, con il proprio rilascio immediato, un evento acuto; gli altri biomarcatori, anche nei "Veri Positivi", non hanno dimostrato una variazione significativa tra le due misurazioni. I "Veri Positivi" avevano valori significativamente più alti di hsTnI ($P=0.00002$) rispetto al gruppo di pazienti senza variazione delta ma con un'elevazione cronica. Concentrandoci sul suPAR, in entrambi i gruppi (veri positivi e cronici) era superiore al suo cut-off di 3.0 ng/mL, mentre IL-6 rimaneva nei suoi limiti fisiologici; dal momento che la troponina era alterata, tutti i pazienti sono stati considerati ad aumentato rischio cardiovascolare, come suggerito da suPAR, mentre IL-6, espressione della risposta immunitaria e flogistica acuta, non sembra essere coinvolta. I nostri riscontri hanno confermato il ruolo diagnostico della troponina, ma suPAR potrebbe aiutare il clinico a comprendere meglio e personalizzare il rischio cardiovascolare di ciascun paziente. Abbiamo poi considerato i pazienti con livelli di hsTnI inferiori a 6.0 ng/mL (cut-off raccomandato dalle linee guida ESC 2020 per il rule-out²³). La troponina sembra escludere un evento acuto in questi soggetti, e la nostra popolazione era molto eterogenea come età. Abbiamo pertanto suddiviso i pazienti in base al cut-off

del suPAR di 3.0 ng/mL, che ci ha permesso di differenziare i pazienti in base all'età, mentre i valori di IL-6. Effettivamente, il suPAR è influenzato dalla funzionalità renale, e quindi dall'età, che fisiologicamente influisce sulla filtrazione glomerulare. Inoltre, abbiamo confrontato i livelli dei biomarcatori del gruppo di pazienti con troponina negativa e suPAR<3.0 ng/mL con quelli del gruppo di controllo sano, evidenziando una distribuzione simile dei valori di tutti i biomarcatori studiati. Pertanto, il suPAR sembra essere capace di identificare, tra i soggetti con troponina negativa, coloro che possono essere dimessi in sicurezza dal pronto soccorso da chi ha bisogno di maggiore attenzione (più anziani). Il gruppo di pazienti con troponina "intermedia", ovvero superiore a 6.0 ng/L ma inferiore al cut-off ischemico, è il gruppo che di solito crea più problemi al clinico, anche considerando il significato prognostico della stessa troponina ad alta sensibilità, per valori inferiori al cut-off. Nel gruppo con suPAR>3.0 ng/mL e troponina intermedia, è possibile notare come il suPAR assume un significato nel danno endoteliale e un valore prognostico relativamente al rischio cardiovascolare di entrambi i biomarcatori, selezionando così pazienti con rischio più alto che hanno bisogno di maggiori attenzioni. Al contrario, i pazienti con troponina "intermedia" e suPAR<3.0 ng/mL, il suPAR sembra essere in grado di riconoscere soggetti con un rischio cardiovascolare basso. Nel gruppo con troponina "intermedia", il cut-off di IL-6 di 4.4 ng/L permette di differenziare chiaramente i pazienti in base all'età, suPAR già distribuiti omogeneamente per i loro valori di troponina; effettivamente, pazienti con IL-6>4.4 ng/L sono più anziani e hanno valori maggiori di suPAR. L'analisi simultanea dei tre biomarcatori può suggerire e confermare una componente infiammatoria sottostante un dolore acuto e/o cronico, presumibilmente responsabile per causa sottostante, sistemica e/o extra-cardiaca, di dolore toracico.

In confronto con i dati provenienti dai controlli sani, IL6 <4.4 ng/L sembra essere meno precisa e specifica rispetto al suPAR nel distinguere pazienti a basso rischio. IL-6 è una citochina che aumenta in molte risposte infiammatorie, ma non può da sola inquadrare i molti aspetti fisiopatologici cardiovascolari. Il suPAR sembra essere in grado di distinguere tra coloro con troponina negativo intermedia, i pazienti che potrebbero essere dimessi in sicurezza dal pronto soccorso dai i pazienti (più anziani) che potrebbero necessitare di maggiore attenzione. Il nostro studio pone per la prima volta in associazione con la troponina, l'utilizzo di un approccio multi marker con la misurazione di suPAR e IL-6, nella valutazione dei pazienti con dolore toracico acuto. Troponina, suPAR e IL-6 esplorano vie completamente distinte tra di loro che potrebbero indipendentemente contribuire alla genesi della patologia cardiovascolare, essendo al contempo capaci di coesistere in alcuni casi senza una relazione causale. Inoltre, suPAR deve anche essere considerati indicatore di salute endoteliale, essendo fortemente influenzati da condizioni come stati infiammatori, malattie autoimmuni, neoplasie, così come condizioni cardiache non ischemiche. I nostri dati sono preliminari, necessitano di un'espansione dei pazienti da arruolare e soprattutto manca la valutazione dell'outcome clinico nel follow-up (che non è ancora terminato), per meglio valutare e confermare il ruolo diagnostico e prognostico dei marcatori studiati. Ciò nonostante, i nostri risultati appaiono interessanti e meritano di essere considerati e valutati attentamente dai clinici, che sempre più spesso chiedono ai laboratori di essere supportati dai biomarcatori nelle proprie scelte diagnostiche, ponendosi nella condizione di gestire dei pazienti in un contesto complesso come il PS.

Limitazioni

Sono presenti alcune limitazioni al nostro studio che devono essere prese in considerazione. Innanzitutto, lo studio è

limitato da una dimensione del campione ridotta che può influenzare i nostri risultati. Ad ogni modo, la nostra ricerca dovrebbe essere vista come un punto di partenza per uno studio multicentrico con un campione di maggiore entità. Inoltre, studi multicentrici sono necessari per determinare il potenziale ruolo di un approccio multi marker nel percorso diagnostico, nella stratificazione dei pazienti per il rule-in e il rule-out. In secondo luogo al nostro studio mancava una misurazione seriata dei biomarcatori: i livelli plasmatici di IL-6 e suPAR sono stati rilevati solamente all'accesso in pronto soccorso. La variazione temporale nei valori dei biomarcatori dall'accesso alla dimissione dal PS potrebbe essere una rilevazione importante. Comunque, nonostante queste limitazioni, è importante sottolineare gli ottimi risultati relativi all'approccio multi marker in pazienti con dolore toracico.

Conclusioni

Da quanto emerso dai nostri dati, hsTnI rimane il biomarcatore di scelta a livello cardiaco, considerando la sua cardio specificità, ma è noto che molteplici elementi

fisiopatologici differenti possono avere influenza e associarsi nel determinare svariati quadri clinici nei pazienti. Il suPAR, in quanto marker di danno endoteliale è coinvolto in diverse vie fisiopatologiche, può guidare il clinico dove è necessario un ulteriore approfondimento diagnostico, quando la troponina non è indicativa di diagnosi di SCA, oltre che può avere un ruolo complementare alla troponina, nella stratificazione prognostica dei pazienti ischemici. IL-6, d'altro canto, è un marker di infiammazione; dai nostri risultati, IL-6 aumenta quando coesiste uno stato infiammatorio sistemico e/o locale, che non sia di natura cardio-ischemica. I nostri dati suggeriscono come una futura integrazione di questi biomarcatori nell'approccio di routine al paziente con dolore toracico acuto in PS possa garantire una migliore stratificazione dei pazienti e una migliore gestione di essi, supportando il clinico nella scelta di effettuare una dimissione precoce in sicurezza oppure una ospedalizzazione tempestiva per coloro che abbiano necessità di un approfondimento diagnostico-terapeutico (Fig. 1).

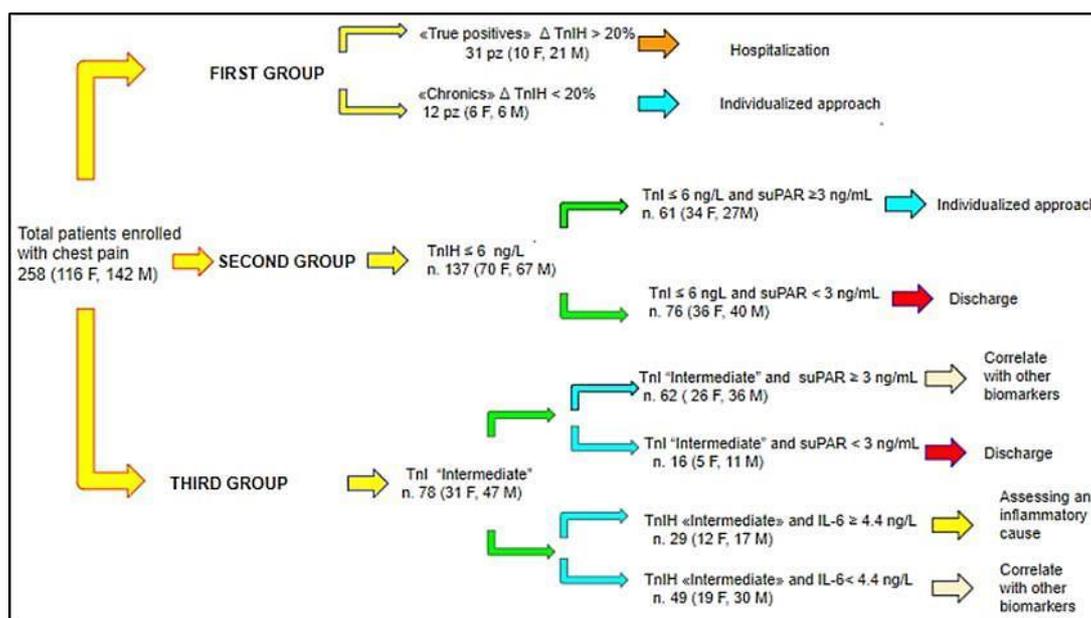


Fig. 1. Il nuovo approccio integrato tra troponina e nuovi biomarcatori nella gestione del paziente con dolore toracico.

BIBLIOGRAFIA

1. Stepinska J, Lettino M, Ahrens I, et al. Diagnosis and risk stratification of chest pain patients in the emergency department: focus on acute coronary syndromes. A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020; 9: 76-89.
2. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021; 144: e368-e454.
3. McConaghy JR, Oza RS. Outpatient diagnosis of acute chest pain in adults. *Am Fam Physician* 2013; 87: 177-82.
4. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006; 97: 437-42.
5. Sandoval Y, Apple FS, Smith SW. High-sensitivity cardiac troponin assays and unstable angina. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018; 7:120-8.
6. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA* 2022; 327: 662-75.
7. Woo KM, Schneider JI. High-risk chief complaints I: chest pain--the big three. *Emerg Med Clin North Am* 2009; 27: 685-712.
8. Geleijnse ML, Elhendy A, Kasprzak JD, et al. Safety and prognostic value of early dobutamine-atropine stress echocardiography in patients with spontaneous chest pain and a non-diagnostic electrocardiogram. *Eur Heart J* 2000; 21: 397-406.
9. Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J* 2008; 16: 191-6.
10. Mahler SA, Riley RF, Hiestand BC, et al. The HEART Pathway randomized trial: identifying emergency department patients with acute chest pain for early discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015; 8: 195-203.
11. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004; 291: 2727-33.
12. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI: A Method for Prognostication and Therapeutic Decision Making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
13. Pollack CV Jr, Sites FD, Shofer FS, Sease KL, Hollander JE. Application of the TIMI risk score for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome to an unselected emergency department chest pain population. *Acad Emerg Med* 2006; 13: 13-8.
14. Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, et al. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol* 2017; 227: 656-61.
15. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 691-9.
16. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs noncoronary disease. *Eur Heart J* 2011; 32: 404-11.
17. Miller AM, Xu D, Asquith DL, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med* 2008; 205: 339-346.
18. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005; 23: 479-90.
19. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 2961-6.
20. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed Diagnoses of Acute Cardiac Ischemia in the Emergency Department. *N Engl J Med* 2000; 342: 1163-70. Rasmussen LJH. Clinical Prognostication With the Inflammatory Biomarker suPAR. PhD Thesis. University of Copenhagen, 2018.
21. Velissaris D, Zareifopoulos N, Koniari I, et al.

Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Cardiac Disease. *J Clin Med Res* 2021; 13: 133-42.

22. Jugdutt BI. Preventing adverse remodeling and rupture during healing after myocardial infarction in mice and humans. *Circulation* 2010; 122: 103-5.
23. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group- 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines- ESC Clinical Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2021; 42: 1289-367.

Andrea Piccioni¹, Silvia Baroni², Francesca Sarlo², Federica Manca¹, Michele Cosimo Santoro¹, Federico Rosa¹, Vanessa Vaccaro¹,

Laura Franza¹, Marcello Covino¹, Antonio Gasbarrini³, Francesco Franceschi¹

1. Dipartimento d'Emergenza, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma
2. Dipartimento di Laboratorio e Malattie Infettive, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
3. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche; Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza:
andrea.piccioni@policlinicogemelli.it

Conferenza

28 febbraio 2023

La sepsi nel setting dell'emergenza-urgenza: ottimizzare la diagnosi per ridurre la mortalità

M. Covino, A. Piccioni, M.C. Santoro, F. Franceschi

Abstract

La sepsi è una condizione pericolosa per la vita che si verifica quando la risposta dell'organismo ad un'infezione provoca lesioni ai propri stessi tessuti e organi. È dei più rilevanti problemi di salute pubblica, e secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), colpisce oltre 30 milioni di persone in tutto il mondo ogni anno, con più di 6 milioni di morti.

Nel Dipartimento di Emergenza (DE), la sepsi è un'emergenza medica comune e grave che richiede un riconoscimento e un trattamento tempestivi per migliorare gli *outcome* clinici. Inoltre, lo sviluppo della resistenza ai farmaci antimicrobici (AMR) minaccia ulteriormente la salute umana a livello globale. L'unico modo per affrontare la diffusione e l'emergere dell'AMR è attraverso la rilevazione attiva e l'identificazione dei patogeni insieme alla rapida quantificazione dell'eventuale resistenza.

Per migliorare la gestione della sepsi è essenziale conoscere ed impiegare le principali tecniche diagnostiche, al fine di consentire la più efficace terapia antibiotica e l'eliminazione dei microorganismi patogeni.

Il gold-standard attuale per la diagnosi di sepsi è costituito dalla emocoltura su sangue periferico. Tuttavia tale metodo richiede un tempo elevato ed ha una ridotta sensibilità, con molti falsi negativi soprattutto in caso di batteri a crescita lenta o precedente terapia antibiotica.

Rispetto al metodo convenzionale, i metodi diagnostici più moderni sono in grado di analizzare i campioni di sangue, ottenendo risultati accurati in tempi brevi, e fornendo inoltre informazioni utili ad identificare i patogeni portatori di geni di resistenza antimicrobica.

Questa review ha lo scopo di evidenziare i limiti e le caratteristiche delle attuali tecniche diagnostiche per la sepsi, e descrivere i vantaggi e

le difficoltà poste dallo sviluppo delle nuove tecniche di diagnostica microbiologica.

Keywords: Sepsis; Esami microbiologici colturali; Antibiotico resistenza.

Introduzione

La sepsi è una condizione pericolosa per la vita che si verifica quando la risposta dell'organismo ad un'infezione provoca lesioni ai propri tessuti e organi. Secondo l'OMS la sepsi colpisce oltre 30 milioni di persone in tutto il mondo ogni anno, con oltre 6 milioni di morti. Nel ED, la sepsi è un'emergenza medica comune e grave che richiede un riconoscimento e un trattamento tempestivi per migliorare i risultati¹.

Tuttavia, la diagnosi di sepsi può essere difficile, conducendo ad un trattamento ritardato con un aumento altrimenti evitabile della morbilità e della mortalità². Le cause sottostanti questi ritardi, nei pazienti valutati in ED sono varie:

- **Presentazione atipica.** La sepsi può presentarsi con sintomi molto vari e molto frequenti nella popolazione valutata³. I sintomi più comuni sono la febbre, la tachicardia, la tachipnea, il disorientamento e l'ipotensione. Tuttavia i pazienti possono presentare sintomi totalmente aspecifici, rendendo difficile la diagnosi¹⁻³.
- **Valutazione tardiva.** I pazienti con sepsi possono non presentarsi all'ED fino alle fasi successive della malattia, il che può rendere più difficile la diagnosi e aumentare il rischio di esiti avversi.

Questo ritardo può essere dovuto a una mancanza di consapevolezza dei sintomi della sepsi, a un ritardo nella ricerca di cure mediche o alla presenza di condizioni mediche sottostanti che mascherano i sintomi della sepsi^{4, 5}.

- *Dipendenza dai test di laboratorio.* La diagnosi di sepsi spesso si basa in gran parte su test di laboratorio, come emocolture e conta dei globuli bianchi. Tuttavia, questi test possono richiedere da diverse ore a giorni, il che può ritardare l'inizio del trattamento³⁻⁸.
- *Mancanza di un test diagnostico specifico.* Attualmente non esiste un singolo test in grado di diagnosticare definitivamente la sepsi, rendendo difficile per i medici effettuare una diagnosi accurata in modo tempestivo⁸.

Le soluzioni proposte per migliorare il riconoscimento ed il rapido trattamento della sepsi in ED sono varie. Tra le principali:

- *Riconoscimento e trattamento precoci:* per migliorare la diagnosi di sepsi nell'ED gli operatori sanitari dovrebbero concentrarsi sul riconoscimento e sul trattamento precoci della condizione. Ciò può essere ottenuto aumentando la consapevolezza dei sintomi della sepsi e implementando sistemi per indurre gli operatori a prendere in considerazione la sepsi nei pazienti con fattori di rischio o segni e sintomi precoci³⁻⁷.
- *Uso di strumenti di previsione clinica (early warning scores):* gli strumenti di previsione clinica, possono aiutare gli operatori sanitari a identificare i pazienti a rischio di sepsi e avviare un trattamento tempestivo⁸.
- *Test di laboratorio migliorati:* per accelerare la diagnosi di sepsi, gli operatori sanitari dovrebbero sforzarsi di migliorare i processi di test di laboratorio. Ciò può essere ottenuto attraverso l'uso di test diagnostici rapidi, come esami del sangue presso il punto di cura, o migliorando i tempi di risposta per i risultati di laboratorio⁹.

- *Approccio interdisciplinare:* un approccio interdisciplinare che coinvolga operatori sanitari di varie specialità, come medicina d'urgenza, malattie infettive e terapia intensiva, può migliorare l'accuratezza, la velocità della diagnosi, e migliorare la terapia della sepsi in ED⁵⁻¹⁰.

La sepsi rimane uno dei disturbi più ambigui in Medicina a causa della sua possibile rapida insorgenza, gravità clinica complessiva, e difficoltà diagnostica. Nel passato associata ai processi organici di decomposizione¹¹, è stata successivamente inquadrata come infezione sistemica e riconosciuta come risultato di organismi patogeni che proliferano all'interno della circolazione ematica e sfuggono al sistema immunitario dell'ospite¹². Infine, è stato riconosciuto che gli agenti patogeni interagiscono con il sistema immunitario dell'ospite durante l'infezione, innescando una cascata infiammatoria progressiva (SIRS) che include citochine e altri mediatori, producendo infine immunosoppressione, che porta a vari tipi di insufficienza d'organo e alla successiva degenerazione clinica^{13,14}.

Inizialmente, a causa del ridotto utilizzo di antimicrobici efficaci e di adeguato supporto vitale, i pazienti con sepsi difficilmente sopravvivevano abbastanza a lungo prima di sviluppare una insufficienza d'organo multipla. In seguito, l'*American College of Chest Physicians (ACCP)* e la *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* hanno introdotto la definizione di SIRS e pubblicato nuovi criteri diagnostici per la diagnosi di sepsi (Sepsi-3) definita come una disfunzione d'organo mortale causata da una risposta dell'ospite disregolata a un'infezione¹³⁻¹⁵. Contestualmente è stato adottato il *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*, come criterio diagnostico per la sepsi. In particolare i pazienti con SOFA ≥ 2 venivano considerati a rischio di evoluzione fatale circa 10% in una popolazione standard con sospetto di infezione in ED¹⁶. Questa nuova e avanzata

definizione si concentra sul potere della risposta non omeostatica dell'ospite all'infezione, e sulla potenziale fatalità dell'infezione.

Secondo l'OMS negli ospedali la sepsi non è solo la condizione a più elevato impatto economico, ma è anche la principale causa di mortalità nei pazienti ricoverati. Attualmente, si stima che circa 30 milioni di persone in tutto il mondo possano essere colpite da sepsi durante il ricovero, con 6 milioni di morti annuali e tassi di mortalità compresi tra il 20% e il 50%¹⁷. La rilevanza della mortalità per sepsi è probabilmente ancora più elevata nei paesi a basso reddito¹⁸. In questi paesi, si stima che in età pediatrica la sepsi colpisca 3 milioni di neonati e 1,2 milioni di bambini, con un tasso di mortalità compreso tra il 11% e il 19%¹⁹. A questi numeri vanno aggiunti circa 75.000 decessi annuali nelle donne a causa di sepsi puerperale¹⁵. Dai dati diffusi dai *Centers for Disease Control* nei rapporti di prevenzione, tra i pazienti ricoverati con diagnosi di sepsi c'è un'incidenza di circa il 60% di shock settico e di circa il 36% di sepsi grave. Sempre tra i ricoverati, nel 31% dei casi la sepsi viene attribuita ad una specifica specie microbica isolata, mentre in circa il 27% dei casi è di origine sconosciuta²⁰. Tuttavia, le ultime stime documentano una diminuzione della mortalità intra-ospedaliera per sepsi dal 28% al 18%¹¹. Inoltre, l'evidenza epidemiologica dimostra che la sepsi grave sta diventando più comune mentre allo stesso tempo sta diventando meno fatale²².

A causa della ristretta finestra temporale per il trattamento ideale, la diagnosi precoce della sepsi è un compito cruciale per il medico d'urgenza. Un riconoscimento ed un trattamento precoce possono infatti evitare il precipitare dell'insorgenza dello shock, della insufficienza d'organo e ridurre la mortalità. È stato stimato che ad ogni ora di ritardo nel trattamento dei pazienti settici può essere associata una diminuzione della sopravvivenza di circa il 7,6%²³. Per evitare la

progressione in malattia grave è necessario somministrare terapia antibiotica empirica ad ampio spettro immediatamente, in tutti i casi sospetti. Tuttavia, questo si traduce in possibili effetti collaterali per i singoli pazienti, e nello sviluppo della multi-resistenza (MDR) ai farmaci da parte dei batteri^{24, 25}. In definitiva, il metodo diagnostico ideale dovrebbe essere rapido, accurato, e applicabile per rilevare i patogeni e la possibile resistenza ai farmaci entro 3-5 ore dal ricovero del paziente^{26, 27}. Inoltre, il metodo dovrebbe essere sufficientemente accurato da distinguere le infezioni polimicrobiche ed identificare specie rare o emergenti. I risultati dovrebbero consentire decisioni cliniche rapide, idealmente entro una finestra temporale di alcune ore per limitare morbilità e mortalità²⁴.

I metodi di isolamento sensibili, specifici e rapidi per l'identificazione dei batteri, costituiscono il principale strumento per i ED per combattere la sepsi^{28, 29}.

Metodi convenzionali per l'identificazione delle specie microbiche e la gestione della sepsi

Metodi microbiologici

Il rilevamento di agenti patogeni utilizzando queste tecniche si basa sulla crescita di microrganismi su un terreno di coltura idoneo (agar solido e brodo). I metodi principali sono due: identificazione su coltura di sangue e colorazione gram; identificazione attraverso sistemi colturali automatizzati (Bactec Fx/ VITEK2).

- ***Identificazione con colture su sangue e colorazione Gram***

Per il rilevamento e l'identificazione di agenti patogeni causali, il campionamento di sangue/urina/liquido biologico dai pazienti, e la loro coltura di routine seguita dal test di colorazione di Gram rimane il metodo gold-standard di riferimento³⁰⁻³². Per migliorare la diagnosi, preferibilmente, il sangue deve essere prelevato per le emocolture da due distinti siti di prelievo venoso. La raccolta

contemporanea di sangue da venoso centrale e periferico consente un rilevamento più rapido della batteriemia rispetto al solo catetere periferico³³. Poiché alcune specie microbiche possono essere identificate solo nel sito di raccolta e non nel sangue, il monitoraggio continuo dei siti di raccolta può essere necessario quando viene rilevata una coltura positiva, per facilitare l'ulteriore elaborazione per identificazione del patogeno e la corretta valutazione della sepsi^{34, 35}. L'analisi della colorazione di Gram è rapida (<15 min), economica e fornisce informazioni sulla categorizzazione dell'agente infettivo.

- *Identificazione tramite sistemi colturali automatizzati*

I sistemi colturali automatizzati si basano su sensori che rilevano i cambiamenti di pressione all'interno del flacone per l'emocoltura o che rilevano la CO₂ emessa dalle specie che metabolizzano attivamente. Nel caso di germi Gram-negativi impiegano dalle 14 alle 24 ore per rilevare la crescita microbica, mentre per i batteri Gram-positivi sono necessarie dalle 24 alle 48 ore. Questi metodi consentono di eliminare i campioni negativi per selezionare quelli da sottoporre a normale crescita su piastra di agar per la diagnosi tradizionale^{38, 39}.

I flaconi per emocoltura standard vengono preparati, controllati e incubati per 5 giorni a 35°C con agitazione dello strumento ogni 10 minuti. In seguito, distribuendo 0,1 ml di una soluzione diluita 10 volte si procede al conteggio su piastra quantitativa. Per la fissazione microbica i campioni vengono testati dopo incubazione notturna a 35°C delle piastre contenenti le colonie⁴⁰.

I problemi principali nell'utilizzo di questo metodo colturale sono:

- I test microbiologici convenzionali richiedono 5 giorni per rilevare e identificare i patogeni coinvolti nella sepsi. Di conseguenza, la procedura non fornisce risultati tempestivi.

- In secondo luogo, l'analisi della coltura/colorazioni di Gram ha una sensibilità ridotta. Solo dal 30% al 60% dei casi positivi viene identificato. Questo dato di sensibilità è indipendente dalla corretta esecuzione delle procedure colturali e dalla raccolta di un adeguato campione ematico³⁸⁻⁴¹. I risultati falsi negativi (dal 40% al 70% del totale) possono essere dovuti alla scarsità della specie microbica nel terreno di coltura, o dalla presenza di ceppi microbici simili. Inoltre, i falsi negativi sono spesso dovuti alla somministrazione di antibiotici prima del prelievo diagnostico⁴⁴.
- Infine, esiste la possibilità di falsi positivi dovuti ad una errata raccolta del campione con contaminazione. I pazienti in questo caso, possono ricevere terapia antibiotica non necessaria. L'uso improprio di antibiotici può condurre ad una esposizione prolungata non necessaria con insorgenza di reazioni allergiche, tossiche, sviluppo di MDR, oltre al prolungamento della degenza ospedaliera e dei costi associati⁴⁴⁻⁴⁶.

Test biochimici

I test biochimici includono il test del mannitolo, i test del citrato, il ferro a triplo zucchero (TSI) test, il test dell'indolo, il test del rosso metile e test enzimatici come test dell'ossidasi, test dell'ureasi e i test della coagulasi. Questi test possono essere utilizzati per distinguere gli organismi patogeni che dipendono da processi biochimici specifici di alcuni batteri. Questi test possono essere utilizzati per individuare specie sia intra che extracellulari, che vengono dunque identificate in base alla loro specifica attività biochimica⁴⁷.

Nuovi metodi per la diagnosi della sepsi

I metodi moderni costituiscono un cambio di paradigma rispetto alle colture convenzionali e ai test biochimici. I test moderni includono metodi di rilevamento molecolare con tempi di identificazione delle

specie microbiche molto inferiori, da 20 minuti a 3 ore.

I progressi tecnologici derivanti dalla ricerca molecolare e dal progetto genoma umano hanno condotto allo sviluppo di numerose metodiche che possono non solo accelerare i tempi di individuazione dei batteri, ma anche comprendere meglio i meccanismi fisiopatologici della sepsi^{48, 49}.

Tecniche molecolari per l'identificazione dei patogeni

I test molecolari per il rilevamento basato su *polimerase chain reaction* (PCR) si basano sull'amplificazione di specifiche regioni target dell'acido nucleico dei batteri, utilizzando sonde o primers gene-specifici. A seconda del tipo batterico vengono utilizzati diversi target molecolari⁵⁰⁻⁵³.

PCR

Nel 1983 Kary Mullis⁴⁴ ha ideato la PCR standard, che consente di rilevare un singolo patogeno batterico identificando una specifica sequenza di DNA bersaglio⁴⁵. Un particolare set di primer-sonda può essere impiegato per rilevare in modo riproducibile i batteri dal DNA purificato dal sangue intero. L'analisi si è dimostrata efficace per rilevare tutti i ceppi batterici. Con questo metodo è possibile distinguere la presenza di DNA batterico da campioni di sangue intero inoculati con un minimo di 4 CFU/mL⁵⁶.

In condizioni ideali, la PCR può identificare anche una singola copia di una sequenza di DNA bersaglio in un dato campione. Pertanto, non è necessario un precedente arricchimento del campione. Di conseguenza i test diagnostici basati sulla PCR hanno prodotto un significativo avanzamento delle capacità di rilevamento degli agenti infettivi⁵⁷.

La tecnologia è stata successivamente migliorata utilizzando primers multipli nella stessa reazione di amplificazione. Questa tecnica, conosciuta come multiplex-PCR, consente di amplificare simultaneamente

diverse sequenze di DNA nella stessa reazione^{58, 59}.

PCR Real-Time (RT-PCR)

Nonostante gli innegabili vantaggi, la PCR standard, inclusa la multiplex-PCR, può condurre ad un eccesso di contaminazione dei prodotti di amplificazione⁶⁰. Le nuove tecniche di RT-PCR sono più rapide, meno sensibili alla contaminazione e richiedono minori procedure di laboratorio^{61, 62}. Inoltre, questa tecnica consente una calibrazione fine delle sequenze desiderate, che può aumentare la specificità della ricerca di specie desiderate⁶³⁻⁶⁵.

La RT-PCR con fluorescenza, è basata sul rilevamento di segnali fluorescenti generati durante l'amplificazione del DNA. Dopo uno specifico numero di cicli, il sistema genera una quantità target di DNA. Il sistema consente di valutare dopo quanti cicli la specifica fluorescenza derivata dal DNA target supera il rumore di sottofondo. Questo valore identifica il ciclo soglia per il rilevamento. Questo valore è inversamente proporzionale al numero di copie di DNA specifico nel campione⁶⁶.

SYBR Green, *TaqMan*, "*molecular beacons*", e "*scorpion*", sono i quattro tipi di Sonde DNA fluorescente attualmente disponibili per il rilevamento con RT-PCR⁶⁷. La capacità di quantificare il processo, e dunque la carica microbica, è una funzione chiave della RT-PCR⁶⁸⁻⁷⁰. La concentrazione dell'agente patogeno può essere valutata accuratamente utilizzando la nota iniziale concentrazione di calibrante. Per avere un effetto significativo sul rilevamento dei patogeni nella diagnostica microbiologia, la RT-PCR si concentra principalmente sul genotipo del patogeno⁷¹. La tecnica consente inoltre la differenziazione di varie forme di genotipi microbici in una singola provetta di reazione⁷².

Il valore aggiunto della RT-PCR nel rilevamento della carica microbica è che questa tecnica rivela attivamente lo spettro

di infezione in aumento, l'interazione ospite-patogeno, e l'efficacia dei farmaci antimicrobici. I test in tempo reale possono essere utili per distinguere i sierotipi all'interno di una particolare popolazione microbica⁸³, la diagnosi di agenti patogeni in campioni clinici^{84, 85}, e la presenza di microorganismi (virus, batteri, funghi, protozoi o tossine da essi prodotte che causano malattie) in campioni ambientali⁸⁶.

Il principale svantaggio delle tecniche molecolari, inclusa la PCR e la RT-PCR, è che non forniscono alcuna informazione sulla resistenza antimicrobica dei patogeni⁸⁷.

Surface-Enhanced Raman Spectroscopy (SERS)

La SERS, sta emergendo come tecnica di analisi microbiologica. La tecnica si basa sull'effetto *Raman*, che è dovuto alla diffusione anelastica di fotoni all'interno di un campione attraversato dalla luce. Questa tecnica consente l'identificazione dell'acido nucleico libero all'interno di campioni biologici⁸⁸⁻⁹³. La luminosità dispersa dall'effetto *Raman* viene confrontata con un profilo di riferimento di microrganismi consentendone l'identificazione⁹⁴⁻⁹⁷. La SERS può riconoscere in modo efficiente la presenza di cellule microbiche⁹⁸⁻¹⁰⁴. Oltre all'identificazione del patogeno, la SERS può essere utilizzata per valutare la suscettibilità agli antibiotici nell'urosepsi¹⁰¹. Il principale limite della SERS è la sua ridotta sensibilità e specificità, in particolare in caso di campioni polimicrobici¹⁰⁵.

MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time-Of-Flight Mass Spectrometry)

Nel 2013 la Food and Drug Administration (FDA), ha autorizzato l'utilizzo della tecnologia MALDI TOF per l'identificazione dei microrganismi patogeni responsabili delle infezioni. Questa tecnica garantisce una rapida individuazione del batterio nelle emocolture positive, accelerando così il processo generale di valutazione dell'antibiotico-resistenza¹⁰⁶. La

tecnica si basa sulla ionizzazione degli atomi all'interno di una matrice reticolare. Gli atomi ionizzati vengono identificati in modo dipendente dal loro rapporto massa/carica (m/z) in un tubo a vuoto¹⁰⁷.

In pratica la colonia batterica di interesse (ottenuta tramite esame colturale classico, quindi isolata in piastra dopo opportuna semina) viene disposta su di una matrice, la quale all'interno del macchinario, in presenza di condizioni di vuoto, viene irradiata con un fascio laser. Il risultato è la disgregazione del campione in numerosissimi frammenti, i quali vengono accelerati da un campo elettromagnetico adiacente e migrano fino a raggiungere una membrana analizzatrice. Il tempo in cui questi frammenti raggiungono la membrana ("tempo di volo") dipenderà dalla loro grandezza molecolare. Ecco così che l'identificazione dei microrganismi avviene tramite l'ottenimento di spettri di assorbimento, i quali vengono confrontati in un database contenente quello di innumerevoli specie già note ed identificate: si realizza così un profilo proteico caratteristico per ciascun microrganismo¹⁰⁸.

I limiti della tecnica sono l'impossibilità di eseguire analisi direttamente su campioni di sangue o liquido biologico, e la necessità di utilizzare colture su sangue per amplificare le specie batteriche a livelli sufficienti per il rilevamento. Infine, i profili spettrali di riconoscimento possono essere non rilevabili in caso di campioni poli-microbici¹⁰⁹⁻¹¹¹.

Rilevazione genomica ad ampio spettro della resistenza antimicrobica (AMR)

La tecnica attualmente impiegata per rilevare l'AMR richiede tempo (da 3 a 5 giorni), ostacola la gestione clinica della sepsi e può tradursi in un possibile esito sfavorevole per i pazienti. Con l'avvento delle tecniche di sequenziamento del genoma, l'AMR può essere rilevata sia in modo mirato (fusione ad alta risoluzione) che non mirato (sequenziamento) nei patogeni.

Tecnologia di analisi della fusione ad alta risoluzione (HRM)

L'HRM dipende dal rilevamento delle differenze nella temperatura di fusione dovuta alla presenza di una mutazione in un bersaglio precedentemente amplificato. La tecnica identifica profili di curva di fusione specifici per i singoli patogeni. La dimensione e la sequenza dell'amplicone PCR, cioè del frammento di acido nucleico oggetto dell'amplificazione, rendono unica la curva di melting¹¹². La tecnica è così sensibile che può essere rilevata anche una singola mutazione puntiforme che produce uno spostamento della curva di temperatura di fusione¹¹³.

Pertanto, la tecnica consente il rilevamento molecolare rapido di geni resistenti e mutazioni ereditarie con un output più elevato dell'esame post-PCR che consente ai ricercatori di identificare e classificare le nuove mutazioni e variazioni ereditarie insieme ai polimorfismi a singolo nucleotide senza sequenziamento (scansione genica), o prima del sequenziamento in una popolazione¹¹⁴.

I diversi geni marcatori di resistenza agli antibiotici possono essere identificati in diverse specie batteriche in tempi rapidi, entro le 6,5 ore¹¹⁵⁻¹²³.

Sequenziamento (WGS)

L'utilizzo del sequenziamento genomico sia per il rilevamento delle specie batteriche che per il rilevamento dell'AMR è in crescita in campo diagnostico. Il sequenziamento dell'intero genoma (WGS) è eseguito con metodiche bioinformatiche dopo che un organismo è stato isolato per cultura¹²⁴. La tecnica WGS consente di tracciare tutti i geni coinvolti nella resistenza, permettendo di conoscere tutti i dati genomici dei fattori di resistenza presenti nella cellula batterica da analizzare. Il sistema di sequenziamento di prossima generazione (NGS) è un ulteriore strumento emergente. Il NGS rende il sequenziamento dell'intero genoma su larga scala accessibile anche per il ricercatore medio con la sua altissima produttività,

versatilità e velocità. La tecnica NGS consente inoltre di sequenziare l'intero genoma umano in un singolo esperimento, permettendo lo studio dei processi biologici a un livello mai prima possibile. Inoltre, nell'epoca della scienza genomica, che richiede una più profonda comprensione dei dettagli al di fuori dei confini della tecnologia del DNA convenzionale, sta diventando un metodo di ricerca routinario¹²⁵. La tecnica NGS combinata con gli approcci meta-genomici consente essenzialmente il sequenziamento del genoma di campioni biologici infettivi come sangue, urina e lavaggio senza coltivarli e fornisce il diverso profilo di tutte le specie comprese nel campione, incluse quelle mirate che le non mirate. Questo approccio ha rivoluzionato l'identificazione di tutti i batteri, compresi i nuovi geni di resistenza in singolo esemplare^{126, 127}. L'approccio meta-genomico basato sul sequenziamento è stato usato per valutare la cinetica del microbiota intestinale prima, durante e dopo il trattamento antibiotico¹²⁸. Inoltre, con l'aiuto dell'apprendimento automatico, è ora possibile prevedere la ricolonizzazione nella fase post-antibiotico del microbiota, con informazioni utili nel singolo paziente per identificare un trattamento altamente personalizzato.

Il principale svantaggio di questa tecnica è il costo che ne previene una diffusione più ampia¹²⁹.

Microarray di DNA

L'innovazione dell'analisi *microarray* DNA è utilizzata da più di 10 anni per l'identificazione di microrganismi aggiungendo alla nostra comprensione dei singoli patogeni i meccanismi, le reazioni microbiche ai miglioramenti ecologici e le associazioni ospite-microrganismo. Tutti questi elementi hanno comportato delle ricadute dirette sulla microbiologia diagnostica¹³⁰. I *microarray* sono metodi utili per il rilevamento e l'identificazione dei batteri a causa del loro forte parallelismo nello screening per l'espressione di un'ampia

varietà di geni dopo specifica amplificazione genica mediante PCR ad ampio raggio o multiplex¹³¹. I *microarray* impiegano sonde di DNA e RNA immobilizzate in superficie per la raccolta e la classificazione di DNA/RNA di microrganismi tramite ibridazione complementare specifica per sequenza, diminuendo il consumo e i costi di campioni e reagenti, consentendo al tempo stesso precisione e segregazione fino alla specie o al livello del ceppo. Uno studio ha utilizzato un *microarray* basato su oligonucleotidi (BactoChip) per il rilevamento indipendente dalla coltura batterica, consentendo la quantificazione e la differenziazione di 21 diversi generi batterici tra isolati clinici¹³². Inoltre, il test *Verigene* di *Luminex Corporation* può distinguere nove specie di batteri e tre geni AMR per la meticillina e vancomicina e cinque specie e sei geni AMR per carbapenemasi e gamma beta-lattamasi estese¹³³⁻¹³⁵. Essendo indipendente dalla coltura il rilevamento basato su *microarray* è rapido, acquisendo quindi importanza clinica in combinazione con la gestione antimicrobica^{136, 137}. Nonostante ciò, nessuna strumentazione di *microarray* attualmente commercializzata è in grado di riconoscere efficacemente tutti i microrganismi nelle malattie polimicrobiche¹³⁸.

Metodi avanzati per la diagnosi della sepsi

Gli ulteriori sviluppi della ricerca in ambito diagnostico microbiologico si basano sull'aumento di sensibilità e specificità della tecnologia corrente, con lo sviluppo di capacità analitiche in tempi ridotti, assieme alla identificazione della sensibilità ai farmaci, idealmente entro un'ora¹³⁹.

Biosensori

In un biosensore, il biorecettore è progettato per interagire con l'analita specifico di interesse per produrre un effetto misurabile dal trasduttore. Un'elevata selettività per l'analita rispetto a una matrice composta da altri componenti chimici o biologici è un requisito chiave del biorecettore. Sebbene il tipo di biomolecola

utilizzata possa variare ampiamente, i biosensori possono essere classificati in base a tipi comuni di interazioni dei biorecettori che coinvolgono: anticorpi/antigene, enzimi/ligandi, acidi nucleici/DNA, strutture cellulari/cellule o materiali biomimetici.

I biosensori hanno una capacità diagnostica elevata e sono molto promettenti nell'ambito della ricerca sulla sepsi¹⁴⁰. Le sonde o gli anticorpi specie-specifici danno un segnale elettrico dopo essersi legati ai loro bersagli e l'intensità del segnale è correlata al bersaglio-specifico totale legato. Il metodo elettrochimico è il criterio primario su cui si basa la diagnostica mediante biosensori. Questi non solo distinguono i batteri con una specificità incredibile in tempi ridotti, ma forniscono anche dati in merito alla sensibilità ai farmaci¹⁴¹. Al momento attuale, la maggior parte dei biosensori disponibili è limitata nella soglia di riconoscimento e nell'ampiezza delle specie rilevate¹⁴¹⁻¹⁴². Tuttavia hanno potenzialmente caratteristiche in grado di consentire il riconoscimento di infezioni specifiche su campioni biologici molto piccoli¹⁴¹.

La ricerca sui biosensori si focalizza al momento sul miglioramento della sensibilità e specificità e nella riduzione dei costi, che attualmente sono ancora molto elevati.

Point of Care test (POCT)

La persistente elevata mortalità per sepsi, ha stimolato notevolmente la ricerca sull'argomento. Al momento la principale strategia terapeutica si basa sulla somministrazione di farmaci antimicrobici, sulla rianimazione basata sul riempimento volemico e sui vasopressori¹⁴³. Numerosi studi hanno dimostrato che l'identificazione precoce della sepsi e la diagnosi precoce dell'agente eziologico migliorano il trattamento ed i risultati terapeutici¹⁴⁴⁻¹⁴⁷. Tuttavia, molti altri studi hanno anche dimostrato che il trattamento antibiotico precoce ha un effetto meno significativo dell'atteso rispetto alla coorte di pazienti di controllo, dimostrando la variabilità della

malattia e la necessità di test ripetuti e variazione del trattamento conseguente¹⁴⁸⁻¹⁴⁹. Come risultato di questa analisi, sono stati sviluppati numerosi apparecchi diagnostici POCT, per la rapida esecuzione, e ripetizione di test diagnostici sul paziente, consentendo al contempo un contenimento dei costi sanitari^{150, 151}.

I POCT possono inoltre fornire informazioni sui patogeni e sulla risposta dell'ospite praticamente ovunque e con un breve periodo di elaborazione. L'utilizzo di dispositivi POCT nei ED potrebbe ridurre i tempi di trattamento e migliorare le eventuali modifiche terapeutiche necessarie. Tali dati potrebbero contribuire ad accelerare l'identificazione dei pazienti che richiedono un upgrade della terapia¹⁴⁴. Inoltre i POCT possono essere utili a valutare diversi biomarcatori (IL-6, IL-10, TNF- α , PCT e CRP) per la sepsi acuta o lo shock settico nei pazienti in ED e Terapia Intensiva¹⁵². Tuttavia, alcuni parametri dei POCT, come la regolazione della temperatura e la lettura del segnale ottico, richiedono anche strumenti ad alta intensità di risorse, e necessità di calibrazione continua.

Al momento attuale inoltre, non esistono POCT commerciali efficienti in grado di fornire una diagnostica rapida polimicrobica¹⁵³.

CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)

Il CRISPR è il nome attribuito a una famiglia di segmenti di DNA contenenti brevi sequenze ripetute rinvenibili in batteri e archei¹⁵⁴. CRISPR è l'acronimo di Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, lett. "sequenze ripetute palindrome brevi raggruppate a intervalli regolari". Queste brevi ripetizioni sono sfruttate dal batterio per riconoscere e distruggere il genoma proveniente da virus simili a quelli che hanno originato le CRISPR: costituiscono dunque una forma di immunità acquisita dei procarioti¹⁵⁴. Le CRISPR costituiscono uno degli elementi di base del sistema

CRISPR/Cas, anch'esso coinvolto nell'immunità acquisita dei procarioti. Una versione semplificata di questo sistema (detta CRISPR-Cas9) è stata modificata per fornire un potentissimo e precisissimo strumento di modifica genetica che risulta di impiego molto più facile, e al contempo più economico, rispetto alle tecnologie preesistenti. Grazie al sistema CRISPR/Cas9 è stato possibile modificare permanentemente i geni di molteplici organismi¹⁵⁵.

Tale metodo sta gradualmente trovando applicazioni in numerosi domini della ricerca biomedica, compresa la sepsi, come nuovo modo di indagare e curare le malattie. Cas9 è un'endonucleasi associata a CRISPR che utilizza il leader duplex dell'RNA sequenza tracrRNA:crRNA con una sequenza target del DNA, inducendo rotture sito-specifiche del doppio filamento nel DNA¹⁵⁶⁻¹⁵⁹.

L'unico meccanismo di scissione del DNA, le numerose capacità di riconoscimento del bersaglio e la presenza di molte varietà del sistema CRISPR-Cas hanno consentito enormi miglioramenti nell'utilizzo di questa tecnologia di sistema poco costosa e semplice da utilizzare. I loci genomici possono essere identificati con precisione, alterati, modificati, regolati e contrassegnati in una varietà di cellule e organismi¹⁶⁰⁻¹⁶².

Tuttavia, la tecnologia CRISPR a causa di limitazioni insite nei target genetici, e della instabilità tecnica, richiede ancora notevoli progressi per avere ricadute pratiche nel trattamento e nella diagnosi della sepsi^{163, 164}.

Limiti per lo sviluppo di nuove tecniche diagnostiche nella sepsi

I problemi significativi che limitano la ricerca di nuove strategie diagnostiche per la sepsi sono la necessità di informazioni considerevoli, il tempo di ricerca necessari per ottenere i risultati, problemi industriali di concorrenza, e la complessità tecnica stessa dei metodi in evoluzione. Inoltre, vista la complessità tecniche e la necessità di expertise specifica, i nuovi test possono

essere difficili da implementare nei normali laboratori di microbiologia¹⁶⁵. Inoltre, la situazione attuale di concentrazione di laboratori attrezzati di microbiologia clinica, necessita del trasporto dei campioni al laboratorio di analisi, aumentando il tempo tra raccolta del campione nei diversi ospedali e referto. Questo approccio è particolarmente negativo per gli ED dove la prontezza della diagnosi è più necessaria.

Per quanto riguarda i test con approccio molecolare, la principale carenza è la loro dipendenza da target-specifici, per cui possono identificare solo le specie che sono effettivamente testate. Ancora una volta questo approccio può essere non efficace in Pronto Soccorso dove le condizioni predisponenti, e la storia clinica del paziente, possono essere sconosciute. Di conseguenza, questi test possono essere utili per confermare diagnosi già sospettate o per studiare pazienti con pregressa sepsi identificata^{166, 167}.

In ultimo, quando si analizzano i dati dei test di nuova generazione basati sul riconoscimento di DNA batterico, è importante ricordare che la presenza di batteri sospetti o la semplice DNAemia, cioè il rilevamento di DNA microbico circolante responsabile di una specifica malattia, non sempre suggerisce l'esistenza di microbi vitali in circolo. Infatti, i test possono rilevare DNA ambientale, o contaminazioni in soggetti portatori sani, e potrebbero potenzialmente aumentare il numero di falsi positivi. La DNAemia infatti è una condizione correlata all'infezione che può essere causata da falsa setticemia^{168, 169} o da DNA circolante che persiste dopo molti giorni di terapia antinfettiva di successo¹⁷⁰.

Un altro svantaggio significativo dei test più moderni, è che non possono fornire alcun dettaglio sull'AMR. Se la rapidità di rilevazione può essere un vantaggio notevole, l'assenza di informazioni sullo spettro di suscettibilità alla terapia può infatti limitare l'uso clinico di questi test¹⁷¹⁻¹⁷⁷.

Conclusioni e nuove direzioni di sviluppo

L'evoluzione delle tecniche di indagine microbiologica sta conducendo ad una rivoluzione nella diagnostica della sepsi. Tuttavia le nuove e numerose tecniche di analisi molecolare richiedono una nuova consapevolezza da parte del clinico, per riconoscerne i limiti e le possibilità.

Rispetto alla PCR tradizionale, la PCR-RT è in grado di fornire rapidamente numerose informazioni ed ha potenzialmente un impatto notevole sulle capacità diagnostiche complessive. Di conseguenza, i metodi molecolari nel loro complesso possono essere una delle metodologie più efficaci per l'individuazione rapida delle specie microbiche nei campioni biologici¹⁷⁷. Tuttavia, tale innovazione richiede dei miglioramenti sia nella fase pre-analitica, sia nella valutazione post-analitica a livello clinico¹⁷⁸. Inoltre, le questioni riguardanti la resistenza antimicrobica sono sempre più rilevanti sia per la salute pubblica e che per il trattamento dei singoli pazienti con sepsi. Lo sviluppo e la diffusione dell'AMR richiede dunque una valutazione più accurata dell'uso degli antibiotici sia in termini di somministrazione che di durata di terapia, che di dosaggio¹⁷⁹.

Con l'introduzione di nuove tecniche come la gestione dei liquidi biologici a basso costo e ad alta capacità, e dei sistemi ed estrazione dell'acido nucleico, è sempre più necessario trovare approcci moderni alla sepsi nell'attività clinica di routine¹⁸⁰⁻¹⁸⁶.

Gli avanzamenti tecnologici hanno reso affidabile e allo stesso tempo relativamente facile sia l'identificazione che la genotipizzazione di singoli patogeni¹⁸⁷. Tali progressi ragionevolmente consentiranno anche nuovi approcci alla gestione dell'AMR.

Tuttavia, nonostante i progressi e i miglioramenti tecnici e clinici, rimangono ancora molte domande senza risposta nello studio della sepsi. Questi interrogativi, richiedono la collaborazione non solo dei

clinici, ma anche degli enti regolatori e finanziatori, dell'industria della diagnostica, e delle agenzie di sanità pubblica. Solo la collaborazione di tutti questi attori permetterà l'implementazione a livello dei singoli pazienti degli avanzamenti tecnologici disponibili, rendendoli accessibile a tutti¹⁷⁹.

L'introduzione delle nuove tecniche diagnostiche, in associazione allo sviluppo dei biomarcatori, ed al miglioramento della consapevolezza clinica nell'ambito della sepsi possono costituire la chiave per la svolta nel trattamento di questa condizione che rappresenta al momento attuale una delle principali sfide cliniche a livello mondiale.

L'impatto delle nuove tecniche diagnostiche deve tuttavia essere ancora valutato in studi randomizzati prospettici, per definire se le nuove e promettenti capacità diagnostiche renderanno realmente possibile un miglioramento degli *outcome* clinici misurabili a livello dei pazienti¹⁷⁹⁻¹⁸⁷.

BIBLIOGRAFIA

- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020; 395: 200-11.
- Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA* 2020; 324: 846-57.
- Covino M, Manno A, De Matteis G, et al. Prognostic Role of Serum Procalcitonin Measurement in Adult Patients Admitted to the Emergency Department with Fever. *Antibiotics (Basel)* 2021; 10: 788.
- Harpenau TL, Bhatti SN, Hoffman BM, Kirsch WB. Impact of extended emergency department stay on antibiotic re-dosing delays and outcomes in sepsis. *Am J Emerg Med* 2022; 55: 32-7.
- Yang J, Ong WJ, Piragasam R, Allen JC, Lee JH, Chong SL. Delays in Time-To-Antibiotics for Young Febrile Infants With Serious Bacterial Infections: A Prospective Single-Center Study. *Front Pediatr* 2022; 10: 873043.
- Rees CA, Lim J, Westbrook AL, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of four biomarkers in detecting neonatal sepsis in low- and middle-income countries. *BMJ Paediatr Open* 2023; 7: e001627.
- Gao RY, Jia HM, Han YZ, et al. Calprotectin as a diagnostic marker for sepsis: A meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 1045636.
- Sparks R, Harada A, Chavada R, Trethewey C. Comparison of different sepsis scoring systems and pathways: qSOFA, SIRS, Shapiro criteria and CEC SEPSIS KILLS pathway in bacteraemic and non-bacteraemic patients presenting to the emergency department. *BMC Infect Dis* 2022; 22: 76.
- Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med* 2023; 2: 1-12.
- Gupta E, Saxena J, Kumar S, et al. Fast Track Diagnostic Tools for Clinical Management of Sepsis: Paradigm Shift from Conventional to Advanced Methods. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13: 277.
- Kumar S, Payal N, Srivastava VK, Kaushik S, Saxena J, Jyoti A. Neutrophil extracellular traps and organ dysfunction in sepsis. *Clin Chim Acta* 2021; 523: 152-62.
- Guirgis F, Black LP, DeVos EL. Updates and controversies in the early management of sepsis and septic shock. *Emerg Med Pract* 2018; 20: 1-28.
- Kumar S, Gupta E, Srivastava VK, et al. Nitrosative stress and cytokines are linked with the severity of sepsis and organ dysfunction. *Br J Biomed Sci* 2019; 76: 29-34.
- Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med* 2019; 7: 2050312119835043.
- Kempker JA, Martin GS. A global accounting of sepsis. *Lancet* 2020; 395: 168-170.
- Rudnov VA, Kulabukhov VV. Sepsis-3: Updated main definitions, potential problems and next practical steps. *Messenger Anesthesiol Resusc* 2018; 13: 4-11.
- Masoudifar M, Gouya MM, Pezeshki Z, et al. Health care-associated infections, including device-associated infections, and antimicrobial resistance in Iran: The national

- update for 2018. *J Prev Med Hyg* 2021; 62, E943.
18. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: Results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2020; 46: 1552-62.
 19. Makic MBF, Bridges E. CE: Managing Sepsis and Septic Shock: Current Guidelines and Definitions. *Am J Nurs* 2018; 118: 34-9.
 20. Buchman TG, Simpson SQ, Sciarretta KL, et al. Sepsis among medicare beneficiaries: 1. The burdens of sepsis, 2012–2018. *Crit Care Med* 2020; 48: 276.
 21. García-Rodríguez JF, Mariño-Callejo A. The factors associated with the trend in incidence of Bacteraemia and associated mortality over 30 years. *BMC Infect Dis* 2023; 23: 69.
 22. Fleischmann-Struzek C, Mikolajetz A, Schwarzkopf D, et al. Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: Secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany. *Intensive Care Med* 2018; 44: 1826-35.
 23. Abe T, Ogura H, Kushimoto S, et al. Variations in infection sites and mortality rates among patients in intensive care units with severe sepsis and septic shock in Japan. *J Intensive Care* 2019; 7: 28.
 24. Gajdács, M. The concept of an ideal antibiotic: Implications for drug design. *Molecules* 2019; 24: 892.
 25. van Belkum A, Burnham CAD, Rossen JW, Mallard F, Rochas O, Dunne WM. Innovative and rapid antimicrobial susceptibility testing systems. *Nat Rev Microbiol* 2020; 18: 299-311.
 26. Kethireddy S, Bilgili B, Sees A, et al. Culture-negative septic shock compared with culture-positive septic shock: A retrospective cohort study. *Crit Care Med* 2018; 46: 506-12.
 27. Falcone M, Bassetti M, Tiseo G, et al. Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Crit Care* 2020; 24: 24.
 28. Nath P, Kabir A, Khoubarfarin Doust S, Kreais ZJ, Ray A. Detection of bacterial and viral pathogens using photonic point-of-care devices. *Diagnostics* 2020; 10: 841.
 29. Choi JA, Bae SM, Kim JW, Lee KJ. Development of a Two Triplex Real-Time Polymerase Chain Reaction for Rapid Detection of Six Carbapenemase Genes in Enterobacteriaceae. *Osong Public Health Res Perspect* 2020; 11: 53.
 30. Mejia-Chew C, O'Halloran JA, Olsen MA, et al. Effect of infectious disease consultation on mortality and treatment of patients with candida bloodstream infections: A retrospective, cohort study. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 1336-44.
 31. Edmiston CE, Garcia R, Barnden M, DeBaun B, Johnson HB. Rapid diagnostics for bloodstream infections: A primer for infection preventionists. *Am J Infect Control* 2018; 46: 1060-8.
 32. Sato H, Nakao A, Sato K, Otomo Y, Niijima S, Shimizu T. Comparison of time to positivity of pediatric blood cultures obtained within the first year of life and in later years. *J. Infect Chemother* 2020; 26: 813-7.
 33. Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Leiva-Salinas C. Current Practice and Regional Variability in Recommendations for Patient Preparation for Laboratory Testing in Primary Care. *Lab Med* 2020; 51: e32-e37.
 34. Zelellw DA, Dessie G, Worku Mengesha E, Balew Shiferaw M, Mela Merhaba M, Emishaw SA. Systemic Review and Meta-analysis of the Leading Pathogens Causing Neonatal Sepsis in Developing Countries. *BioMed Res Int* 2021; 2021: 6626983.
 35. Özenci V, Strålin K. Clinical implementation of molecular methods in detection of microorganisms from blood with a special focus on PCR electrospray ionization mass spectrometry. *Expert Rev Mol Diagn* 2019; 19: 389-95.
 36. Quirino A, Marascio N, Peronace C, et al. Direct antimicrobial susceptibility testing (AST) from positive blood cultures using Microscan system for early detection of bacterial resistance phenotypes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2021; 101: 115485.
 37. Butler-Laporte G, Yansouni CP, Paquette K, et al. September. Real-world time-to-positivity of two widely used commercial blood culture systems in patients with severe manifestations of sepsis: An analysis

- of the FABLED study. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa371.
38. Rule R, Paruk F, Becker P, Neuhoﬀ M, Chausse J, Said M. Diagnostic accuracy of the BioFire FilmArray blood culture identification panel when used in critically ill patients with sepsis. *J Microbiol Methods* 2021; 189: 106303.
 39. Rodrigues C, Siciliano RF, Charbel CE, et al. The effect of a rapid molecular blood test on the use of antibiotics for nosocomial sepsis: A randomized clinical trial. *J Intensive Care* 2019; 7: 37.
 40. Lin JF, Ge MC, Liu TP, Chang SC, Lu J. A simple method for rapid microbial identification from positive monomicrobial blood culture bottles through matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Microbiol Immunol Infect* 2018; 51: 659-65.
 41. Wu Y, Yao YM, Ke HL et al. Mdivi-1 protects CD4+ T cells against apoptosis via balancing mitochondrial fusion-fission and preventing the induction of endoplasmic reticulum stress in sepsis. *Mediators Inflamm* 2019; 2019: 7329131.
 42. Ransom EM, Alipour Z, Wallace MA, Burnham CAD. Evaluation of optimal blood culture incubation time to maximize clinically relevant results from a contemporary blood culture instrument and media system. *J Clin Microbiol* 2021; 59: e02459-20.
 43. Du Plessis A. Influence of Blood Culture Results on Antimicrobial Prescribing in a Private Hospital in North West, South Africa. Ph.D. Thesis, North-West University, Potchefstroom, South Africa, 2020.
 44. Chou WK, Vaikunthan M, Schröder HV, Link AJ, Kim H, Brynildsen MP. Synergy screening identifies a compound that selectively enhances the antibacterial activity of nitric oxide. *Front Bioeng Biotechnol* 2020; 8: 1001.
 45. Kaczor A, Witek K, Podlewska S, et al. Molecular insights into an antibiotic enhancer action of new morpholine-containing 5-arylideneimidazolones in the fight against MDR bacteria. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 2062.
 46. Bakhit M. Antibiotic Resistance: Patient-Clinician Communication and Decision-Making about Antibiotic Use in Primary Care. Ph. D. Thesis, Bond University, Gold Coast, Australia, 2018.
 47. Mehta Y, Paul R, Rabbani R, Acharya SP, Withanaarachchi UK. Sepsis Management in Southeast Asia: A Review and Clinical Experience. *J Clin Med* 2022; 11: 3635.
 48. Nguyen M, Brettin T, Long S, et al. Developing an in silico minimum inhibitory concentration panel test for *Klebsiella pneumoniae*. *Sci Rep* 2018; 8: 421.
 49. Kharb S. Biochemical Tests in Clinical Medicine. In *Mind Maps in Clinical Chemistry (Part I)*; Bentham Science Publishers: Sharjah, United Arab Emirates, 2021; p. 15.
 50. Tavassoly I, Goldfarb J, Iyengar R. Systems biology primer: The basic methods and approaches. *Essays Biochem* 2018; 62: 487-500.
 51. Pilecky M, Schildberger A, Orth-Höller D, Weber V. Pathogen enrichment from human whole blood for the diagnosis of bloodstream infection: Prospects and limitations. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019; 94: 7-14.
 52. Cheung S, Bi W. Novel applications of array comparative genomic hybridization in molecular diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn* 2018; 18: 531-42.
 53. Iregbu K, Dramowski A, Milton R, et al. Global health systems' data science approach for precision diagnosis of sepsis in early life. *Lancet Infect Dis* 2021; 22: e143-e152.
 54. Philips CA, Ahamed R, Rajesh S, George T, Mohanan M, Augustine P. Update on diagnosis and management of sepsis in cirrhosis: Current advances. *World J Hepatol* 2020; 2: 451.
 55. Sune D, Rydberg H, Augustinsson ÅN, Serrander L, Jungeström MB. Optimization of 16S rRNA gene analysis for use in the diagnostic clinical microbiology service. *J Microbiol Methods* 2020; 170: 105854.
 56. Llerena JP, Araujo P, Mazzafera P. Optimization of RT-PCR reactions in studies with genes of lignin biosynthetic route in *Saccharum spontaneum*. *An Acad Bras Cienc* 2018; 90: 509-19.
 57. Sreejith KR, Ooi CH, Jin J, Dao DV, Nguyen NT. Digital polymerase chain reaction technology—recent advances and future perspectives. *Lab Chip* 2018; 18: 3717-32.

58. Manzano M. Labelled and unlabelled probes for pathogen detection with molecular biology methods and biosensors. *Methods Microbiol* 2021; 48: 79-225.
59. Ferguson J, Duran J, Killinen W, et al. A Field-Deployable and Low-Cost PCR (FLC-PCR) Thermocycler for the Rapid Detection of Environmental *E. coli*. In Proceedings of the 2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), Montreal, QC, Canada, 20–24 July 2020; IEEE: Piscataway, NJ, USA, 2020; pp. 2209-12.
60. Dayarathne MC, Mridha AU, Wang Y. Diagnosis of Fungal Plant Pathogens Using Conventional and Molecular Approaches. In *Diagnostics of Plant Diseases*; IntechOpen: London, UK, 2020.
61. Paul R, Ostermann E, Wei Q. Advances in point-of-care nucleic acid extraction technologies for rapid diagnosis of human and plant diseases. *Biosens Bioelectron* 2020; 169: 112592.
62. Kumar SS, Ghosh AR. Assessment of bacterial viability: A comprehensive review on recent advances and challenges. *Microbiology* 2019; 165: 593-610.
63. Jiang XW, Huang TS, Xie L, et al. Development of a diagnostic assay by three-tube multiplex real-time PCR for simultaneous detection of nine microorganisms causing acute respiratory infections. *Sci Rep* 2022; 12: 13306.
64. Mota FA, Pereira SA, Araújo AR, Passos ML, Saraiva MLM. Biomarkers in the diagnosis of wounds infection: An analytical perspective. *Trends Anal Chem* 2021; 143: 116405.
65. Saha O, Islam MR, Rahman MS, Hoque MN, Hossain MA, Sultana M. Genome-wide diversity and differentiation of two novel multidrug-resistant populations of *Pasteurella multocida* type B: 2 from fowl cholera. Doi: 10.1101/2020.08.24.262618.
66. Gunsolus IL, Sweeney TE, Liesenfeld O, Ledebor NA. Diagnosing and managing sepsis by probing the host response to infection: Advances, opportunities, and challenges. *J Clin Microbiol* 2019; 57: e00425-19.
67. Mishra D, Satpathy G, Chawla R, Venkatesh P, Ahmed NH, Panda SK. Utility of broad-range 16S rRNA PCR assay versus conventional methods for laboratory diagnosis of bacterial endophthalmitis in a tertiary care hospital. *Br J Ophthalmol* 2019; 103: 152-6.
68. Verbakel JY, Matheussen V, Loens K, et al. Performance and ease of use of a molecular point-of-care test for influenza A/B and RSV in patients presenting to primary care. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39: 1453-60.
69. Reta DH, Tessema TS, Ashenef AS, et al. Molecular and immunological diagnostic techniques of medical viruses. *Int J Microbiol* 2020; 2020: 8832728.
70. Nik Zuraina NMN, Mohamad S, Hasan H, Goni MD, Suraiya S. Diagnostic performance of an in-house multiplex PCR assay and the retrospective surveillance of bacterial respiratory pathogens at a teaching hospital, Kelantan, Malaysia. *Pathog Glob Health* 2022, 1-13.
71. Davidson KR, Ha DM, Schwarz MI, Chan ED. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: A review of known cellular and molecular findings in various lung diseases. *J Thorac Dis* 2020; 12: 4991.
72. Cao X, Zhao L, Zhang J, et al. Detection of viable but nonculturable *Vibrio parahaemolyticus* in shrimp samples using improved real-time PCR and real-time LAMP methods. *Food Control* 2019; 103: 145-52.
73. Yang W, Zhang J, Ma R. The prediction of infectious diseases: A bibliometric analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 7: 6218.
74. Pan Z, Lu J, Wang N, al. Development of a Taq Man-probe-based multiplex real-time PCR for the simultaneous detection of emerging and reemerging swine coronaviruses. *Virulence* 2020; 11: 707-18.
75. Kadri K. Polymerase chain reaction (PCR): Principle and applications. In *Synthetic Biology-New Interdisciplinary Science*; IntechOpen: London, UK, 2019.
76. Pumford EA, Lu J, Spaczai I, et al. Developments in integrating nucleic acid isothermal amplification and detection systems for point-of-care diagnostics. *Biosens Bioelectron* 2020; 170: 112674.
77. Miotto BA, Hora ASD, Taniwaki SA, Brandão PE, Heinemann MB, Hagiwara MK. Development and validation of a modified TaqMan based real-time PCR assay targeting the *lipI32* gene for detection of pathogenic *Leptospira* in canine urine samples. *Braz J Microbiol* 2018; 49: 584-90.

78. Barkallah M, Elleuch J, Smith KF, et al. Development and application of a real-time PCR assay for the sensitive detection of diarrheic toxin producer *Prorocentrum lima*. *J Microbiol Methods* 2020; 178: 106081.
79. Marras SA, Tyagi S, Antson DO, Kramer FR. Color-coded molecular beacons for multiplex PCR screening assays. *PLoS ONE* 2019; 14: 0213906.
80. Inchingolo R, Pierandrei C, Montemurro G, Smargiassi A, Lohmeyer FM, Rizzi A. Antimicrobial resistance in common respiratory pathogens of chronic bronchiectasis patients: A literature review. *Antibiotics* 2021; 10: 326.
81. Candel FJ, Sá MB, Belda S, et al. Current aspects in sepsis approach. Turning things around. *Span J Psychol* 2018; 31: 298.
82. Pashchenko O, Shelby T, Banerjee T, Santra S. A comparison of optical, electrochemical, magnetic, and colorimetric point-of-care biosensors for infectious disease diagnosis. *ACS Infect Dis* 2018; 4: 1162-78.
83. Han H, Sohn B, Choi J, Jeon S. Recent advances in magnetic nanoparticle-based microfluidic devices for the pretreatment of pathogenic bacteria. *Biomed Eng Lett* 2021; 11: 297-307.
84. Schmitz JE, Stratton CW, Persing DH, Tang YW. Forty Years of Molecular Diagnostics for Infectious Diseases. *J Clin Microbiol* 2022; 60: e02446-21.
85. Bronder TS, Jessing MP, Poghossian A, Keusgen M, Schöning MJ. Detection of PCR-amplified tuberculosis DNA fragments with polyelectrolyte-modified field-effect sensors. *Anal Chem* 2018; 90: 7747-53.
86. Wang, J, Yang J, Gao S, et al. Rapid detection and differentiation of *Theileria annulata*, *T. orientalis* and *T. sinensis* using high-resolution melting analysis. *Ticks Tick Borne Dis* 2020; 11: 101312.
87. Kurbakov KA, Konorov EA, Minaev MY, Kuznetsova OA. Multiplex real-time PCR with HRM for detection of *Lactobacillus sakei* and *Lactobacillus curvatus* in Food Samples. *Food Technol Biotechnol* 2019; 57: 97-104.
88. Pohanka M. Current trends in the biosensors for biological warfare agents assay. *Materials* 2019; 12: 2303.
89. Zheng W, Jiang L, Lei Q, et al. Development and validation of quantitative real-time pcr for the detection of residual CHO host cell DNA and optimization of sample pretreatment method in biopharmaceutical products. *Biol Proced Online* 2019; 21: 17.
90. Chen X, Tang M, Liu Y, et al. Surface-enhanced Raman scattering method for the identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using positively charged silver nanoparticles. *Mikrochim Acta* 2019; 186: 1-8.
91. Jeong K, Stanwix PL, May EF, Aman ZM. Surface-Enhanced Raman Scattering Imaging of Cetylpyridinium Chloride Adsorption to a Solid Surface. *Anal Chem* 2022; 94: 14169-76.
92. Xu G, Guo N, Zhang Q, Wang T, Song P, Xia L. An ultrasensitive surface-enhanced Raman scattering sensor for the detection of hydrazine via the Schiff base reaction. *J Hazard Mater* 2022; 424: 127303.
93. Ge M, Li P, Zhou G, et al. General surface-enhanced Raman spectroscopy method for actively capturing target molecules in small gaps. *J Am Chem Soc* 2021; 143: 7769-76.
94. Sun Y, Chen X, Zheng Y, Song Y, Zhang H, Zhang S. Surface-enhanced Raman scattering trace-detection platform based on continuous-rolling-assisted evaporation on superhydrophobic surfaces. *ACS Appl Nano Mater* 2020; 3: 4767-76.
95. Pérez-Jiménez AI, Lyu D, Lu Z, Liu G, Ren B. Surface-enhanced Raman spectroscopy: Benefits, trade-offs and future developments. *Chem Sci* 2020; 11: 4563-77.
96. Shvalya V, Filipič G, Zavašnik J, Abdulhalim I, Cvelbar U. Surface-enhanced Raman spectroscopy for chemical and biological sensing using nanoplasmonics: The relevance of interparticle spacing and surface morphology. *Appl Phys Rev* 2020; 7: 031307.
97. Zong C, Xu M, Xu LJ, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy for bioanalysis: Reliability and challenges. *Chem Rev* 2018; 118: 4946-80.
98. Li P, Long F, Chen W, Chen J, Chu PK, Wang H. Fundamentals and applications of surface-enhanced Raman spectroscopy– based biosensors. *Curr Opin Biomed Eng* 2020; 13: 51-9.
99. Sun J, Gong L, Wang W, Gong Z, Wang D, Fan M. Surface-enhanced Raman spectroscopy for on-site analysis: A review of recent developments. *Luminescence* 2020; 35: 808-20.

100. Liu S, Hu Q, Li C, et al. Wide-range, rapid, and specific identification of pathogenic bacteria by Surface-Enhanced Raman Spectroscopy. *ACS Sens* 2021; 6: 2911-9.
101. Pyrak E, Krajczewski J, Kowalik A, Kudelski A, Jaworska A. Surface enhanced Raman spectroscopy for DNA biosensors— How far are we? *Molecules* 2019; 24: 4423.
102. Kim J, Jang Y, Kim NJ, et al. Study of chemical enhancement mechanism in non-plasmonic surface enhanced Raman spectroscopy (SERS). *Front Chem* 2019; 7: 582.
103. Han YY, Lin, Cheng WC, et al. Rapid antibiotic susceptibility testing of bacteria from patients' blood via assaying bacterial metabolic response with surface-enhanced Raman spectroscopy. *Sci Rep* 2020; 10: 12538.
104. Wang K, Li S, Petersen M, Wang S, Lu X. Detection and characterization of antibiotic-resistant bacteria using surfaceenhanced Raman spectroscopy. *Nanomaterials* 2018; 8: 762.
105. Tahir MA, Dina N, Cheng H, Valev VK, Zhang L. Surface-enhanced Raman spectroscopy for bioanalysis and diagnosis. *Nanoscale* 2021; 13: 11593-634.
106. Dizaji AN, Ozek NS, Aysin F, Calis A, Yilmaz A, Yilmaz M. Combining vancomycin-modified gold nanorod arrays and colloidal nanoparticles as a sandwich model for the discrimination of Gram-positive bacteria and their detection via surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS). *Analyst* 2021; 146: 3642-53.
107. Ahmad W, Wang J, Li H, Jiao T, Chen Q. Trends in the bacterial recognition patterns used in surface enhanced Raman spectroscopy. *Trends Anal Chem* 2021; 142: 116310.
108. Kumar M, Shergill SPS, Tandel K, Sahai K, Gupta RM. Direct antimicrobial susceptibility testing from positive blood culture bottles in laboratories lacking automated antimicrobial susceptibility testing systems. *Med J Armed Forces India* 2019; 75: 450-7.
109. Wang Y, Jin Y, Bai Y, et al. Rapid method for direct identification of positive blood cultures by MALDI-TOF MS. *Exp Ther Med* 2020; 20: 235.
110. Dai Y, Xu X, Yan X, et al. Evaluation of a rapid and simplified protocol for direct identification of microorganisms from positive blood cultures by using Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of- Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS). *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 632679.
111. Kayin M, Mert B, Aydemir S, Özenci V. Comparison of rapid BACpro® II, Sepsityper® kit and in-house preparation methods for direct identification of bacteria from blood cultures by MALDI-TOF MS with and without Sepsityper® module analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38: 2133-43.
112. Homolová R, Bogdanová K, BardoňJ, Kolář M. Direct identification of bacteria in blood cultures by MALDI-TOF MS. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 45-50.
113. Tsuchida S, Nakayama T. MALDI-Based Mass Spectrometry in Clinical Testing: Focus on Bacterial Identification. *Appl Sci* 2022; 12: 2814.
114. Perini M, Batisti Biffignandi G, Di Carlo D, et al. MeltingPlot, a user-friendly online tool for epidemiological investigation using High Resolution Melting data. *BMC Bioinform* 2021; 22: 76.
115. Ahmed MO, Baptiste KE. Vancomycin-resistant enterococci: A review of antimicrobial resistance mechanisms and perspectives of human and animal health. *Microb Drug Resist* 2018; 24: 590-606.
116. Li Y, Xiu L, Wang L, Zhang L, Wang F, Peng J. Rapid Detection of Antimicrobial Resistance in *Mycoplasma genitalium* by High-Resolution Melting Analysis with Unlabeled Probes. *Microbiol Spectr* 2022; 10: e01014-22.
117. Dehshiri M, Khoramrooz SS, Zoladl M, et al. The frequency of *Klebsiella pneumoniae* encoding genes for CTX-M, TEM-1 and SHV-1 extended-spectrum beta lactamases enzymes isolated from urinary tract infection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2018; 17: 4.
118. Shalmashi H, Farajnia S, Sadeghi M, et al. Detection of ESBLs types blaCTX-M, blaSHV and blaTEM resistance genes among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Gene Rep* 2022; 28: 101637.
119. Zarabadi-Pour M, Peymani A, Habibollah-Pourzerehki N, Sarookhani MR, Karami AA, Javadi A. Detection of Extended- Spectrum β -Lactamases among *Acinetobacter Baumannii* Isolated from Hospitals of Qazvin, Iran. *Ethiop J Health Sci* 2021; 31: 229-36.

120. Abdar MH, Taheri-Kalani M, Taheri K, et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase genes in *Acinetobacter baumannii* strains isolated from nosocomial infections in Tehran, Iran. *GMS Hyg Infect Control* 2019; 14: 318.
121. Jordt H, Stalder T, Kosterlitz O, Ponciano JM, Top EM, Kerr B. Coevolution of host–plasmid pairs facilitates the emergence of novel multidrug resistance. *Nat Ecol Evol* 2020; 4: 863-69.
122. Maharjan M, Sah AK, Pyakurel S, et al. Molecular Confirmation of Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* with *vanA* Gene from a Hospital in Kathmandu. *Int J Microbiol* 2021; 2021: 3847347.
123. Fisher JF, Mobashery S. -Lactams against the Fortress of the Gram-Positive *Staphylococcus aureus* Bacterium. *Chem Rev* 2020; 121: 3412-63.
124. Leonard H, Colodner R, Halachmi S, Segal E. Recent advances in the race to design a rapid diagnostic test for antimicrobial resistance. *ACS Sens* 2018; 3: 2202-17.
125. Schürch AC, Arredondo-Alonso S, Willems RJL, Goering RV. Whole genome sequencing options for bacterial strain typing and epidemiologic analysis based on single nucleotide polymorphism versus gene-by-gene–based approaches. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 350-4.
126. Fujii H, Kakiuchi S, Tsuji M, et al. Application of next-generation sequencing to detect acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1 variants at low frequency in thymidine kinase gene of the isolates recovered from patients with hematopoietic stem cell transplantation. *J Virol Methods* 2018; 251: 123-8.
127. Yan Q, Wi YM, Thoendel MJ, et al. Evaluation of the CosmosID bioinformatics platform for prosthetic joint-associated sonicate fluid shotgun metagenomic data analysis. *J Clin Microbiol* 2019; 57: e01182-18.
128. Friães A, Mamede R, Ferreira M, Melo-Cristino J, Ramirez M. Annotated Whole-Genome Multilocus Sequence Typing Schema for Scalable High-Resolution Typing of *Streptococcus pyogenes*. *J Clin Microbiol* 2022; 60: e00315-22.
129. Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol* 2018; 3: 1255-65.
130. Rahman SF, Olm MR, Morowitz MJ, Banfield JF. Machine learning leveraging genomes from metagenomes identifies influential antibiotic resistance genes in the infant gut microbiome. *MSystems* 2018; 3: e00123-17.
131. Sturaro LL, Gonoï T, Busso-Lopes AF, et al. Visible DNA microarray system as an adjunctive molecular test in identification of pathogenic fungi directly from a blood culture bottle. *J Clin Microbiol* 2018; 56: e01908-17.
132. Dhanjal DS, Chopra C, Chopra RS. Metagenomic DNA sequencing: Technological advances and applications. In *Metagenomics: Techniques, Applications, Challenges and Opportunities*. Berlin/Heidelberg, Germany, Springer 2020; pp. 37-53.
133. Schaack D, Siegler BH, Tamulyte S, Weigand MA, Uhle F. The immunosuppressive face of sepsis early on intensive care unit—A large-scale microarray meta-analysis. *PLoS ONE* 2018; 13: 0198555.
134. Carroll KC, Reid JL, Thornberg A, et al. Clinical performance of the novel GenMark Dx ePlex blood culture ID Gram-positive panel. *J Clin Microbiol* 2020; 58: e01730-19.
135. Li Y, Zhang F, Cong Y, Zhao Y. Identification of potential genes and miRNAs associated with sepsis based on microarray analysis. *Mol Med Rep* 2018; 17: 6227-34.
136. Kuchibiro T, Hirano A, Ogasawara S, Nakamura T. The microcolony detection method (MCD), a simple and rapid screening test for antimicrobial resistance bacteria on positive blood cultures. *Heliyon* 2020; 6: 05494.
137. She RC, Bender JM. Advances in rapid molecular blood culture diagnostics: Healthcare impact, laboratory implications, and multiplex technologies. *J Appl Lab Med* 2019; 3: 617-30.
138. Huang TD, Melnik E, Bogaerts P, Evrard S, Glupczynski Y. Evaluation of the ePlex blood culture identification panels for detection of pathogens in bloodstream infections. *J Clin Microbiol* 2019; 57: e01597-18.
139. Zukowska ME. Advanced methods of bacteriological identification in a clinical microbiology laboratory. *J Pre Clin Clin Res* 2021; 15: 68-72.
140. Fournier C, Aires-de-Sousa M, Nordmann P, Poirel L. Occurrence of CTX-M-15-and MCR-

- 1-producing Enterobacteriales in pigs in Portugal: Evidence of direct links with antibiotic selective pressure. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55: 105802.
141. Kumar S, Tripathy S, Jyoti A, Singh S.G. Recent advances in biosensors for diagnosis and detection of sepsis: A comprehensive review. *Biosens Bioelectron* 2019; 124: 205-15.
 142. Kundu S, Tabassum S, Kumar R. A perspective on sepsis pathogenesis, biomarkers and diagnosis: A concise survey. *Med Devices Sens* 2020; 3: 10089.
 143. Min J, Nothing M, Coble B, et al. Integrated biosensor for rapid and point-of-care sepsis diagnosis. *ACS Nano* 2018; 12: 3378-84.
 144. Levy MM, Gesten FC, Phillips GS, et al. Mortality changes associated with mandated public reporting for sepsis. The results of the New York state initiative. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 1406-12.
 145. Alam N, Oskam E, Stassen PM, et al. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: A multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 40-50.
 146. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, et al. Blood culture results before and after antimicrobial administration in patients with severe manifestations of sepsis: A diagnostic study. *Ann Intern Med* 2019; 171: 547-54.
 147. Peltan ID, Mitchell KH, Rudd KE, et al. Prehospital care and emergency department door-to-antibiotic time in sepsis. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 1443-50.
 148. Rello J, Van Engelen TSR, Alp E, et al. Towards precision medicine in sepsis: A position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 1264-72.
 149. Kumar V. Targeting macrophage immunometabolism: Dawn in the darkness of sepsis. *Int Immunopharmacol* 2018; 58: 173-85.
 150. Antonioli L, Blandizzi C, Fornai M, Pacher P, Lee HT, Haskó G. P2X4 receptors, immunity, and sepsis. *Curr Opin Pharmacol* 2019; 47: 65-74.
 151. Mirasoli M, Bonvicini F, Lovecchio N, et al. On-chip LAMP-BART reaction for viral DNA real-time bioluminescence detection. *Sens Actuators B Chem* 2018; 262: 1024-33.
 152. Nasser B, Soleimani N, Rabiee N, Kalbasi A, Karimi M, Hamblin MR. Point-of-care microfluidic devices for pathogen detection. *Biosens Bioelectron* 2018; 117: 112-28.
 153. Reddy B, Hassan U, Seymour C, et al. Point-of-care sensors for the management of sepsis. *Nat Biomed Eng* 2018; 2: 640-8.
 154. Zhang Y, Hu A, Andini N, Yang S. A culture'shift: Application of molecular techniques for diagnosing polymicrobial infections. *Biotechnol Adv* 2019; 37: 476-90.
 155. Thurtle-Schmidt DM, Lo TW. Molecular biology at the cutting edge: A review on CRISPR/CAS9 gene editing for undergraduates. *Biochem Mol Biol Educ* 2018; 46: 195-205.
 156. Butiuc-Keul A, Farkas A, Carpa R, Iordache D. CRISPR-Cas system: The powerful modulator of accessory genomes in prokaryotes. *Microb Physiol* 2022; 32: 2-17.
 157. Mohamadi S, Bostanabad SZ, Mirnejad R. CRISPR arrays: A review on its mechanism. *J Appl Biotechnol Rep* 2020; 7: 81-6.
 158. Majumdar S, Terns MP. CRISPR RNA-guided DNA cleavage by reconstituted Type IA immune effector complexes. *Extremophiles* 2020; 23: 19-33.
 159. Gouw AM. Challenging the therapy/enhancement distinction in CRISPR gene editing. In: *The Palgrave Handbook of Philosophy and Public Policy*. Cham, Switzerland; Palgrave Macmillan 2018; pp. 493-508.
 160. Koonin EV. CRISPR: A new principle of genome engineering linked to conceptual shifts in evolutionary biology. *Biol Philos* 2018; 34: 9.
 161. Ewart DT, Peterson EJ, Steer CJ. Gene editing for inflammatory disorders. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 6-15.
 162. Knott GJ, Doudna JA. CRISPR-Cas guides the future of genetic engineering. *Science* 2018; 361: 866-9.
 163. Khan SH. Genome-editing technologies: Concept, pros, and cons of various genome-editing techniques and bioethical concerns for clinical application. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019; 16: 326-34.
 164. Chew WL. Immunity to CRISPR Cas9 and Cas12a therapeutics. *Wiley Interdiscip. Rev Syst Biol Med* 2018; 10: 1408.

165. Yan WX, Hunnewell P, Alfonse LE, et al. Functionally diverse type V CRISPR-Cas systems. *Science* 2019; 363: 88-91.
166. Gupta Y, Ghrera AS. Recent advances in gold nanoparticle-based lateral flow immunoassay for the detection of bacterial infection. *Arch Microbiol* 2021; 203: 3767-84.
167. Costa SP, Carvalho CM. Burden of bacterial bloodstream infections and recent advances for diagnosis. *Pathog Dis* 2022; 80: ftac027.
168. Di Gaudio F, Indelicato S, Indelicato S, Tricoli MR, Stampone G, Bongiorno D. Improvement of a rapid direct blood culture microbial identification protocol using MALDI-TOF MS and performance comparison with SepsiTyper kit. *J Microbiol Methods* 2018; 155: 1-7.
169. Mirza FH, Baig FA, Syed S, Kumar A, Shahid MA. Role of Presepsin and Comparison with Conventional Markers for Early Diagnosis and Differentiation of Sepsis. *J Hunan Univ Nat Sci* 2021; 48: 72-7.
170. Scerbo MH, Kaplan HB, Dua A, et al. Beyond blood culture and Gram stain analysis: A review of molecular techniques for the early detection of bacteremia in surgical patients. *Surg Infect* 2016; 17: 294-302.
171. Schenz J, Weigand MA, Uhl F. Molecular and biomarker-based diagnostics in early sepsis: Current challenges and future perspectives. *Expert Rev Mol Diagn* 2019; 19: 1069-78.
172. Behera B, Vishnu GA, Chatterjee S, et al. Emerging technologies for antibiotic susceptibility testing. *Biosens Bioelectron* 2019; 142: 111552.
173. Peker N, Couto N, Sinha B, Rossen JW. Diagnosis of bloodstream infections from positive blood cultures and directly from blood samples: Recent developments in molecular approaches. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 944-55.
174. Tabak YP, Vankeepuram L, Ye G, Jeffers K, Gupta V, Murray PR. Blood culture turnaround time in US acute care hospitals and implications for laboratory process optimization. *J Clin Microbiol* 2018; 56: e00500-18.
175. Green MR, Sambrook J. Analysis and normalization of real-time polymerase chain reaction (PCR) experimental data. *Cold Spring Harb Protoc* 2018; 2018: 095000.
176. Dailey PJ, Elbeik T, Holodniy M. Companion and complementary diagnostics for infectious diseases. *Expert Rev Mol Diagn* 2020; 20: 619-36.
177. Briggs N, Campbell S, Gupta S. Advances in rapid diagnostics for bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2021; 99: 115219.
178. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: A systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019; 8: 35.
179. Maugeri G, Lychko I, Sobral R, Roque AC. Identification and antibiotic-susceptibility profiling of infectious bacterial agents: A review of current and future trends. *Biotechnol J* 2019; 14: 1700750.
180. Yang CY, Lee CH, Hsieh CC, Hong MY, Chen MJ, Lee CC. Differential effects of inappropriate empirical antibiotic therapy in adults with community-onset gram-positive and gram-negative aerobic bacteremia. *J Infect Chemother* 2020; 26: 222-9.
181. Wang W, Kang S, Vikesland PJ. Surface-enhanced Raman spectroscopy of bacterial metabolites for bacterial growth monitoring and diagnosis of viral infection. *Environ Sci Technol* 2021; 55: 9119-28.
182. Tsuchida S, Umemura H, Nakayama T. Current status of matrix-assisted laser desorption/ionization–time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) in clinical diagnostic microbiology. *Molecules* 2020; 25: 4775.
183. Tjandra KC, Ram-Mohan N, Abe R, et al. Diagnosis of Bloodstream Infections: An Evolution of Technologies towards Accurate and Rapid Identification and Antibiotic Susceptibility Testing. *Antibiotics* 2022; 11: 511.
184. Brenner T, Decker SO, Grumaz S, et al. Next-generation sequencing diagnostics of bacteremia in sepsis (Next GeneSiS-Trial): Study protocol of a prospective, observational, noninterventional, multicenter, clinical trial. *Medicine* 2018; 97: 9868.
185. Gopal A, Yan L, Kashif S, et al. Biosensors and Point-of-Care Devices for Bacterial Detection: Rapid Diagnostics Informing Antibiotic Therapy. *Adv Healthc Mater* 2022; 11: 2101546.

186. Gholizadeh P, Köse S, Dao S, et al. How CRISPR-Cas system could be used to combat antimicrobial resistance. *Infect Drug Resist* 2020; 13: 1111.
187. Legenza L, Barnett S, Lacy JP, et al. Geographic mapping of *Escherichia coli* susceptibility to develop a novel clinical decision support tool. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63: 19.

Prof. Marcello Covino, Medicina d'Urgenza, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS; Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Dott. Andrea Piccioni, Medicina d'Urgenza, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS

Prof. Michele Cosimo Santoro, Medicina d'Urgenza, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS

Prof. Francesco Franceschi, Medicina d'Urgenza, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS; Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza:
marcello.covino@policlinicogemelli.it

Cuore Polmone

Moderatore: Giovanni Minardi

Alta Tecnologia in Cardiologia: rapporto costi/efficacia

G. Minardi, P. Mattacola

Negli ultimi decenni, in quasi tutte le branche ed i settori della Medicina si sono verificati dei cambiamenti diagnostico-terapeutici, grazie alla ricerca e ai rapidi e a volte impensabili sviluppi tecnologici applicati alle scienze bio-mediche. Ciò ha determinato un aumento delle conoscenze, l'introduzione di nuove terapie, farmacologiche e non, nella pratica clinica, la necessità di adottare nuovi protocolli e di creare Linee Guida sempre aggiornate e adattate alle nuove applicazioni diagnostico-terapeutiche. Per quanto riguarda alcune innovazioni tecnologiche diagnostiche si pensi a:

- *angiografia digitale 3D di ultima generazione*, che migliora la quantità delle procedure di emodinamica interventistica e di elettrofisiologia;
- *apparecchio per ablazione a radiofrequenza*, che, attraverso l'erogazione di energia a bassa tensione e alta frequenza (300-750MHz), riscalda e determina necrosi tissutale;
- *apparecchio per crioablazione fino a -70°C*, che utilizza il congelamento per creare necrosi locale;
- *loop recorder impiantabili miniaturizzati*, dotati di memoria retrospettiva e di possibilità di interrogazione da remoto per alcune evenienze cliniche come la sincope ricorrente, il cardiopalmo da aritmie ipercinetiche (FA, FIA), l'ictus criptogenetico, le perdite di coscienza transitorie non sincopali (epilessia etc);

- *apparecchi per ECG portatili*, utili per registrare l'ECG e trasmetterlo ad uno smartphone mediante Bluetooth, con conseguente riduzione del ricorso inappropriato, inutile, dannoso e costoso agli accessi ospedalieri.

Per quanto riguarda le innovazioni terapeutiche vanno ricordate:

le nuove tecniche cardiocirurgiche di TAVI e TAAVI, la mitraclip, la chirurgia mini invasiva e robotica, la CVG con IVUS, la PTCA con vari tipi di stent, la CoroTAC, la Cardio-RM.

L'introduzione delle nuove tecnologie e delle nuove terapie ha sicuramente aumentato le possibilità di formulare diagnosi più corrette e di ottimizzare le terapie in modo personalizzato, ma ha anche aumentato i costi di gestione della Sanità, con una disponibilità di risorse non omogenea su tutto il territorio nazionale. Ciò ha richiesto un ripensamento generale sulla gestione diagnostico-terapeutica dei pazienti e delle loro patologie, anche a livello di prevenzione primaria e secondaria, con una necessaria rivalutazione della clinica e una più stretta aderenza ai percorsi diagnostico-terapeutici ed assistenziali tracciati dalle Società Scientifiche attraverso Linee Guida.

Il MMG e il Cardiologo oggi hanno a disposizione vari presidi diagnostici:

- ECG. È un esame di rapida esecuzione, non invasivo e indolore che registra i segnali elettrici nel cuore.
- ECG dinamico sec. Holter. Si effettua utilizzando un dispositivo ECG portatile che viene indossato per un giorno o più e che registra l'attività del cuore durante le attività quotidiane.
- Monitoraggio h 24 della PA. Uno sfigmomanometro, applicato ad un braccio, rileva i valori della PA per 24 h, monitorando l'andamento pressorio sistolico, diastolico e medio ed evidenziando la variabilità circadiana dei valori pressori.
- Ecocardiogramma. È un esame non invasivo, che utilizza le onde ultrasonore per creare immagini dettagliate del cuore in movimento e che permette di studiare l'anatomia e la fisiopatologia del cuore in condizioni normali e patologiche.
- Prove da sforzo o stress test. Questi test comportano il camminare su un *tapis roulant* o pedalare su una bicicletta ferma, mentre vengono monitorati i sintomi, l'ECG e la PA. Se non si può eseguire o ci sono altre condizioni pregiudizievoli si può effettuare uno stress test con l'utilizzo di farmaci.
- Studio elettrofisiologico (SEF). È un esame semi-invasivo che permette di studiare il sistema elettrico del cuore, le aritmie, i disturbi di conduzione etc.
- Cateterismo cardiaco e CVG. Questi esami possono essere necessari per studiare l'emodinamica cardiaca, le valvulopatie o altre malattie cardiache congenite o acquisite o per valutare lo stato delle coronarie. Sono esami semi-invasivi che utilizzano i raggi X.
- TAC cardiaca. È un esame diagnostico che utilizza i raggi X per raccogliere le immagini del cuore, dei vasi e delle altre strutture endotoraciche.
- MRI cardiaca. È un esame che utilizza un campo magnetico e onde radio generate dal computer per creare immagini dettagliate del cuore e dei vasi.

Per quanto riguarda lo studio delle **valvulopatie**, va sottolineato con forza il rilievo della CLINICA che permette una valutazione precisa della storia e dello stato sintomatologico del paziente, un esame obiettivo appropriato, in particolare l'ascoltazione dei toni ed eventuali soffi cardiaci e la ricerca dei segni di scompenso cardiaco, la valutazione delle co-morbidità e delle condizioni generali del paziente. In una fase successiva vanno definiti in modo dettagliato gli altri aspetti anatomo-funzionali del cuore e dei vasi, utilizzando le diverse tecniche diagnostiche disponibili. Tra queste:

- L'Ecocardiografia è la tecnica più utilizzata per confermare la diagnosi di valvulopatia, per valutarne l'eziologia, i meccanismi, la funzione, la gravità e la prognosi. L'esame dovrebbe essere eseguito e interpretato da "*imager*" competenti e adeguatamente addestrati. L'ecocardiografia è fondamentale anche per valutare la fattibilità di un intervento correttivo specifico.
- Il test da sforzo ha lo scopo principale di smascherare l'occorrenza oggettiva di segni clinici e di sintomi, soprattutto nei pazienti che affermano di essere asintomatici. È molto utile per la stratificazione del rischio nella stenosi aortica. Inoltre il test da sforzo stabilisce il livello di attività fisica raccomandabile, inclusa la partecipazione allo sport. Il test è sicuro e utile nei pazienti asintomatici con valvulopatie; tuttavia viene eseguito non frequentemente. L'ecocardiografia da sforzo può identificare l'origine cardiaca della dispnea. L'impatto prognostico è stato dimostrato principalmente per la stenosi aortica e il rigurgito mitralico. L'uso di *stress test* per rilevare la coronaropatia associata ad una grave malattia valvolare è sconsigliato a causa del loro basso valore diagnostico e di alcuni potenziali rischi.

- La CMR, che viene utilizzata spesso nei pazienti con qualità ecocardiografica inadeguata o dai risultati incerti, per valutare la gravità delle lesioni valvolari, in particolare le lesioni da rigurgito, e per valutare i volumi ventricolari, la funzione sistolica, le anomalie dell'aorta ascendente e la fibrosi miocardica. La CMR è la metodica di riferimento per la valutazione dei volumi e della funzione del VDx ed è quindi particolarmente utile per valutare le conseguenze del rigurgito tricuspide. Ha anche un valore incrementale per valutare la gravità del rigurgito aortico e mitralico.
- La CCT può contribuire alla valutazione della gravità della malattia valvolare, in particolare nella stenosi aortica e nella possibile malattia associata dell'aorta toracica (dilatazione, calcificazione). La CCT deve essere eseguita ogni volta che i dati ecocardiografici indicano un ingrandimento aortico >40 mm, per chiarire il diametro aortico e per valutare la morfologia e la configurazione aortica. La CCT è essenziale nella pianificazione pre-procedurale di TAVI e può anche essere utile per valutare il mismatch paziente-protesi. È anche un prerequisito per la pianificazione pre-procedurale degli interventi sulle valvole mitrale e tricuspide. La PET/CCT è utile nei pazienti con sospetto di endocardite di una protesi valvolare.
- Emodinamica: la misurazione delle pressioni e della gittata cardiaca o la valutazione della performance ventricolare e del rigurgito valvolare mediante angiografia ventricolare o aortografia è limitata a situazioni in cui la valutazione non invasiva mediante imaging multimodale è inconcludente o discordante con i risultati clinici.

Successivamente all'inquadramento clinico e strumentale vanno comunque fatte altre valutazioni che comprendono:

- *la stratificazione del rischio* che va applicata a qualsiasi tipo di intervento ed è necessaria per valutarne il rischio rispetto alla storia naturale prevista della valvulopatia e per scegliere il tipo di intervento. I sistemi più usati sono EuroSCORE II e PROM. La maggior parte dell'esperienza riguarda la chirurgia e la TAVI;
- *lo studio della fragilità*, definita come una diminuzione della riserva fisiologica e della capacità di mantenere l'omeostasi, che porta ad una maggiore vulnerabilità agli stress e conferisce un aumentato rischio di morbilità e mortalità sia dopo intervento chirurgico che dopo TAVI;
- *la valutazione della malnutrizione e della disfunzione cognitiva*, che sono entrambe predittive di prognosi infausta;
- *lo studio di altre gravi insufficienze d'organo* (polmonare, renale, epatica) che aumentano le complicanze e la mortalità.

Anche per quanto riguarda la valutazione della **cardiopatía ischemica** va ribadito il rilievo della CLINICA che permette di ricostruire la storia e la sintomatologia del paziente, di identificare i possibili fattori di rischio che connotano il livello di probabilità di malattia, di effettuare un esame obiettivo corretto, con l'ascoltazione dei toni cardiaci e degli eventuali soffi e la ricerca dei segni di scompenso cardiaco, la valutazione delle comorbidità e delle condizioni generali del paziente. Successivamente si devono precisare gli aspetti diagnostici e anatomico-funzionali, utilizzando le diverse tecniche disponibili.

L'approccio di gestione diagnostica comprende sei fasi:

Fase 1. Valutare i sintomi e i segni, per identificare i pazienti con possibile angina instabile o altre forme di SCA.

Fase 2. Valutare le condizioni generali e la qualità della vita del paziente, in assenza di

angina instabile o di altre sindromi coronariche acute.

Fase 3. Valutare le co-morbilità, che potrebbero potenzialmente influenzare le decisioni terapeutiche e far considerare altre potenziali cause dei sintomi; valutare la funzione ventricolare sinistra con test di base.

Fase 4. Stimare la probabilità clinica di coronaropatia ostruttiva.

Fase 5. Effettuare test diagnostici a pazienti selezionati per stabilire la diagnosi di CAD.

Fase 6. Scegliere la terapia più opportuna e personalizzata, una volta confermata la diagnosi di CAD ostruttiva.

Fase 1. Un'accurata anamnesi è la pietra angolare della diagnosi di angina. È possibile ottenere un alto grado di certezza di una diagnosi basata solo sull'anamnesi, sebbene l'esame obiettivo e i test oggettivi siano molto spesso necessari per confermarla, per escludere diagnosi alternative e valutare la gravità della malattia di base. L'anamnesi deve includere qualsiasi manifestazione di cardiopatia e i possibili fattori di rischio (es. storia familiare di cardiopatia, dislipidemia, diabete mellito, ipertensione, BPCO, fumo e altri fattori dello stile di vita).

Si riporta una delle classificazioni più adottate nella valutazione dell'angina, quella della Canadian Cardiovascular Society:

- I *Angina solo con uno sforzo intenso*: presenza di angina durante attività ordinarie faticose, rapide o prolungate (camminare o salire le scale).
- Il *Angina con sforzo moderato*: lieve limitazione delle attività ordinarie quando vengono svolte rapidamente, dopo i pasti, al freddo, con il vento, sotto stress emotivo, o durante le prime ore dopo il risveglio, ma anche il camminare in salita, salire più di una rampa di scale ordinarie a un normale ritmo e in condizioni normali.
- III *Angina con lieve sforzo*: difficoltà a camminare per uno o due isolati o a

salire una rampa di scale, a velocità e condizioni normali.

- IV *Angina a riposo*: nessuno sforzo necessario per scatenare l'angina.

Fase 2. L'esame fisico di un paziente con sospetta coronaropatia è importante per valutare la presenza di anemia, ipertensione arteriosa, cardiopatia valvolare, cardiomiopatia ipertrofica o aritmie di vario tipo. Inoltre può essere utile:

- Calcolare l'indice di massa corporea (BMI) e cercare i segni di una malattia vascolare non coronarica, che possono essere asintomatici [palpazione dei polsi periferici, auscultazione delle arterie carotidi e femorali, indice caviglia-braccio (ABI)] e altri segni di condizioni di co-morbilità (malattie della tiroide, malattie renali o diabete mellito).
- Utilizzare l'esame fisico nel contesto di altre informazioni cliniche, come la presenza di tosse o dolore pungente, che rendono la coronaropatia più improbabile. Si dovrebbe anche cercare di riprodurre i sintomi con la palpazione e testare l'effetto della nitroglicerina sublinguale per classificare i sintomi.

Fase 3. I test di prima linea nei pazienti con sospetta coronaropatia includono test biochimici di laboratorio standard, un ECG a riposo, un possibile monitoraggio ECG h. 24, un ECO basale e, in pazienti selezionati, una radiografia del torace. Lo studio ECO fornirà importanti informazioni sulla funzione e sull'anatomia cardiaca. La FEVS è spesso normale nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica. Una ridotta funzionalità del VS e/o anomalie della cinetica parietale possono aumentare il sospetto di danno miocardico ischemico; un modello di disfunzione del VS, che segue il territorio di distribuzione delle coronarie, è tipico nei pazienti che hanno già avuto un IMA. L'ECO è un importante strumento clinico per l'esclusione di cause alternative di dolore toracico e aiuta anche a diagnosticare malattie cardiache concomitanti, come

valvulopatie, insufficienza cardiaca e la maggior parte delle cardiomiopatie.

- La *CardioRM* può essere presa in considerazione nei pazienti con sospetta coronaropatia quando l'ECO non è conclusivo.
- L'*ECODoppler TSA* è indicato per valutare la presenza di placche carotidee.

Fase 4. Valutazione della probabilità pre-test e della probabilità clinica di malattia coronarica. La probabilità che il paziente abbia la malattia se il test è anormale e la probabilità che il paziente non abbia la malattia se il test è normale dipendono dalla prevalenza della malattia nella popolazione studiata. I test diagnostici sono più utili quando la probabilità è intermedia. Quando la probabilità è alta, è necessario studiare un gran numero di pazienti per identificare i pochi pazienti che non hanno la malattia, e un risultato negativo del test può raramente escludere la presenza di coronaropatia ostruttiva. All'opposto, quando la probabilità è bassa, un test negativo può escludere la malattia ed è maggiore la probabilità di un test falsamente positivo. Nei pazienti agli estremi dell'intervallo di probabilità, è quindi ragionevole astenersi dal test diagnostico e presumere che il paziente abbia o meno una coronaropatia ostruttiva sulla base della sola valutazione clinica.

Fase 5. I test funzionali non invasivi per la diagnosi di coronaropatia ostruttiva sono progettati per rilevare l'ischemia miocardica attraverso alterazioni dell'ECG, anomalie della cinetica parietale mediante CMR da stress o ECO da stress o alterazioni della perfusione mediante SPECT, PET ECOcardiografia o CMR con contrasto. L'ischemia può essere provocata dall'esercizio fisico o da stress farmacologici, sia per aumento del lavoro miocardico e della richiesta di O₂, sia per l'eterogeneità della perfusione miocardica dovuta alla vasodilatazione. I test funzionali non invasivi sono associati a un'elevata precisione per il rilevamento della stenosi coronarica

limitante il flusso rispetto ai test funzionali invasivi [FFR]. L'aterosclerosi coronarica di grado inferiore (stenosi <50-70%) non viene rilevata dai test funzionali; pertanto, in presenza di un test negativo, i pazienti dovrebbero ricevere soltanto raccomandazioni e terapie per modificare i vari fattori di rischio. La valutazione anatomica non invasiva, visualizzando il lume e la parete dell'arteria coronarica attraverso un mezzo di contrasto e.v., può essere eseguita con la coro-TC, che ha un'elevata precisione per il rilevamento delle stenosi coronariche ostruttive definite dall'ICA, poiché entrambi i test sono basati sull'anatomia. Tuttavia, le stenosi stimate al 50-90% dall'ispezione visiva non sono necessariamente funzionalmente significative, cioè non sempre inducono ischemia miocardica. Pertanto, si raccomandano test funzionali non invasivi o invasivi per un'ulteriore valutazione della stenosi angiografica rilevata mediante TC coronarica o angiografia invasiva, a meno che non si tratti di stenosi >90%. Ai fini diagnostici, la CVG è necessaria solo nei pazienti con sospetta coronaropatia in caso di test non invasivi inconclusivi o, eccezionalmente, nei pazienti con particolari professioni, per questioni normative. La CVG può essere indicata se la valutazione non invasiva suggerisce un rischio di eventi elevato, per scegliere il tipo di rivascularizzazione da effettuare. Nei pazienti con un'elevata probabilità clinica di coronaropatia e sintomi che non rispondono alla terapia medica o con angina tipica a basso carico e in cui la valutazione clinica iniziale indica un rischio di eventi elevato, può essere ragionevole effettuare una CVG precoce senza precedente stress test, per identificare lesioni potenzialmente rivascularizzabili. La valutazione funzionale invasiva dovrebbe integrare la CVG, specialmente nei pazienti con stenosi coronariche del 50-90% o malattia multivasale, data la frequente discrepanza tra la gravità angiografica ed emodinamica delle stenosi coronariche.

Fase 6. Una volta confermata la diagnosi di CAD ostruttiva, scegliere la terapia più opportuna: medica (farmacologica, dietetica, fisica), chirurgica, emodinamica interventistica.

Relativamente ai costi della gestione

diagnostico-terapeutica di un paziente cardiopatico, va rilevato che questi possono differire da Stato a Stato, essendo mediamente più elevati negli USA rispetto alle nazioni europee. A titolo esemplificativo si riportano i tariffari DRG italiani, in Euro.

COSTI INTERVENTI CHIRURGICI (in regime di ricovero ordinario oppure in day surgery)

45 Bypass aorto-coronarici multipli (C.E.C.)	8.700,00
46 Bypass aorto-coronario singolo (C.E.C.)	8.200,00
47 Cardiocirurgia a cuore aperto, compresi aneurismi o sostituzioni valvolari multiple o sostituzione aortica o plastica dell'aorta (C.E.C.)	8.700,00
48 Cardiocirurgia a cuore chiuso (senza C.E.C.)	4.600,00
62 Sostituzione valvolare in heart port	8.400,00
63 Sostituzione valvolare singola (C.E.C.)	8.400,00
64 Sostituzioni valvolari con BAC (C.E.C.)	9.500,00
66 Valvuloplastica cardiocirurgica	5.500,00

COSTI CARDIOLOGIA INTERVENTISTICA (trattamenti completi)

68 Angioplastica coronarica vaso singolo, con o senza trombolisi comprensivo di eventuale applicazione di stents	3.000,00
69 Angioplastica coronarica vasi multipli, con o senza trombolisi comprensivo di eventuale applicazione di stents	3.500,00
72 Cateterismo destro e sinistro e calcolo portate e gradienti con coronarografia + ventricolografia destra e sinistra	2.600,00
74 Coronarografia + ventricolografia sinistra + cateterismo sinistro	1.550,00
75 Coronarografia circolo nativo + studio selettivo di by-pass venosi ed arteriosi + ventricolografia sinistra + cateterismo sinistro	2.200,00
76 Defibrillatore, impianto definitivo comprensivo dell'eventuale impianto/espianto	4.800,00
78 Mappaggio elettromeccanico endocavitario, qualsiasi metodica	1.800,00
82 Rivascolarizzazione miocardica, qualsiasi metodica	5.200,00
85 Studio elettrofisiologico endocavitario	2.000,00
86 Valvuloplastica non cardiocirurgica	2.300,00

COSTI PRESTAZIONI CARDIOLOGICHE

2256 ECG di base	31,00
2257 ECG di base e dopo sforzo (test di Master)	70,00
2258 ECG di base e dopo sforzo (Treadmill)	70,00
2259 ECG dinamico secondo Holter (24 h)	100,00
2261 Monitoraggio della PA dinamico continuo (24 h)	100,00

2262 Studio elettrofisiologico transesofageo diagnostico o terapeutico	310,00
2263 Test ergometrico (prova con cicloergometro o al tappeto rotante)	100,00
2264 Test ergometrico (prova con cicloergometro o al tappeto rotante) con determinazione consumo di O ₂	115,00
2265 Tilt test	150,00
RMN	
2425 Uso di qualsiasi mezzo di contrasto	78,00
2426 Angio R.M. (qualsiasi distretto vascolare - a distretto)	360,00
2435 R.M. cuore	360,00
TAC	
2441 Uso di qualsiasi mezzo di contrasto	78,00
2442 Angio T.C.di qualsiasi distretto - a distretto con eventuale ricostruzione 3D-	210,00

MEDICINA NUCLEARE

2484 Angiocardioscintigrafia di primo passaggio	80,00
2485 Angiocardioscintigrafia all'equilibrio	104,00
2487 SM a riposo (SPECT)	188,00
2488 SM a riposo (planare)	160,00
2489 SM a riposo e dopo stimolo (PET)	600,00
2490 SM a riposo e dopo stimolo (planare)	296,00
2491 SM per l'identificazione della vitalità mediante reiniezione	160,00
2492 Scinti o tomo SM a riposo e dopo stimolo (SPECT)	328,00
2493 Studio della funzione ventricolare globale e regionale (GATED-SPECT)	96,00

Scelte di un test diagnostico: costi

Test da sforzo	1X
Ecostress	2X
Scintigrafia miocardica	5X
Coronarografia	20X

Dose stimata da:

RX torace	0.04 to 0.10 mSv
TAC cardiaca	1.5 to 2.0 mSv
Coronarografia	2.1 to 2.3 mSv
Scintigrafia miocardica perfusionale	8 to 12 mSv
Tomografia computerizzata a spirale multistrato coronarica	13 to 18 mSv

Pertanto nella scelta dell'iter diagnostico occorre tener conto delle disponibilità locali, delle apparecchiature idonee, dei tempi di

attesa, delle risorse economiche locali e dei costi, che possono differire da regione a regione.

Un altro aspetto non trascurabile da considerare nella scelta dei test è la sicurezza riguardo alla esposizione a sostanze radioattive. L'esposizione a radiazioni di 10 millisieverts (mSV) è associata ad un incremento della possibilità di un cancro letale di 1/2000 circa.

In sintesi si riportano le conclusioni del 2021 della *Task Force* della Società Europea di Cardiologia redatte con i contributi di 12 Società Scientifiche:

“The Task Force acknowledge the fact that healthcare budgets are, in many circumstances, limited and thus that certain recommendations and goals may not always be attainable. However, the current guidelines do not provide cost-effectiveness analyses. Large national and regional differences in budgets and costs associated with both interventions and diseases/events preclude valid universal cost-effectiveness analyses. However, some recommendations clearly have financial implications, either in terms of costs for individual patients and/or in terms of budget impact. Some of these recommendations pertain to diagnosis (e.g. large-scale use of expensive imaging tests such as computed tomography), others to interventions (e.g. expensive drugs, such as novel lipid-lowering or anti-diabetic drugs). For such recommendations, it is inappropriate to ‘unconditionally’ implement them without first considering cost-effectiveness in a national or regional context or, ideally, to perform formal cost-effectiveness analyses with country-specific input parameters and cost-effectiveness thresholds”.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Des Prez RD, Shaw LJ, Gillespie RL, et al. Cost-effectiveness of myocardial perfusion imaging: A summary of the currently available literature. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 750-9.

Ector H, Vardas P, On behalf of the European Heart Rhythm Association, European Society of Cardiology. Current use of pacemakers, implantable cardioverter defibrillators, and resynchronization devices: data from the registry of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007; 9, Suppl 1: I44-I49.

Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenosis on coronary flow reserve and resistance *Am J Cardiol* 1974; 34: 48-55.

Lüscher TF. Chronic coronary syndromes: expanding the spectrum and natural history of ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 2020; 41: 333-6.

Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; 41: 407-77.

Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2020; 41: 347-56.

Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2022; 43: 561-632.

Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on CVD prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-337.

Prof. Giovanni Minardi, MD, FESC, FANMCO, UPMC Roma, ECOMEDICA Valmontone

Dr.ssa Patrizia Mattacola, Infermiera, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza:
giovanniminardi1950@gmail.com

Farmaci innovativi in Cardiologia: rapporto costo/reale beneficio

M. Uguccioni

Nella medicina attuale uno degli aspetti di maggiore criticità è rappresentato dalla necessità di mediare tra accessibilità e sostenibilità delle cure e bilanciare l'impatto della innovazione sulla soddisfazione dei bisogni di salute da un lato e sulla spesa sanitaria dall'altro.

Ciò vale in primo luogo per le innovazioni tecnologiche (nuovi device o nuove tecniche chirurgiche o invasive) ma vale anche per le nuove terapie farmacologiche, come dimostra il continuo incremento della spesa farmacologica totale, che nei primi nove mesi del 2016 è stata di circa 21.9 miliardi di euro, dei quali il 75% circa rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale.

In ambito di farmaci innovativi, pur non avendo il peso economico delle nuove terapie oncologiche o antiretrovirali, anche le terapie innovative in cardiologia contribuiscono in modo significativo al carico economico.

Sulla base della Health Technology Assessment (HTA) per poter valutare i benefici di una terapia innovativa, è necessario analizzare una serie di parametri con particolare riferimento al valore terapeutico aggiuntivo rispetto alla malattia, alla gravità della malattia stessa ed alle evidenze scientifiche consolidate relative alla stessa terapia innovativa.

Più in dettaglio, tre sono gli elementi di cui tener conto nella valutazione dei farmaci innovativi:

- 1 - il bisogno terapeutico
- 2 - il valore terapeutico aggiuntivo
- 3 - la qualità delle prove

Prendiamo a riferimento tre diverse condizioni morbose in cardiologia per le quali

sono stati sviluppati farmaci innovativi ad alto costo.

1 – Ipercolesterolemia – rappresenta come è noto il principale determinante causale per la malattia aterosclerotica e coronarica in particolare ed una condizione molto diffusa nella popolazione occidentale. Possiamo dunque affermare con certezza che vi è un reale e diffuso bisogno terapeutico. Possiamo anche aggiungere che la qualità delle prove è forte, dal momento che qualunque terapia che riduca in modo significativo e costante i livelli di colesterolo LDL circolante determina una riduzione degli eventi cardiovascolari.

Ma qual è il valore terapeutico aggiuntivo delle nuove terapie farmacologiche ipolipemizzanti? È sostanzialmente basso, perché disponiamo già di terapie potenti ed a basso costo che sono sufficienti ad ottenere efficaci risultati nella grande maggioranza dei pazienti e se tali terapie non raggiungono i risultati potenzialmente raggiungibili, ciò è legato ad una ridotta aderenza terapeutica. Pertanto, occorre considerare in tale condizione morbosa che i farmaci innovativi ad alto costo aggiungono un beneficio aggiuntivo in una fascia esigua di pazienti, che per intolleranza alla terapia statinica o per elevatissimi livelli di colesterolo LDL al basale necessitano di una terapia sostitutiva o aggiuntiva ai farmaci tradizionali.

È dunque cruciale in tale patologia valutare e identificare con precisione i soggetti per i quali vi è un reale valore terapeutico aggiuntivo al netto di ogni altra considerazione.

2 – Scompenso cardiaco – anche questa è una condizione morbosa diffusa e grave per la quale sono emerse nuove opzioni

terapeutiche che hanno mostrato grandi benefici soprattutto in termini prognostici, come ad esempio gli SGLT-2 inibitori. E tali benefici sono aggiuntivi a quelli già ottenibili con le terapie farmacologiche tradizionalmente disponibili. In questo caso, ci troviamo dunque di fronte ad un bisogno terapeutico reale in una condizione morbosa grave, con forti evidenze scientifiche ed un valore terapeutico aggiuntivo rispetto all'esistente.

Appare pertanto opportuno un inserimento ampio di tali terapie nella pratica clinica, verificando prescrizione e rimborsabilità attraverso specifici meccanismi di controllo, ma autorizzando al tempo stesso la possibilità prescrittiva in un vasto numero di centri.

3 – Amiloidosi cardiaca – si tratta di una malattia rara, ma progressiva e fatale per la quale non esiste ad oggi una terapia specifica ed efficace. È oggi disponibile per una delle sue forme cliniche, l'amiloidosi transtiretinica (ATTR), una terapia farmacologica ad alto costo, il tafamidis, in grado di ridurre il deposito di sostanza amiloide a livello cardiaco rallentando in maniera anche significativa la progressione della malattia. Ci

troviamo di fronte in questo caso ad una condizione morbosa che ha un altissimo bisogno terapeutico, non essendoci ad oggi terapie tradizionali efficaci, con una buona qualità delle evidenze scientifiche. In tal caso la scelta migliore potrebbe essere quella di affidare la prescrizione terapeutica e la gestione clinica a pochi centri altamente qualificati se possibile distribuiti omogeneamente sul territorio nazionale.

Sono stati brevemente descritti tre esempi di possibile utilizzo di farmaci innovativi in cardiologia in condizioni morbose profondamente diverse tra loro.

Appare, in ultima analisi, evidente che quando ci si trova di fronte a farmaci innovativi occorre valutare l'effettivo vantaggio terapeutico nella specifica condizione clinica, la gravità e la diffusione della malattia stessa, gli eventuali rischi e l'impatto nel modo reale al fine di ottimizzare il rapporto tra costi reali e benefici effettivi.

Prof. Massimo Uguccione, già Primario Cardiologo, AO San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza:
muguccioni1@gmail.com

“TOP TROCAR” *

B. Benini

La presentazione del volume “TOP TROCAR”, Editore Verduci, è stata coordinata dalla Dottoressa Anna La Rosa, giornalista scientifico e volto noto della televisione come moderatore di programmi medico-scientifici, alla presenza degli Autori del libro Bruno Benini, Giorgio Palazzini e Alessia Liguori, oltre a numerosi coautori quali il Prof. Giuseppe Ettore, il dott. Ennio Adami, il dott. Mariano Germano.

L’idea di un volume che si distinguesse da una miriade di altri, hanno spiegato gli Autori, è emersa dalla lettura di testi simili, anche se di argomento diverso, pubblicati da Autori americani; in questi volumi un tema molto importante come quello della Chirurgia delle urgenze traumatiche e spontanee veniva trattato con uno stile colloquiale e diretto, semplificandone la fruizione.

Potremmo dire che la Chirurgia è nata con l’uomo! Le prime tracce di interventi chirurgici risalgono al preistorico, quando già venivano eseguite delle incisioni. Da allora ovviamente è cambiato il mondo, la Scienza e la Medicina si sono evolute con l’uomo raggiungendo i traguardi odierni, una volta impensabili.

Il libro è dedicato alla tecnica laparoscopica, cominciando dalla narrazione della sua storia. Gli albori di questa moderna Chirurgia risalgono al 1944, quando il Professor Raoul Palmer, ginecologo francese, introdusse per la prima volta a scopo diagnostico un’ottica illuminata nella cavità peritoneale di una paziente. Nel 1972, sempre in Francia, è stato effettuato il primo trattamento conservativo di una gravidanza

extrauterina e, pochi anni dopo, la prima colecistectomia laparoscopica presso una clinica di Lione.

Quindi da un primo impiego essenzialmente diagnostico, la laparoscopia è diventata ben presto la principale tecnica operatoria in Chirurgia addominale e non solo, cambiando favorevolmente l’approccio anche da parte dei pazienti. La tecnica garantisce ai pazienti un trattamento meno aggressivo e quindi minore insorgenza di eventi negativi, di dolore post-operatorio e di complicanze quali le infezioni. Permette inoltre un post-operatorio più breve e un precoce recupero della vita normale, anche lavorativa.

Il Prof. Palazzini ha sottolineato l’utilità della forma narrativa prescelta per la stesura del libro, anche nell’ambito dell’insegnamento universitario, ed ha illustrato gli aspetti didattici delle nuove tecnologie; la completezza dell’opera è rappresentata dalla descrizione dettagliata, oserei dire scolastica, dell’impiego della laparoscopia nelle numerose patologie chirurgiche, sottolineandone indicazioni, procedure, possibili complicanze. Il Prof. Ettore ha fatto un “escursus” sull’evoluzione della tecnica laparoscopica, argomento di cui tratta il volume e sulla sua personale esperienza in tale ambito.

Il detto “grande incisione, grande chirurgo” non è più Vangelo. Dai primi tempi dell’impiego ad oggi, la laparoscopia è diventata la tecnica chirurgica di elezione da parte dei chirurghi per moltissime indicazioni a cui se ne aggiungono sempre di nuove

grazie all'esperienza, alle idee dei chirurghi più ingegnosi e alla condivisione di questa conoscenza con specialisti di altri settori.

La laparoscopia è oggi impiegata nel quotidiano per il trattamento di molte situazioni chirurgiche quali le erniazioni parietali, la cura dell'obesità, la colecistectomia, sia in elezione che in urgenza, ma anche per il trattamento di patologie neoplastiche complesse e in fase avanzata. Ovviamente la laparoscopia rimane anche un prezioso strumento diagnostico in alcune precise indicazioni. Senza dimenticare che oggi numerosi nostri colleghi di diverse specialità ormai operano anche attraverso la Chirurgia videoassistita patologie toraciche, articolari, urologiche...

Centri esperti in cui si pratica Chirurgia laparoscopica come tecnica di routine sono oggi presenti in tutto il mondo, e qui la laparoscopia viene praticata ma anche insegnata ai giovani chirurghi, così come le tecniche tradizionali "a cielo aperto". Sì, perché il chirurgo esperto deve comunque conoscere l'una e l'altra strada, pronto a convertire qualunque tecnica in un'altra in quel momento più appropriata. Migliaia di chirurghi di tutte le età, di tutti i generi, di tutte le origini, lavorano quotidianamente per apprendere le basi e perfezionare la propria capacità tecnica.

Come ha sottolineato il dott. Adami, come tutte le tecniche anche la Chirurgia laparoscopica presenta dei limiti, costituiti soprattutto dalla necessità di una adeguata attrezzatura tecnica, che in alcuni contesti, come nelle zone di guerra e nei paesi in via di sviluppo, viene a mancare. Questo aspetto è

stato evidenziato anche dal Prof. Sganga, soprattutto nell'ambito della Chirurgia d'urgenza.

Hanno preso la parola anche Illustri ospiti quali il Prof. Di Matteo, che è stato titolare di cattedra di Chirurgia dell'Università "Sapienza" di Roma, e il Prof. Tersigni, che è stato Direttore della Chirurgia Generale dell'Ospedale San Camillo di Roma, ripercorrendo gli albori dello sviluppo della Chirurgia mini invasiva, le difficoltà incontrate nella diffusione della tecnica che, allo stato attuale, è da considerare l'approccio "gold standard" per il trattamento di molte patologie.

Ci si augura che i chirurghi di domani possano usufruire di nuove tecnologie avanzate che permettano di eseguire procedure e interventi con tecniche sempre meno invasive, sempre più rispettose della fisiologia dei pazienti. Il libro presentato oggi, oltre a descrivere la storia e l'impiego della tecnica laparoscopica, esprime la forza di volontà e l'esperienza che devono caratterizzare tutti i chirurghi al fine di offrire sempre il meglio ai loro pazienti.

*Presentazione del libro "TOP TROCAR" di Bruno Benini, Giorgio Palazzini, M. Alessia Liguori, Editore Verduci. Conduce Anna La Rosa

Prof. Bruno Benini, già Dirigente di Chirurgia Generale, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: dr.benini@gmail.com

Conferenza

21 marzo 2023

Citazioni artistiche ne “*A la recherche du temps perdu*” di Marcel Proust. Nel centenario della morte dell’Autore

G. Ceccarelli

Sono ormai da tempo nel mio novantesimo anno, che sta scomparendo. Da molti anni, e ne sono molto grato, l’Accademia Lancisiana, che mi ha eletto tra i suoi soci “titolati” nominandomi “accademico”, mi permette di essere presente a queste sedute come “conferenziere”, anche se spesso i miei contributi sono ormai, potrei dire, abbastanza collaterali alla Medicina. La Medicina a questo punto, infatti, mi vede sempre più spesso, dopo 66 anni dalla laurea, in veste di “*utente*” (come ora si dice) e certo non di “*provider*” (come ormai negli USA, giusto o sbagliato che sia, il Medico è indicato); non ho ancora, per fortuna, assaggiato da paziente quello che un tempo era, dal Medio Evo, l’ospedale e che ora, giusto o sbagliato che anche qui sia, è indicato come Azienda Ospedaliera. *Sunt nomina rerum*. Gli antichi colleghi e quelli che si indicavano come Maestri sono in gran parte solo nei miei ricordi e malgrado la loro personale gentilezza, i giovani ai quali a volte chiedo consiglio mostrano con molto garbo il loro per forza nascosto pensiero: “*Caro collega, hai 90 anni, ringrazia Iddio, se ci credi; o la Fortuna, altrimenti*”.

Mi rifugio allora, ringraziandone Iddio, in quel poco (quel tanto) che la mia seconda laurea alla Sapienza (quella in Storia dell’Arte, colta quando ormai avevo 77 anni, 53 anni dopo la prima) mi offre come aiuto al vivere. Come dice Seneca: “*Finché viviamo dobbiamo imparare l’arte di vivere*” e, in questo, questo mio rifugiarmi nell’arte mi è di molto aiuto e, di conseguenza, penso sia

indirettamente di molto aiuto anche a chi (figli e nipoti e pronipoti) per vicinanza di affetti, mi vive vicino, anche se non accanto; ai quali cerco, per quanto possibile, di non essere troppo di peso.

Come si sa, anche se non sono molti ad aver letto interamente l’opera (quasi 4000 pagine, distribuite in numerosi volumi a seconda delle edizioni, pubblicate tra il 1913 e ben oltre la morte dell’autore nel 1922, fino al 1927), alla fine “**A la recherche du temps perdu**” di Marcel Proust risulta in una sorta di immenso affresco della società di quegli anni, rivissuta attraverso la Memoria e il Tempo (su cui avevano di recente portato l’attenzione da diversi punti di vista il filosofo Bergson e il fisico Einstein); con una struttura circolare, in cui l’inizio^a “*Longtemps je me suis couché*” si lega alla fine: “*Dans le temps*”; di certo non semplice aggancio [si sa che il primo volume venne rifiutato da ben due editori, di cui uno (“*La nouvelle Revue Française*”) aveva come lettore André Gide, che poi si pentì del suo iniziale giudizio negativo] e venne pubblicato dal giovane Bernard Grasset a spese dell’autore; uno degli ispiratori reali del romanzo, icona del clima decadente, languido, estetizzante di quel momento, Robert de Montesquiou, che nel romanzo è il barone Charlus (lo mostro nella sua figura reale, in un ritratto che si deve a James Whistler e in un altro che si deve a Boldini), lo definì “*un misto di litanie e di sperma*”, e lo stesso Proust disse che “*nessuno ci capì niente*”. Il 30 dicembre 1919 uno dei volumi fino allora pubblicati (“*All’ombra delle fanciulle in fiore*”) ricevette

il prestigioso “Prix Goncourt” in un clima che procurò non pochi dispiaceri a Proust^b. Non che in queste 3000 e passa pagine (che sono state definite “un romanzo comico, tragico, d’avventure, eroico, poetico, onirico, unico”) non si parli di Medicina: Proust era figlio e fratello di medici; il padre, che appare sia in un dipinto di Lecomte du Nouy sia in una foto del famoso Nadar, in entrambi ha circa 50 anni, era un professore di Igiene, autore di un importante trattato su quella branca della Medicina e aveva ricevuto la *Legion d’Honneur* per aver evitato alla Nazione una epidemia di colera; il fratello Robert, mostrato in una fotografia insieme alla madre Jeanne Weil, era un urologo; lo stesso Marcel è dominato dall’asma bronchiale¹, una malattia che a quel tempo -l’allergologia si può dire non era ancora nata e l’immunologia era ai primi vagiti- veniva considerata una malattia su base nervosa, tanto che negli ultimi venti anni della sua vita si confinò in pratica in una stanza tappezzata di sughero, dal 2021 ricostruita al Museo Carnevalet di Parigi; e alcuni medici² (il dottor Cottard fissato con la dieta latte e un po’ pettegolo; il dottor Potain che fa quel che può -e non può, secondo Cottard, un gran che; il dottor Percipied, un burbero benefico destinato a far ridere per le grosse sopracciglia e il tono grave della voce; o il dottor de Boulbon del quale Cottard è decisamente convinto che gli porti via i clienti) vi sono citati, spesso con estrema ironia (si pensi alla straordinaria descrizione della visita che il prof. Dieulafoy fa nel romanzo alla nonna del Narratore^c; Dieulafoy tra l’altro era nella realtà un eccellente medico dell’Hotel Dieu di Parigi anche se in lui si può ritrovare qualche carattere del famoso Babinsky, quello del segno neurologico).

Ma i pilastri del romanzo sono decisamente altri: Bergotte, nella realtà forse Anatole France, lo è per la creazione letteraria; Vinteuil, forse Cesar Frank o Camille Saint-Saens o Gabriel Fauré, con la sua sonata lo è per la genesi musicale; la

Berma, Sarah Bernhardt, riassume la scena teatrale del mondo; ma è soprattutto il pittore Elstir, in cui si rispecchiano probabilmente Edouard Manet e Claude Oscar Monet, che comparso già nel primo volume vi sopravvive fino alla fine, colui che rappresenta con la sua arte il sogno romantico e simbolista che era condiviso da Mallarmé e Wagner e al quale tende lo stesso Marcel: quello di una sintesi di tutte le arti. Tuttavia, queste “corrispondenze” tra personaggi reali e personaggi del romanzo vanno prese sempre con molta cautela, come spiega lo stesso Proust: “...le chiavi dei miei libri...mi è impossibile darle. Non che abbia paura o che voglia nasconderle; ma ce ne sono troppe per ogni personaggio. Anche se le dessi tutte, ci si potrebbe ingannare ed immaginare, per errore o per piacere, che c’è più di quello o più di quell’altro. E, in ogni caso, non è importante”⁴.

Ci sono, sparsi qua e là ma soprattutto nelle lettere che Proust scrive al suo amico-compagno Reynaldo Hahn, un musicista e direttore d’orchestra venezuelano, dei suoi disegni che mostrano come egli fosse anche dotato di una notevole ironia, ma qui appuntiamo l’attenzione sui rapporti tra “**La recherche**” e la pittura.

La pittura per Proust è “una cosa mentale”, riprendendo un concetto di Leonardo⁵ (ed è interessante da un certo punto di vista: basta riandare al concetto di malattia su cui tanto si è soffermato nella sua lunga vita quel gigante del pensiero medico che è Vito Cagli⁶, che la stessa cosa si possa dire della Medicina): “*i miei occhi, istruiti da Elstir- scrive Proust- sono arrivati a privilegiare proprio gli elementi che all’inizio scartavo a bella posta; contemplano lungamente ciò che all’inizio non erano stati capaci di vedere*”: che, in fondo, è quel che fa il medico utilizzando per la diagnosi (estraendoli con il suo senso clinico) solo alcuni fra gli infiniti elementi che la semeiotica di un tempo e la tecnica odierna gli mettono a disposizione. Prendiamo ad

esempio l'episodio in cui è coinvolto proprio Bergotte al momento della sua morte, un tratto molto lavorato e sofferto da Proust, che vi prefigura la sua stessa morte. Lo scrittore è descritto in genere come un uomo dolce e di grande bontà (anche se alla fine mostrerà anche lui i suoi difetti umani: una propensione agli onori e alla presenza di giovani donne che -dice- gli sono "*necessarie per l'ispirazione*"). La sua salute nel corso degli anni mostra delle crepe e ne "La prigioniera" (siamo al quinto tomo del romanzo) ha avuto un attacco di uremia; ma sapendo che in una mostra è esposta la "Veduta di Delft" di Jan Vermeer^d, un quadro da lui molto amato ma che non vede da molto tempo, mangia qualche patata, esce di casa e va alla mostra. Un brano di una critica attira la sua attenzione su alcuni particolari del dipinto che fino allora non aveva mai notato: i piccoli personaggi sulla riva del fiume, macchioline blu e bianche sulla spiaggia rosa, e soprattutto "*la preziosa materia di un piccolo pezzettino di muro giallo*". Quel pezzettino di muro giallo lo stordisce, cattura la sua attenzione "*come una farfalla che appare ai desideri di un bambino*". E ripensa in quel momento che "*così avrei dovuto scrivere i miei libri, avrei dovuto metterci più colore, ottenere frasi preziose come quel pezzettino di muro giallo*" e sente di aver perso la sua vita non avendo mai dipinto nei suoi libri nulla come quel pezzettino di muro giallo del dipinto di Vermeer; e guardandolo, va ripetendosi: "*quel pezzettino di muro giallo, come una tenda da sole...*" (si sa che Marcel diceva spesso alla fedele governante Céeste Albaret: "*Ah, Céleste, se fossi sicuro di poter fare con i miei libri quello che mio padre ha fatto per i malati!*"⁴). Si deve sedere, colpito al cuore da quel pensiero, su un canapé, viene colpito da un nuovo attacco, cade a terra e muore; ma scrive Proust, "*muore per sempre? chi può dirlo?*". Quel rettangolino di muro giallo mi fa pensare a quando, nei dubbi della diagnosi, appare improvvisamente un dato, quale che sia, che

mette a posto tutto il problema, lo risolve, lo chiarisce e al quale magari prima non avevamo assegnato tutto il suo valore.

Un altro personaggio chiave del racconto è Swann, *dandy* fortunato, discreto, elegante, lucido, ironico, fine e colto conoscitore d'arte, di cui in pratica non si sa come viva, se non che sta scrivendo da sempre una vita proprio su Vermeer e che possiede una proprietà nei dintorni di Combray^e; proprio come capita, a ben vedere, a Marcel. Swann si innamora follemente di Odette, una donna facile e venale che dopo molte vicende finirà anche per sposare. Per Swann, Odette assume allora l'aspetto di un dipinto famoso di Gustave Moreau, ("L'apparizione") in cui coesistono diverse personalità: quella di una mantenuta, un amalgama di elementi ignoti e diabolici, avvolta da fiori venefici intrecciati con gemme preziose e nello stesso tempo capace di sentimenti di pietà per gli infelici, di rivolta contro le ingiustizie, di gratitudine per un dono. Per lo più, specie all'inizio o dopo uno dei tanti incidenti di incomprensione, Odette gli ricorda le donne di Botticelli, quelle che circondano la Primavera; o la Venere che insieme alle "Tre Grazie" offre doni a una giovane; o persino, ma sempre pensando a Botticelli, alla "Vergine del melograno": con quell'aria "*abbattuta e triste che sembra piegarsi davanti a pesi per loro troppo gravi*" (e allora viene in mente che di recente nel melograno di quest'ultima opera un chirurgo italiano, Davide Lazzeri⁷ ha voluto ritrovare, come scrive, "*l'anatomia perfetta di un cuore. La disposizione dei semi e dei setti del frutto sbucciato disegna i due atrii del cuore, i due ventricoli e il tronco polmonare principale. Perfino la corona della melagrana è separata in due parti che mimano la vena cava superiore e l'arco dell'aorta con le sue tre branche*".

La cultura pittorica di Swann è enorme, infinita; per cui quando arriva a una serata musicale organizzata dalla Marchesa di Saint Euverte e si trova attorniato da una turba di lacchè intabarrati e stivalati, gli viene subito

in mente (*“uno di loro aveva un aspetto particolarmente feroce e sembrava pronto a martirizzarlo, avanzando su di lui per prendergli il soprabito e il cappello”*) di essere una specie di Sant’Agata circondata dai suoi torturatori, come nel dipinto di Sebastiano Luciani, detto Sebastiano del Piombo.

La capacità di Proust di associare un dipinto, anche di un autore non particolarmente noto, con uno dei suoi ricordi è evidente, per esempio, quando, avendo per la prima volta incontrato in un piccolo ristorante di Rivabelle (che può far pensare alla bettola di Père Ganne a Barbizon in cui si radunavano i preimpressionisti o *barbizonniers* alla Théodore Rousseau) il famoso pittore Elstlin e avendo scambiato con lui qualche parola, si ripromette di andare nei giorni seguenti al suo atelier per ammirarne le opere; ma per il sentiero su cui si avvia incontra per caso una ragazzina (che poi sarà Albertine, uno dei personaggi più importanti del romanzo), *“testa bassa come un animale che si è fatto rientrare suo malgrado nella stalla”*, seguita da una persona autoritaria, con ogni probabilità la sua governante “inglese”: e quest’ultima gli fa venire in mente, per le guance rosse *“come se la sua bevanda preferita fosse il gin invece che il tè”*, un dipinto (del 1730) di William Hogarth con Elizabeth Jeffreys che mostra appunto, come il marito, questo particolare. E da quel momento –per lunghe pagine- il discorso devia sull’*“innamoramento”* che coglie Marcel per quella fanciulletta e per tutte le sue amichette, per cui lui si cambia d’abito ogni giorno e fa venire da Parigi nuove cravatte e nuovi cappelli.

O ancora, sempre a proposito di quella capacità associativa tra memoria e arte (e, se possibile, ancora più incredibilmente), quando ricorda un episodio avvenuto nella sua infanzia, sempre a Combray durante le vacanze di Pasqua nella villa della zia Léonie: finita la cena, il bambino (che poi sarà “il Narratore” del romanzo) viene mandato in

camera sua a dormire senza aver potuto abbracciare la mamma come al solito. Il ricordo fa riaffiorare l’ansia di quei momenti, ove si sarebbe scatenato il rimprovero del padre nel caso lo avesse trovato ancora alzato entrando nella stanza. E il padre entra (sarà invece molto comprensivo, quella volta, nei confronti dell’irrefrenabile pianto del bambino e inviterà la moglie e restare con lui nella notte per consolarlo) e gli appare *“alto, grande, nella sua camicia da notte bianca, sotto il cachemire indiano viola e rosa che si annodava intorno alla testa da quando soffriva di nevralgie, con il gesto di Abramo nell’incisione (tratta da) Benozzo Gozzoli ... in atto di dire a Sara che deve separarsi da Isacco”*. Si tratta, a ben vedere, di una incisione che il Conte Carlo Lasinio aveva ottenuto nei primi anni dell’800 dall’affresco di Benozzo nel camposanto di Pisa (un’opera importante certo e che andrà quasi completamente distrutta durante la seconda guerra mondiale, ma non conosciutissima al tempo di Proust), incisione che Swann nel romanzo ha regalato al ragazzo; ma è impressionante come Proust riesca ad agganciare questa incisione al suo ricordo del padre. È vero che Marcel ha vissuto la sua infanzia con una nonna materna alla quale ha voluto un bene del tutto particolare, una donna fantastica e originale che *“cercava almeno di ridurre, se non di eliminare completamente, la banalità commerciale e di sostituirvi per quanto possibile l’arte o almeno vari spessori dell’arte; così -dice Proust- invece di regalare”* al nipote *“delle fotografie (della cattedrale di Chartres, dei grandi getti d’acqua di Saint Cloud o del Vesuvio) chiedeva a Swann se qualche grande artista non avesse dipinto quei luoghi e preferiva darmi, per dire, una riproduzione del Vesuvio di Turner”*; e per i capolavori che non era possibile, per varie ragioni, vedere e conoscere direttamente preferiva ancora e sempre, ottenere e mostrare al nipote delle incisioni antiche, come ad esempio, per l’allora quasi scomparso “Cenacolo” di Leonardo, l’incisione che ne aveva fatta, alla

fine del secolo precedente il suo, Raffaello Morghen.

Questa capacità associativa tra il pensiero e la pittura è presente anche in maniera sbalorditiva (e forse esagerata) nello stesso Swann, secondo cui nel "Corteo dei Magi" dello stesso Benozzo Gozzoli (un autore di pieno quattrocento) in cui vengono in maniera anacronistica raffigurati molti dei Medici, la famiglia fiorentina, si sarebbero potuti facilmente riconoscere tutti i parigini di qualche notorietà, notabili, uomini politici, avvocati e, ovviamente, medici alla moda, magari, ma è naturale, abbigliati diversamente. Ma la cultura di Swann, che poi è quella di Marcel, arriva anche ai contemporanei: ascoltando ancora una volta la sonata, il suo pezzo più riuscito e famoso, di Vinteuil (celebre compositore a Parigi, ma modesto maestro di piano nei dintorni di Combray) Swann si rende conto che l'impressione che, riascoltata anche dallo stesso interprete, ne riceve non è mai così forte come quella della prima volta e ne ricava che *"tutte le rivoluzioni che si sono finora attuate nella musica ma anche nella pittura alla fine rispettano alcune regole e che ciò che noi vediamo dall'impressionismo alle dissonanze"* (era il momento della "Sagra della primavera" di Strawinsky) *"fino al cubismo o al futurismo sono coraggiosamente diverse da quanto le ha precedute"*; e solo in seguito ad esse ci, per così dire, abituiamo (e qui ricordo le difficoltà e, insieme, gli entusiasmi che le prime prove cliniche controllate in medicina⁸, ai tempi del mio ingresso nel mondo medico, sollevarono, come i quadri di Picasso, Braque e Gris 40 o 50 anni prima). Proust nota in un altro passaggio che questo iniziale rifiuto delle novità non si verifica nella moda, particolarmente femminile, e porta ad esempio il caso di una amica del coreografo Diaghilev, Misia Edwards nata Godebska, che appunto a una rappresentazione dei balletti russi si era presentata con un cappello e una acconciatura che ripetevano un dipinto di Leon Bakst, cappello e acconciatura

decisamente "particolari", ma che tutte le signore parigine si erano affrettate a copiare e indossare (il pittore, oggi quasi dimenticato ma del quale esiste un bellissimo ritratto ad opera di Modigliani, era in quegli anni molto noto per aver creato i costumi di alcuni balletti dello stesso Diaghilev, ma quel dipinto in particolare, che pur aveva creato molto scandalo negli ambienti artistici, aveva avuto uno straordinario successo nella moda).

In realtà, sulle tecniche adoperate dai nuovi pittori (in cui come è ben noto entrava di tutto, dai giornali alle sedie impagliate) c'erano molti dubbi: in un pranzo dai Verdurin (lei una ricca borghese che anima in casa una sorta di caffè letterario, con la mania di combinare matrimoni e disfarli; lui, indicato dagli ospiti come *"le patron"*, ma in realtà assolutamente succube della moglie) sorge una discussione su uno di quei nuovi dipinti e il parere di uno degli ospiti è che *"davvero non si riesce a dire se è fatto di colla, di sapone, di bronzo, di rubino, o di sole o di cacca"* (*"cacca"*: così nel francese di Proust); *"ha l'aria di essere fatto di niente, impossibile scoprire il trucco, peggio che nella Ronda"* di Rembrandt e l'ultimo riferimento solleva le più vibrante proteste della Verdurin, per la quale il capolavoro dell'olandese era *"il più grande dell'universo"*, sul quale, alla pari che sulla "Nona" di Beethoven e sulla "Vittoria di Samotracia", non si poteva assolutamente bestemmiare.

Quando Swann propone al Narratore di presentarlo a Bergotte, il giovane si paragona, nella sua felicità per l'offerta e per il prossimo incontro (Bergotte è il suo idolo letterario) alla figura del giovane Re Magio che appare in un affresco di Bernardino Luini che è al Louvre ma era stato originariamente dipinto per un oscuro Oratorio a Greco Milanese, oggi un quartiere di Milano ma nel XVI secolo comune autonomo; egli si sente *"come il meraviglioso giovane Re dai capelli biondi, dal naso un po' curvo e concavo, col quale, così sembrava secondo molti, avere*

una grande rassomiglianza"; e ancora una volta è stupefacente come Proust appaia conoscere anche nei particolari più minuti, certo attraverso le sue lunghe frequentazioni del Louvre in giovinezza, anche dei dipinti decisamente poco noti.

Un altro esempio della enciclopedica conoscenza e della formidabile capacità di sintesi artistico narrativa di Marcel Proust mi pare si possa cogliere in un altro episodio. Siamo ne "La fuggitiva", dove Albertine, l'antica ragazzina divenuta una donna, è andata a vivere con il Narratore nella casa di Parigi, divenendone "La prigioniera" per la gelosia di lui che provoca una serie di liti e riconciliazioni; lei ad un certo punto non sopporta più la situazione sempre più opprimente e ne fugge senza avvertire il suo ospite; lui ne ha uno choc terribile, non vuole ammettere il distacco e fa ogni sforzo per ritrovarla, senza riuscirvi; le scrive allora una lettera in cui accetta di riaccoglierla per come lei è, ma riceve dalla zia di lei un telegramma in cui se ne annuncia la morte per una caduta da cavallo. Tempo dopo, il Narratore è a Venezia, dove, quando non è a San Marco, studia nelle gallerie dell'Accademia i dipinti di Vittore Carpaccio, il pittore certamente più citato ne "La Recherche". E viene colpito, ecco l'episodio cui accennavo, da "Il Patriarca di Grado che esorcizza un indemoniato", un dipinto degli anni '90 del 1400. E subito ne coglie alcuni aspetti: innanzi tutto *"quel magnifico, fantastico, ammirevole cielo cremisi e viola nel quale si introducono come intarsiati i camini che per la forma svasata e la rossa corolla dei tulipani"* fanno pensare alla Venezia di Whistler (tra Carpaccio e l'Americano vissuto da giovane in Russia e poi a Londra e a Parigi intercorrono quasi 400 anni); e poi i tanti personaggi nel dipinto quattrocentesco, *"un formicolio di vita veneziana, col barbiere che affila il suo rasoio, il negro che porta la sua botte, i musulmani che discutono, i nobili veneziani in broccato, in damascato, con i loro tocchi di velluto..."*; *"e a un tratto riconobbi (è il Narratore che parla) il mantello che Albertine*

(ecco la incredibile attualità della memoria) *aveva messo per venire con me in carrozza scoperta a Versailles, quella sera in cui ero ben lontano dal pensare che solo una quindicina di ore mi separavano dal momento in cui lei sarebbe partita"*; *"un crepuscolo (come in Whistler), quale Albertine avrebbe scritto nella sua ultima lettera, "doppiamente triste, perché arrivava la notte e noi stavamo per separarci"*. E, conclude Marcel, *"tutto ciò mi fece sentire come invaso da un momentaneo turbamento di desiderio e di malinconia"*.

Gran parte della vita di Marcel Proust fu segnata, come si è detto, dalla malattia; dopo uno di questi periodi, che lo ha costretto a star chiuso nell'appartamento parigino (siamo sempre nei ricordi di giovinezza) i genitori gli promettono un viaggio nel nord dell'Italia; questo solo pensiero (*"un viaggio!"*) mette in moto la sua fantasia, la scatena e dapprima il giovane si vede nel pieno di una tempesta, ma poi approda nella calma serena di un paesaggio toscano. E compare allora nel romanzo fra Giovanni da Fiesole, il Beato Angelico, *"con le sue primavere piene di colori, così diverse da quelle di Combray, nelle quali la brina appare ancora sugli aghi dei pini"*, quelle primavere angeliche nelle quali, al contrario, *"fioriscono i gigli e gli anemoni nei campi di Fiesole e Firenze appare su uno sfondo dorato come quelli, proprio, di Beato Angelico"*.

Una delle tante profonde riflessioni, a mio avviso, che Proust pone nel suo romanzo è quella che egli fa a proposito dell'ammirazione che Elstir (ormai lo conosciamo: il grande pittore del romanzo) nutre nei confronti di artisti del passato, come dice Chardin o Perronneau. Questa ammirazione non è capita proprio perché la pittura di Elstir è qualcosa di profondamento diverso da quella ora ricordata; come può, ammirando quei "classici" del '700, Elstir produrre quegli "orrori"? *"Non si rendevano conto"*, questi critici, *"che Elstir dal canto suo, dal suo punto di vista e da quello delle sue*

ricerche, faceva lo stesso sforzo che al loro tempo avevano fatto uno Chardin o un Perronneau e di conseguenza, quando aveva fatto il suo lavoro, egli in quelli ammirava i loro tentativi di novità, in cui vedeva quasi una sorta di frammenti anticipatori della sua opera. Quei critici erano incapaci di aggiungere all'opera di Elstir la prospettiva del Tempo che avrebbe, ad averla, permesso loro di amare o almeno ammirare senza ansia sia quella che questa pittura". Basta ripensare, per comprendere quanto questa riflessione sia importante ai tanti ricordi dei classici, da Velazquez a Poussin a Murillo solo per citarne alcuni, che si ritrovano sia all'inizio che alla fine della immensa opera di Pablo Picasso^f, "il grande, mirabile Picasso" nella definizione che ne dà Proust⁹.

Naturalmente, il periodo in cui Marcel Proust progetta, idea, il suo romanzo è proprio quello, nei primi venti anni del '900, in cui sorgono in pittura quelle che si sarebbero poi chiamate "le avanguardie", dai Fauves ("le belve" o, forse meglio, "i selvaggi") di Matisse, Derain e de Vlaminck, ai nostri futuristi da Boccioni a Balla, ai cubisti ai quali si è già fatto cenno fino all'astrattismo di Kandinskij e di Kupka e al Dada di Duchamp e Picabia. Le discussioni, anche molto accese, su queste nuovissime, e mai né immaginate né viste prima, forme di "arte" erano quindi abituali negli ambienti intellettuali del tipo di quelli descritti da Marcel nei suoi libri. Ne è un esempio quel che accade quando Swann si dà da fare per far acquistare dal Duca e dalla Duchessa di Guermantes un dipinto che nel romanzo viene attribuito a Elstir e che nella realtà si deve a Edouard Manet: si tratta di un semplice mazzo di asparagi e oltre tutto le sue dimensioni sono estremamente ridotte. Elstir nel romanzo ne chiede ben 300 franchi^g, il che determina il concitato rigetto del Duca Basin de Guermantes, un cugino, che vede il dipinto giunto ormai nella magnifica collezione di Oriane de Guermantes: "Io mi sarei rifiutato -esclama costui- di acconsentire alla richiesta di Elstir! Trecento franchi un mazzetto di asparagi!!

Un luigi, ecco al più quel che vale, anche se fossero una primizia!... Sono veramente stupito che una testa fina, un cervello così brillante come è il vostro possa amare una cosa simile..". Al che la Duchessa, alla quale non va certo bene che quel che è stato -bene o male- ammesso nei suoi saloni sia disprezzato, replica che "sono ben lontana dall'accettare tutto quello che fa Elstir, ci sono cose da prendere e cose da lasciare, ma in ogni cosa sua c'è del talento e va ammesso che i pezzi che ho acquistato sono di una rara bellezza". Al che Basin ribatte che lui ammira molto di più una piccola cosa di Vibert^h, "una sciocchezza che sta nel palmo di una mano, ma che emana spirito e acuzie fino alla punta delle unghie, un vero piccolo poema di finezza e anche di profondità".

Poi ci sono coloro, al contrario, che si entusiasmano del nuovo, e se non rinnegano il vecchio, lo relegano in un momento poi quasi ignorato della loro vita. Un esempio ne è la Marchesa Renée-Elodie de Cambremer, che esclama: "In nome del cielo, dopo un pittore come Monet, che è certamente un genio, non mi nominate nemmeno quel vecchio pontefice di Poussin, totalmente senza talento! Che volete, non me la sento proprio di indicare la sua come pittura! Monet, Degas, Manet: ecco i veri pittori. Ed è curioso: tempo fa preferivo Manet, e ora lo ammiro sempre, ma Monet!!! Le sue cattedrali, che meraviglia!!". E il Narratore continua notando che la Marchesa metteva molto scrupolo e tutto il suo compiacimento nel confessare l'evoluzione dei suoi gusti, perché era chiaro che considerava l'evoluzione del suo giudizio critico importante proprio come quella dei diversi modi di dipingere nel tempo da parte di Monet. Poco più avanti Proust torna su questi aspetti di chi, come la Cambremer, vuole apparire sempre aggiornato nei suoi gusti (ma arrivando al massimo a concedere la presenza di un *mugiko* nei racconti di Tolstoj o quella di un contadino come nell'Angelus di Millet) al solo scopo -che è quello vero- di superare le proprie barriere

sociali; *“il trattamento spirituale al quale si sottometteva con lo studiare i capolavori della pittura restava senza effetto nei confronti dello snobismo congenito che l'affliggeva”*.

In un'altra discussione tra il Narratore e Oriane de Guermantes, costei, dice Marcel, *“pur essendo sempre una gran dama giocava spesso a fare proprio la gran dama”*, gli rimprovera di non essere passato da Haarlem, dove come si sa è il grande museo con le opere di Frans Hals, nel suo viaggio in Olanda e con civetteria gli fa notare che Elstir le ha da poco fatto un ritratto che *“non è certo rassomigliante, ma è curioso”*; in esso Oriane compare, e lo dice, come una specie di vecchietta, alla maniera proprio delle *“Reggenti dell'Ospedale”*, il dipinto proprio di Hals. Un dipinto così straordinario, quello di Hals, dice la Duchessa, che *“passandovi davanti seduti sull'imperiale di un tramway si chiederebbe di fermarsi per ammirarlo”*. Al che Marcel, nelle vesti del Narratore, fa una considerazione su come in genere si formano dentro di noi le impressioni artistiche: il discorso della Duchessa sembrerebbe infatti *“implicare che il nostro occhio non sia altro che un'apparecchio che registra delle istantanee”* una osservazione che anticipa di 50 anni quella di Argan¹¹ quando, parlando degli Impressionisti, nota che essi si occupano esclusivamente della *“sensazione visiva”* rifuggendo da altre componenti emotive e più cerebrali.

Ci sono almeno due citazioni di El Greco nel romanzo, in situazioni molto diverse: la prima è ne *“La prigioniera”* ed è a proposito della strana, complessa personalità del barone Charlus, al secolo Palamède de Guermantes. Proust lo avvicina al quadro in cui il grande cretese raffigura il cardinale Fernando Nino de Guevara: *“...il barone teneva devotamente abbassate le sue ciglia annerite, che, in contrasto con le gote incipriate, lo facevano somigliare a un grande inquisitore dipinto dal Greco. Ma quel prete faceva paura, sembrava un prete*

scomunicato, giacché i compromessi cui lo avevano costretto la necessità di appagare i propri gusti e di tutelarne il segreto avevano condotto alla superficie del volto proprio quel che il barone si sforzava di nascondere: una vita dissoluta narrata dalla degradazione morale”, una descrizione veramente inquietante, che spiega, mi pare, il giudizio certo non entusiasta che dell'opera di Proust dà colui che, come ho già indicato, è con grande probabilità la controfigura reale dello stesso Charlus, cioè Robert de Montesquiou. La seconda volta è verso la fine del romanzo, ne *“Il tempo ritrovato”*, quando il Narratore descrive al suo amico Saint-Loup un attacco aereo su Parigi (c'è la guerra e i *“boches”* si danno da fare): *“...una squadriglia dopo l'altra, ogni aviatore scattava così dalla città, trasportato ormai in cielo, simile a una Valchiria. Frattanto lembi di terra, rasente le case, s'accendevano; e io dissi a Saint-Loup che, se si fosse trovato a Parigi il giorno prima, avrebbe potuto, pur contemplando l'apocalisse nel cielo, scorgere sulla terra, come nel Funerale del conte di Orgaz del Greco, dove quei due differenti piani sono paralleli, un vero e proprio vaudeville recitato da personaggi in camicia da notte...”*¹.

Verso la fine dell'immenso romanzo¹, Monsieur Verdurin è morto (sua moglie avrà ancora molte opportunità sposando prima un Duca e poi addirittura il Principe di Guermantes, a sua volta rimasto vedovo) e tale circostanza consente a Proust di riflettere sul fatto che ogni generazione definisce i suoi propri principi estetici (e, potremmo aggiungere, anche quelli medici) e a volte torna sui propri passi per lodare e magari adulare ciò che aveva in un primo tempo condannato. Elstir, infatti, a questo punto, vede, con Verdurin, *“svanire, scomparire gli occhi, la mente che avevano avuto una “visione” della sua pittura, la più corretta...; senza dubbio, erano poi sorti, venuti alla luce, dei giovani che amavano certamente la pittura, ma un'altra pittura; essi non avevano, come era accaduto per Swann e per lo stesso Verdurin, ricevuto le*

lezioni di gusto di Whistler, né quelle di verità di Monet, quelle lezioni che avevano permesso a quei due di giudicare con giustizia Elstir; e costui, dice Proust, dopo la morte di Verdurin con il quale aveva diviso tanti anni si sentiva più solo; fu per Elstir come se un poco della bellezza della sua opera si eclissasse, insieme alla coscienza di quanto di quella bellezza nell'universo restava”.

Se sostituiamo alcuni nomi e alcune parole è quello che posso dire di sentire anche io, con sapiente e consapevole nostalgia, in questo momento di commiato.

Note nel testo

- Gran parte delle citazioni all'opera di Proust si riferiscono alla edizione curata da Yves Tadié per la *Pléiade* tra il 1987 e il 1989; qualche volta ci si riferisce anche all'edizione Gallimard del 1946-47 che si trova su Internet. La traduzione italiana è mia, con qualche libertà.
- La vicenda, nella quale il volume di Proust ebbe la concorrenza di *“La croix de bois”* di un narratore soldato, Roland Dorgelès, è stata narrata di recente da Thierry Laget in: *“Proust, prix Goncourt. Une émeute littéraire”*, Gallimard 2019.
- Nella voce unica del *“Narratore”* del romanzo si intrecciano, come scrive Pietro Citati³, “e stanno nascoste due persone, fuse nello stesso involucro: Marcel il Narratore e Marcel Proust, l'Autore di questo libro”, che ogni tanto si distacca invisibilmente dal primo Marcel, e, dietro le sue spalle, fa un piccolo cenno, che ci spalanca un orizzonte diverso. Nulla è più facile che sbagliare, confondere le due voci, fraintendere il significato del libro. Se vogliamo capire, dobbiamo avere nella memoria l'intera *“Recherche”* e tutti i personaggi e i paesaggi e i motivi e le

immagini e le parole, che formano un solo intreccio”.

- La *“fortuna”* di Vermeer, che fa risorgere dopo due secoli di quasi completo oblio il pittore olandese, si deve a un articolo (*“Van der Meer de Delft”*) del critico Théophile Thoré-Burger apparso nel 1866, al quale fa seguito, ma addirittura nel 1921, un altro articolo in tre parti di Vaudoyer, un amico di Proust, sul giornale *“l'Opinion”*.
- Combray (oggi Illiers-Combray) corrisponde alla cittadina di Illiers, non lontana da Chartres, che nel 1971, in occasione del centenario della nascita dello scrittore, ha cambiato nome proprio ricordando la *“Recherche”* di Proust; lì Marcel trascorse le vacanze estive fino al 1880 nella casa della zia Elizabeth (*“Tante Léonie”* nel romanzo).
- Su questo punto ricordo la mostra *“Picasso et les maitres”* che si tenne al Grand Palais di Parigi tra ottobre 2008 e febbraio 2009.
- Nella realtà, il dipinto di Manet venne offerto dall'Autore al collezionista Charles Ephroussi per la somma di 800 franchi; Ephroussi ne fu così entusiasta che aumentò spontaneamente il prezzo dando 1000 franchi a Manet; questi, di rimando, con spirito e riconoscenza, dipinse un ulteriore asparago, questa volta uno solo, e lo mandò a Ephroussi con un biglietto: *“Ne mancava uno”*. L'asparago solitario oggi sta a Orsay.
- Jehan Georges Vibert (1840-1902) era un pittore alla moda per i suoi quadretti originali e spiritosi: molto noto (l'ho citato anche io nella mia conversazione in Accademia nel 2022¹⁰) il suo dipinto sul Vescovo gottoso che per la sua malattia deve rimandare indietro una ricca colazione.
- L'episodio era realmente accaduto una sera del 1917 e Proust ne scrive l'11 ottobre di quell'anno a Madame Straus, la vedova di Bizet.
- Siamo infatti ne *“Le temps retrouvé”*.

LE OPERE PITTORICHE CITATE (In ordine alfabetico degli Autori)

Bakst, Léon	Le diner, 1902 (da Wikipedia)
Beato Angelico	Incoronazione della vergine, 1442, Uffizi, Firenze
Benozzo Gozzoli (v. Lasinio, Carlo)	
Benozzo Gozzoli	Corteo del Magi, 1460, Palazzo Medici Ricciardi, Firenze
Boldini, Giovanni	Ritratto del Conte di Montesquiou, 1897, Orsay, Parigi

Botticelli	La primavera, 1480 c., Uffizi, Firenze
Botticelli	Venere e le tre Grazie, 1486, Louvre, Parigi
Botticelli	La Madonna del melograno, 1487, Uffizi, Firenze
Carpaccio, Vittore	Il Patriarca di Grado esorcizza un indemoniato, 1494, Gallerie dell'Accademia, Venezia
Chardin, Jean-Baptiste	La razza, 1728, Louvre, Parigi
Degas, Edgar	Place de la Concorde, 1875, Ermitage, San Pietroburgo
El Greco	Il Cardinale de Guevara, 1660 c., New York
El Greco	I funerali del conte di Orgaz, 1586, Toledo
Filipepi Alessandro (v. Botticelli)	
Fra Giovanni da Fiesole (v. Beato Angelico)	
Gris, Juan	Ritratto di Picasso, 1912 c., The Art Institute, Chicago
Gursat, Georges	Studio per la fisionomia di Montesquiou. 1891 (da Wikipedia)
Hals, Frans	Le reggenti dell'ospizio per vecchi, 1664, Museo Hals, Haarlem
Hogarth, William	I coniugi Jeffreys e il figlio, 1730, Yale Centre, New Haven
Lasinio, Carlo	Incisione (inizio XIX secolo) da Benozzo Gozzoli, camposanto di Pisa: Storie di Abramo
Lecomte du Nouy, Pierre	Ritratto del prof. Adrien Proust, 1885
Leonardo da Vinci (v. Morghen, Raffaello)	
Luini, Bernardino	Adorazione dei Magi, 1520, Louvre
Manet, Edouard	Gli asparagi, 1880, Colonia
Manet, Edouard	Un asparago, 1800, Orsay, Parigi
Manet, Edouard	Argenteuil, 1874, Tournai
Millet, Jean François	L'Angelus, 1859, Orsay, Parigi
Modigliani, Amedeo	Ritratto di Lèon Bakst, National Gallery of Art, Washington
Monet, Claude	La cattedrale di Rouen, 1894, Orsay, Parigi
Moreau, Gustave	L'apparition, 1875, Orsay, Parigi
Morghen, Raffaello	Incisione (fine XVIII secolo) da Leonardo da Vinci: il Cenacolo, Convento di Santa Maria delle Grazie, Milano
Nadar	Fotografia del Dottor Adrien Proust
Picasso, Pablo	Las meninas (da Velazquez), 1957
Picasso, Pablo	El bobo (da Murillo), 1959
Picasso, Pablo	Il ratto delle Sabine (da Poussin)
Proust, Marcel	Due disegni
Rembrandt	La ronda di notte, 1642, Rijksmuseum, L'Aia
Sebastiano del Piombo	Martirio di s. Agata, 1520, Palazzo Pitti, Firenze
Sem (v. Gursat, Georges)	
Theocopulos Domenico (v. el Greco)	
Tornachon, Gaspar- Felix (v. Nadar)	
Turner, William	Eruzione del Vesuvio, 1820, Yale
Vermeer Jan	Veduta di Delft, 1660, L'Aia
Vibert, Jean	L'educazione di Azor (da Wikipedia)
Whistler, James	Composizione in nero e oro; ritratto del Conte Robert de Montesquiou. 1891. Frick Collection, New York
Whistler, James	L'Orage, crepuscule, 1880, Tate Gallery, Londra

BIBLIOGRAFIA

1. Ceccarelli G. Malattie di artisti. Roma: Aracne, 2020.
2. Vincens A. Marcel Proust, "La Recherche", les personnages. Paris: Ed. Frontinesque, 2015.
3. Citati P. La colomba pugnalata. Proust e la Reserche. Milano: A. Mondadori Ed., 1995.
4. Albaret C. Monsieur Proust. Milano: SE, 1973.
5. Leonardo da Vinci. Trattato della pittura. 1540.
6. Antiseri D, Cagli V. Dialogo sulla diagnosi: un filosofo e un medico a confronto. Roma: Armando Ed., 2008.
7. Lazzeri D, Al Mousawi A, Nicoli F. Sandro Botticelli's Madonna of the Pomegranate: the hidden cardiac anatomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019; 28: 619-21.
8. Medical Research Council Investigation. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *BMJ* 1948; 2: 769-82.
9. Blanche JE. *Propos de peintre*. Paris: Segquier Ed., 2013.
10. Ceccarelli G. La medicina nell'arte. *Atti Accademia Lancisiana* 2022; 66: 215-25.
11. Argan GC. *L'arte moderna 1770-1970*. Firenze: Sansoni Ed., 1970.

Prof. Giovanni Ceccarelli, Pediatra, Libero
Docente in Pediatria

Per la corrispondenza:
gianni.ceccarelli@alice.it

Norme da rispettare per la pubblicazione delle Relazioni sugli "Atti della Accademia Lancisiana".

Gli "Atti" costituiscono il documento dell'attività scientifica dell'Accademia Lancisiana. Al tempo stesso sono un titolo di prestigio tale da promuovere riconoscimenti morali e contributi economici, indispensabili per la vita dell'Accademia, da parte degli Enti. È quindi impegno di tutti gli Accademici e i Soci che gli "Atti" riportino sempre il resoconto completo dell'attività scientifica svolta.

L'Accademia Lancisiana pubblica sugli "Atti" i testi delle relazioni dei Simposi, Conferenze e Comunicazioni tenute nel corso di ogni anno accademico. A norma dello Statuto dell'Accademia (Regolamento per la pubblicazione degli Atti, art. 5) **«Chiunque svolga una relazione, una conferenza, una comunicazione è tenuto a pubblicarne il testo negli "Atti"».**

I testi dovranno essere inediti, non consegnati contemporaneamente ad altre riviste scientifiche, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia etica della ricerca.

La responsabilità dell'osservanza di quanto sopra e quella del contenuto scientifico è esclusivamente degli Autori.

Testi. I lavori redatti in formato elettronico (Word) dovranno pervenire alla Segreteria dell'Accademia Lancisiana (e-mail: lancisi@aruba.it) **entro il giorno della Seduta** e dovranno riportare: titolo, Autore/i, Istituzione presso cui il lavoro è stato svolto, indirizzo e-mail dell'Autore che si impegna a tenere la corrispondenza con la Rivista.

I Moderatori dei Simposi dovranno impegnarsi a garantire la consegna dei testi da parte dei singoli Relatori inderogabilmente entro il termine sopra indicato, nonché il rispetto delle presenti norme redazionali.

La redazione si riserva il diritto di apportare al testo eventuali necessarie modifiche nel rispetto delle norme redazionali.

I testi dovranno essere accompagnati dalla firma da parte dei singoli Autori della "Dichiarazione di responsabilità/Autorizzazione a pubblicare" allegata alle presenti norme, da consegnare tassativamente prima della Seduta.

Tale "liberatoria" esime la Rivista da eventuale correzione di bozze da parte dell'Autore.

Abbreviazioni e simboli. Eccetto che per quelle standard (unità di misura, simboli chimici,

matematici, statistici ecc.), l'uso delle abbreviazioni deve essere evitato. I termini ricorrenti nel testo possono essere abbreviati riportandoli una prima volta per intero e facendoli seguire dall'abbreviazione.

Bibliografia. Le voci bibliografiche devono essere numerate in ordine di citazione e riportate nel testo con *numero ad esponente senza parentesi*. Per gli acronimi delle riviste si faccia riferimento all'Index Medicus, indicandone, invece, il nome per intero ove non siano tra quelle citate. In caso di *bibliografia essenziale* seguire rigorosamente l'ordine alfabetico delle citazioni, senza alcuna numerazione.

Si usi lo stile più sotto esemplificato:

Citazioni da riviste: 1) Articoli standard (elencare tutti gli Autori quando siano sei o meno; se sono sette o più elencare solo i primi tre ed aggiungere et al.):

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

2) Autore non riportato: Coffee drinking and cancer of the pancreas [editoriale]. *BMJ* 1981; 283: 628.

Citazioni da libri ed altre monografie: 1) Capitoli di libri: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganism. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanism of disease*. Philadelphia: Saunders, 1974; 457-72.

2) Atti di congressi: Harley NH. Comparing random daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, eds. *Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium, 1984* Ocl 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985; 69-78.

Tabelle e figure. Le tabelle devono avere un breve titolo. Tabelle e figure non devono essere inserite nel testo di Word, ma allegate a parte come file grafici con le relative didascalie.

Per quanto non espressamente specificato nelle presenti norme si rimanda alle indicazioni fornite da *New England Journal Medicine* alla pagina <https://www.nejm.org/author-center/new-manuscripts>

