

Pulmonary Perspectives

Dicembre 2005 • volume 22, No. 4

Apnea del sonno e salute pubblica

L'apnea del sonno (o apnea notturna) rappresenta un importante problema di salute pubblica e l'attuale approccio diagnostico e terapeutico dei problemi respiratori sonno-correlati sta maggiormente mettendo in luce il problema, piuttosto che ridurlo.

L'apnea del sonno rappresenta un problema di salute pubblica in quanto è frequente, mortale e può determinare danni alla popolazione generale e non solo ai pazienti che ne sono affetti. Molti pazienti che soffrono di apnea notturna possono essere identificati in base all'esame clinico o perfino con l'utilizzo di appositi questionari. Inoltre, per tale patologia è disponibile un trattamento sicuro, efficace ed anche non costoso.

Ancora, fino a un terzo dei pazienti necessitano di uno o più viaggi in ambulatori specializzati per le malattie del sonno prima di ottenere la copertura delle spese necessarie per il trattamento, e alcune compagnie assicurative trattengono i rimborsi delle spese per il trattamento di tale patologia nei pazienti "non collaboranti". Più recentemente, alcuni stati hanno approvato una legislazione che elimina i pagamenti per il trattamento dell'apnea notturna nei pazienti assistiti da programma Medicaid. Ancora, per il costo di un singolo studio diagnostico per l'apnea notturna, è possibile trattare in maniera efficace da tre a sette pazienti

Io spingo tutti coloro coinvolti nel trattamento dei pazienti con apnea notturna a lavorare per la ricerca di approcci a questa patologia sempre più rapidi e con un migliore rapporto costo-efficacia.

L'apnea notturna è comune

La prevalenza attuale dell'apnea ostruttiva del sonno nel Nord America è probabilmente intorno al 5% della popolazione (Young e coll. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217). Tale cifra rende tale patologia comune quasi quanto l'asma bronchiale. È probabile che l'apnea del sonno continuerà ad essere sempre più comune nel futuro prossimo prevedibile, poiché due dei suoi maggiori fattori di rischio, obesità ed età avanzata, presentano entrambi una prevalenza in aumento. La maggior parte degli studi sulla prevalenza dell'apnea del sonno sono basati sull'utilizzo della polisonnografia (PSG) e hanno utilizzato dei valori arbitrari di soglia dell'indice di apnea/ipopnea (AHI). Tuttavia, si potrebbe obiettare che ci sono molti pazienti che non soddisfano gli attuali criteri diagnostici basati sulla PSG per il trattamento con ventilazione continua a pressione

positiva (CPAP) che potrebbero trarre benefici da questo trattamento. Tra costoro, vi sono persone con sindrome da resistenza delle alte vie aeree (Guilleminault e coll. *Chest* 1993; 104: 781) e fibromialgia (Gold e coll. *Sleep* 2004; 27: 459). Infatti, il sondaggio condotto nel 2005 *Sleep in America Poll*, sponsorizzato dalla National Sleep Foundation, ha riscontrato una prevalenza del 26% in un campione rappresentativo di americani che presentavano un punteggio positivo nel questionario di Berlino per i disturbi respiratori sintomatici del sonno (Netzer e coll. *Ann Intern Med* 1999; 131: 485; Hiestand. Presentato a *Chest* 2005; il 31 ottobre 2005; Montreal, QC, Canada). Chiaramente, inviare un adulto su quattro della popolazione degli Stati Uniti in un centro dei disturbi del sonno non rappresenta una via pratica (né praticabile). Tuttavia, lasciare non diagnosticata una sospetta apnea del sonno e, quindi, non trattarla rappresenta una opzione non conveniente, poiché l'apnea del sonno è una patologia potenzialmente mortale.

IN QUESTO NUMERO

Apnea del sonno e salute pubblica

Barbara Phillips, MD, MSPH, FCCP

Lung Cancer in US Minorities

M. Patricia Rivera, MD, FCCP

A New Look at Endocrinopathy of Severe Sepsis and Septic Shock

Ravindra M. Mehta, MD, FCCP
Alice Beal, MD, FCCP

EDITORIAL BOARD

Deborah Shure, MD, Master FCCP, Editor
Aymarah M. Robles, MD, FCCP, Deputy Editor
Alice Beal, MD, FCCP
Antonino Catanzaro, MD, FCCP
Paul Selecky, MD, FCCP
Jeanine P. Wiener-Kronish, MD, FCCP
Anthony Yim, MD, FCCP

EDITORIAL STAFF

Pamela Goorsky, Assistant VP, Editorial Services
Christine Mentink, Copy Editor
Eric Wells, Production

A publication of the American College of Chest Physicians 3300 Dundee Road • Northbrook, IL 60062 • phone (847) 498-1400 • fax (847) 498-5460
Available online: www.chestnet.org/about/publications/index.php
Copyright © 2005 by the American College of Chest Physicians

L'apnea del sonno è mortale

Le più conosciute conseguenze dell'apnea del sonno sono le conseguenze cardiovascolari e gli incidenti automobilistici, sebbene esistano molte altre gravi sequele di questa patologia. Attualmente l'apnea del sonno è annoverata come la prima tra le cause trattabile di ipertensione dal Joint National Council of High Blood Pressure (Chobanian e coll. *JAMA* 2003; 289: 2560). Questa osservazione è basata su numerosi, ben fatti, studi che dimostrano un aumentato rischio di ipertensione perfino in quei pazienti con disturbi respiratori del sonno di grado lieve così come un miglioramento dei valori pressori dopo CPAP in assenza di ogni altro trattamento (Pepperell e coll. *Lancet* 2002; 359: 204; Becker e coll. *Circulation* 2003; 107: 68). Numerose altre evidenze suggeriscono una stretta correlazione tra apnea del sonno ed eventi ischemici, aritmie, ipertensione arteriosa polmonare, accidenti cerebrovascolari e scompenso cardiaco congestizio. Tutte le complicanze cardiovascolari dei disturbi respiratori sonno-correlati vanno incontro a miglioramento dopo terapia con CPAP (Philips. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 131).

Le malattie cardiovascolari rimangono la più importante causa di morte in questo paese, e vi è una continua disperata ricerca di strumenti efficaci per la loro prevenzione. I cardiologi stanno iniziando a considerare i disturbi respiratori sonno-correlati come una causa importante di morbilità e mortalità cardiaca. I cardiologi vivono in una cultura "dell'urgenza" e stanno rapidamente esplorando nuove vie per utilizzare strumenti a loro familiari (ritmo cardiaco e/o pulso-ossimetria monitor) per fornire ai pazienti il giusto trattamento quanto più rapidamente possibile e in maniera relativamente economica.

Gli anestesisti, da parte loro, riconoscono che l'apnea del sonno non trattata è un fattore critico in grado di aumentare il rischio dell'anestesia generale o di sedazione e stanno muovendosi allo scopo di sviluppare delle linee guida per raggiungere una diagnosi e quindi un trattamento che possano ovviare al ritardo e alle spese del laboratorio del sonno.

Ancora più grave delle conseguenze cardiovascolari dell'apnea del sonno, tuttavia, è l'aumentato rischio di incidenti automobilistici associato con dispnea del sonno non trattata, poiché tali eventi possono danneggiare molte più persone che semplicemente colui che, alla guida del veicolo, risulta affetto da tale patologia. È noto da molti anni che persone affette da apnea del sonno non trattata presentano un rischio aumentato per incidenti automobilistici e che un efficace trattamento con CPAP può ridurre tale rischio (Turkington e coll. *Thorax* 2004; 59: 56; George. *Thorax* 2001; 56: 508). La conseguenza pratica di tale informazione è che è diventato obbligatorio lo screening di routine ed il trattamento dell'apnea del sonno per tutti gli autisti commerciali.

Oltre alle conseguenze cardiovascolari ed agli incidenti automobilistici associati con l'apnea del sonno, una moltitudine di altri problemi sono stati correlati all'apnea del sonno con diversi gradi di evidenza. Tra tali problemi ricordiamo disfunzioni cognitive, depressione, fibromialgia, intolleranza al glucosio e sindrome meta-

bolica, impotenza, aumentate spese sanitarie. Tutte queste condizioni migliorano, o risultano essere reversibili, dopo trattamento con CPAP. Pertanto, si può affermare che l'apnea del sonno ha numerose e gravi conseguenze.

L'apnea del sonno può essere spesso diagnosticata con monitor portatili, ossimetri e algoritmi di screening

L'attuale "gold standard" per la diagnosi di apnea del sonno è la polisonnografia (PSG) ambulatoriale. Molti medici specialisti in malattie del sonno e numerose istituzioni che li rappresentano continuano a insistere che la PSG e la conseguente possibilità di ottenere un AHI sono necessari per la diagnosi ed il trattamento dell'apnea del sonno. Tuttavia, per certi aspetti, risulta sempre più evidente che la PSG è uno strumento di diagnosi molto impreciso. Prendiamo, per esempio, due individui che presentano lo stesso importante dato di un AHI uguale a 10 (Tabella 1). Questi pazienti pertanto sembreranno identici alla valutazione di un agente assicurativo o di un medico superficiale. Ma, forse, uno degli eventi respiratori di questi individui dura dai 12 ai 15 secondi, non disturba il sonno, non determina una caduta della saturazione dell'ossigeno sotto il 90%, non è associato ad aritmie cardiache. Assumiamo che l'altro individuo con un AHI di 10 abbia periodi di apnea che durano più di un minuto, non raggiunga mai la fase "rapid eye movement" (REM, ossia di movimenti rapidi degli occhi) o la fase del sonno a onde lente a causa del suo disturbo del sonno, si desaturi regolarmente intorno ad un range del 75%, abbia un episodio di tachicardia ventricolare durante uno dei suoi episodi ipossiemici. Questi due individui sono pertanto molto differenti l'uno dall'altro. Paradossalmente, nessuno dei due sarebbe qualificato per ottenere dal sistema Medicaid un rimborso per il trattamento con CPAP a causa dell'assenza di altre documentate comorbilità e, forse, effettivamente, il primo paziente non la richiede. Il secondo paziente, tuttavia, chiaramente è affetto da un'apnea del sonno che mette a rischio la sua vita ed, in questo caso, il basarsi semplicemente sull'AHI ha ridotto la nostra capacità di fornire a tale individuo una corretta diagnosi e un corretto trattamento.

Questa sopravvalutazione della capacità diagnostica dell'AHI non solo ha per anni condizionato negativamente l'approccio terapeutico al paziente, ma ha anche limitato la nostra capacità di effettuare studi critici e rigorosi necessari per meglio definire e comprendere la storia naturale e per cercare il migliore approccio terapeutico dei disturbi respiratori del sonno. Stradling e Davies avevano ragione quando scrivevano: "Molti aspetti riguardo la corretta definizione della sindrome delle apnee/ipopnee ostruttive del sonno rimangono ancora oggi non risolti in maniera soddisfacente. Come conseguenza di ciò, non è possibile disporre di dati affidabili sulla reale prevalenza della sindrome dell'apnea/ipopnea ostruttiva del sonno. Appare evidente la necessità di utilizzare nuovi approcci per identificare coloro che presentano una patologia responsiva alla CPAP e per poter eseguire delle stime più accurate sulla reale prevalenza

Tabella 1 - Perché l'AHI è un indice diagnostico poco sensibile

Quale di questi due pazienti è più grave?

	Paziente 1	Paziente 2
AHI, numero di eventi/ora	10	10
Durata delle apnee	10-22	10-90
Livello più basso di SaO ₂ , %	90	71
% di sonno REM	18	0
Numero di risvegli/ora	8	80
Aritmie cardiache	Nessuna	Tachicardia ventricolare durante la desaturazione

della sindrome dell'apnea del sonno nella popolazione generale (Stradling e Davies. *Thorax* 2004; 59: 73)

Tale situazione appare ancora più evidente in campo pediatrico, dove numerosi dati dimostrano che i bambini che russano presentano disfunzioni cognitive e problemi del comportamento. Standard diagnostici per l'apnea del sonno sono sconosciuti, e la maggior parte dei bambini che vengono trattati con tonsillectomia per apnea del sonno non hanno una PSG (Weatherly e coll. *Sleep Med* 2003; 4: 297) ed in ogni caso la PSG non è in grado di predirne la risposta al trattamento (Goldstein e coll. *Pediatrics* 2004; 114: 33).

Esistono strumenti portatili in grado di eseguire monitoraggi che assomigliano agli studi eseguiti negli ambulatori di PSG (che sebbene non ottimale, rappresenta il "gold standard") e ottengono dati confrontabili alla PSG. La maggior parte di ciò che noi conosciamo riguardo le complicanze cardiovascolari dell'apnea del sonno proviene dallo studio Sleep Heart Health Study (SHHS), il quale ha utilizzato esclusivamente un dispositivo portatile di PSG (Iber e coll. *Sleep* 2004; 27: 536). La maggior parte dell'eccellente lavoro condotto sull'epidemiologia e sulle conseguenze dei disturbi respiratori correlati al sonno proviene dall'uso di strumenti di monitoraggio portatili ed è ritenuto sufficientemente buono per essere pubblicato e ricavare conclusioni scientifiche ma inaccettabile per l'uso clinico. Tutto ciò non sembra essere razionale.

Ancora più semplice della PSG portatile è l'ossimetria. Per i pazienti che non presentano i classici sintomi e segni dell'apnea del sonno ma sono potenzialmente a rischio, lo studio dell'ossimetria può essere diagnostico (Pittman e coll. *Sleep* 2004; 27: 923; Whitelaw e coll. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 188) L'indice di desaturazione dell'ossigeno è stato utilizzato in Inghilterra e nella maggior parte dell'Europa Occidentale per più di dieci anni, per predire esiti e per stabilire il trattamento, e ha funzionato abbastanza bene. Un piccolo segreto ben conosciuto dello studio SHHS, infatti, è che i punteggi delle polisinnografie richiedevano una desaturazione dell'ossiemo globina del 4% per dare un punteggio agli eventi di apnea e di ipopnea, poiché tali punteggi non potevano raggiungere altrimenti una suf-

ficiente affidabilità per valutare apnea e ipopnea. In altre parole, i dati ottenuti dallo studio SHHS sono principalmente basati sull'ossimetria, descritti poi in modo tale da sembrare come AHI.

Tale osservazione ci dice due cose: primo, se il personale dedicato e addestrato dell'ufficio centrale del National Institutes of Health-funded grant deputato a valutare i punteggi non ha potuto raggiungere una valutazione affidabile dei risultati della polisinnografia senza tener conto dei dati dell'ossimetria, appare altamente improbabile che ciò possa essere fatto da un ambulatorio dello studio del sonno di medio livello. In altre parole, i dati sugli AHI rilasciati da uno dei centri per lo studio del sonno sono difficilmente confrontabili e/o ripetibili con quelli ottenuti presso un altro centro, e pertanto il dato fornito dall'AHI diviene di relativa utilità clinica. Secondo, l'ossimetria rappresenta un valido strumento predittivo.

In passato, i clinici erano abituati a fare diagnosi di apnea del sonno sulla base dei dati clinici anche in assenza del monitoraggio del sonno, basandosi sulla gravità del russamento. Infatti, in alcuni pazienti la stessa diagnosi di apnea del sonno è perfino più semplice che l'uso dei sistemi di monitoraggio portatili o dell'ossimetria. Alcuni pazienti, non tutti, possono essere diagnosticati senza l'utilizzo di monitoraggio notturno. Per esempio, ci sono tipici pazienti di media età, obesi, di sesso maschile il cui russare disturba altri pazienti nella stanza. È stato dimostrato che numerosi algoritmi basati sulla semplice raccolta di dati anamnestici e clinici ben si correlano con la PSG (Maislin e coll. *Sleep* 1995; 18: 158; Rowley e coll. *Sleep* 2000; 23: 929; Kushida e coll. *Ann Intern Med* 1997; 127: 581; Tsai e coll. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1427).

È disponibile un trattamento sicuro, efficace e reversibile

La maggior parte di quanto sappiamo riguardo le conseguenze sfavorevoli dei disturbi respiratori sonno-correlati è stato conosciuto grazie all'osservazione degli effetti benefici dell'appropriato trattamento sulle conseguenze dell'apnea del sonno. Come risultato, esiste una forte evidenza in letteratura che la CPAP, in modelli di studio terapeutici, è in grado di indurre una regressione o di attenuare grandemente la maggior parte delle complicazioni dell'apnea del sonno, compresi l'ipertensione, i fatti ischemici, le aritmie, gli incidenti automobilistici, i disturbi dell'umore, le disfunzioni cognitive e perfino l'impotenza (Gold e coll. *Sleep* 2004; 27: 459; Pepperell e coll. *Lancet* 2002; 359: 204; Becker e coll. *Circulation* 2003; 107: 68; Philipps. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 131; Turkington e coll. *Thorax* 2004; 59: 56). Inoltre, la CPAP migliora la sonnolenza nei pazienti che non hanno apnea del sonno diagnosticabile alla PSG ma soffrono della sindrome della resistenza delle alte vie aeree. La CPAP, poi, riduce i costi di assistenza sanitaria e migliora la qualità della vita. Infine, la CPAP ha dimostrato di fornire benefici anche nei pazienti con fibromialgia e reflusso gastroesofageo (Gold e coll. *Sleep* 2004 27: 459; Green e coll. *Arch Intern Med* 2003; 13: 163).

La CPAP si è dimostrata essere un trattamento molto sicuro. Effetti collaterali avversi comprendono secchezza nasale, rinorrea, epistassi, abrasioni e rash. Confrontiamo questi effetti collaterali con i rischi che comporta un'apnea del sonno non trattata che includono incidenti automobilistici, cerebropatie vascolari acute e impotenza! Come ha affermato Peter Farrel nel settembre 2005 "Il solo modo in cui un paziente può ricevere dei danni dall'uso di un ventilatore CPAP è se questo paziente viene colpito alla testa da una di queste macchine". Io sono fondamentalmente d'accordo con questa affermazione. La diagnosi ed il trattamento empirico dell'apnea e possibile solo se è attivo un sistema di automodulazione della CPAP (APAP). Una recente metanalisi (Ayas e coll. *Sleep* 2004; 27: 249) di nove studi randomizzati condotti su un numero complessivo di 282 pazienti ha concluso "In confronto con la CPAP tradizionale, la APAP è associata con una riduzione della pressione media. Tuttavia, la APAP e la CPAP tradizionale si sono dimostrate simili riguardo l'aderenza dei pazienti al trattamento, la loro capacità di eliminare eventi respiratori e di migliorare la sonnolenza soggettiva".

Al momento, la differenza nei costi tra CPAP e APAP è minima, ma la differenza tra il costo di un ventilatore APAP e uno studio in un laboratorio del sonno per titolare i valori di CPAP è enorme. Tuttavia, per coloro che rimangono scettici riguardo l'utilità della APAP è anche possibile affermare che la semplice impostazione dei valori di ventilazione tra 8 e 12 cm di H₂O rappresenta un approccio terapeutico efficace (Masa e coll. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1218; Hukins. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 500).

Il fattore economico

L'attuale sistema fiscale mi sembra qualcosa ove tutto funziona al contrario. Consideriamo che sia il sistema "Centers for Medicare" sia "Medicaid Services" pagano in alcune regioni fino a 800 \$ e più per una PSG e che una tipica "tariffa completa" in un laboratorio per lo studio del sonno è superiore a 2000 \$. In confronto a ciò, il prezzo medio per un ventilatore medio CPAP, o perfino per un ventilatore APAP varia da 300 \$ a 400 \$. Recentemente, il sistema sanitario "Missouri Medicaid" ha abolito il pagamento della CPAP per i pazienti con apnea del sonno, mentre probabilmente continuerà a rimborsare i costi per la diagnosi di apnea del sonno (Ayas e coll. *Sleep* 2004; 27: 249). Pertanto, non sembra razionale pagare di più per diagnosticare una malattia piuttosto che per la sua terapia, specialmente quando si tratta di una patologia mortale e con una prevalenza elevata, ed è disponibile un trattamento sicuro in grado di controllare la patologia stessa e le sue complicanze. Perché accade ciò? Io penso che sia da attribuire al prezzo elevato associato alle prestazioni erogate nei laboratori per la diagnosi delle malattie del sonno.

Conclusioni

Il dato di rilievo è che circa il 5% della popolazione americana soffre di apnea del sonno che può rivelarsi mortale per tutti coloro che ne sono affetti. Per una significativa minoranza di tali pazienti la diagnosi di apnea del sonno

può essere effettuata semplicemente sulla base della storia clinica e dell'esame fisico. Per alcuni dei pazienti rimanenti, possono essere utilizzati dispositivi portatili di monitoraggio e ossimetri. Mentre è estremamente importante enfatizzare che i test di screening possono essere utilizzati, quando positivi, per confermare la malattia, tali esami non possono essere utilizzati, quando negativi, per escludere la malattia; dall'altro lato è anche importante accelerare il trattamento di quei pazienti che si addormentano nelle nostre sale di attesa.

Ci saranno poi i pazienti che necessitano di essere visitati nei centri per le malattie del sonno, compresi quei pazienti con sospetta apnea del sonno i cui test di screening sono negativi, i pazienti che non rispondono alla terapia con CPAP, i pazienti con coesistenti malattie polmonari e i pazienti con malattie del sonno diverse dall'apnea ostruttiva del sonno. Ma il richiedere una PSG eseguita presso un centro per lo studio del sonno come requisito per il trattamento dell'apnea del sonno in ogni paziente rappresenta una contraddizione rispetto ad un principio fondamentale di salute pubblica: noi dobbiamo rimuovere, non imporre, le barriere tra i pazienti con malattie potenzialmente mortali e il trattamento efficace e sicuro di tali malattie. Una APAP empirica o una CPAP con valori pressori standardizzati, le quali attualmente hanno costi inferiori rispetto a una PSG eseguita in un laboratorio del sonno, sono entrambi trattamenti sicuri ed altamente efficaci.

Barbara Philipps, MD, MSPH, FCCP

Professor

Division of Pulmonary, Critical Care,
and Sleep Medicine

University of Kentucky College of Medicine
and School of Public Health

Lexington, KY

Questo approfondimento identifica chiaramente due delle maggiori problematiche correlate ai disturbi respiratori del sonno: la definizione della malattia e la sua razionale valutazione. Il problema di una corretta definizione sembrerebbe richiedere un ulteriore sforzo educativo per superare certi vecchi standard obsoleti. Il focalizzare il tema della diagnosi e del trattamento come un reale problema di salute pubblica è interessante. Ciò infatti ci costringe a considerare le conseguenze personali e sociali di una terapia inadeguata e individua la responsabilità per un cambiamento non solo nell'agire dei medici ma anche nell'operato di tutti coloro che sono coinvolti nei programmi di salute pubblica. Accettando i suggerimenti di questo editoriale, un numero molto maggiore di pazienti potrebbe ricevere i benefici dalla terapia di cui necessitano. Questo articolo è da considerarsi una vera e propria chiamata all'azione

—Editor

PNEUMORAMA offre ai suoi lettori un articolo tratto dal numero di dicembre 2005 di Pulmonary Perspectives, una pubblicazione trimestrale dell'American College of Chest Physicians.

Traduzione a cura di Claudio Mastruzzo, Università degli Studi, Catania